

Tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Dr Albert Oriol. Pamplona. 14 de Marzo de 2019.

I.- Fundamentos del tratamiento.

El primer objetivo del tratamiento de primera línea del mieloma múltiple es controlar los síntomas y evitar la progresión del daño orgánico. Los tratamientos estándar actuales consiguen este objetivo en la mayoría de pacientes. El objetivo final del tratamiento, retrasar al máximo la recaída y prolongar todo lo posible la supervivencia global, pasa por obtener una respuesta de la máxima calidad. Una mayor profundidad de la respuesta, se asocia a un tiempo más prolongado hasta la progresión y finalmente a una mayor supervivencia [1,2]. La calidad y duración de la primera respuesta son de gran importancia. En primer lugar, porque la respuesta representa cerca de la mitad del tiempo de supervivencia del paciente con mieloma, pero adicionalmente, también es el tiempo con mejor calidad de vida ya que el paciente tendrá menos secuelas relacionadas con el mieloma o los tratamientos que en etapas posteriores de la enfermedad. Adicionalmente, una pequeña proporción de pacientes, tras una respuesta inicial de máxima calidad, pueden llegar a no recaer nunca [3]. Los primeros fármacos empleados en el tratamiento del mieloma fueron los alquilantes [4] y los corticoides [5]. Solemos referirnos a “nuevos agentes” o “nuevos fármacos” para hablar de familias de fármacos desarrollados a partir de los años 90, los inhibidores del proteasoma [6] y los inmunomoduladores [7], o en la última década, los anticuerpos monoclonales [8]. A lo largo de los años, diversos estudios han ido demostrando la importancia de superioridad de la intensidad y la duración del tratamiento para mejorar el grado de respuesta y su duración. También se ha demostrado la superioridad de la combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción sobre la mono o biterapia [9-17]. En consecuencia, la capacidad del paciente para tolerar tratamientos más o menos intensivos, tendrá un impacto en los resultados y el pronóstico y requerirá ajustar el tratamiento a la edad y otras características del paciente.

II.- Tratamiento del paciente “joven” (candidato a altas dosis de melfalan).

En pacientes jóvenes (hasta los 65 o 70 años) y con un estado general adecuado, se debe aspirar a un tratamiento de máxima intensidad y duración. El tratamiento suele estructurarse en una etapa de inducción, cuyo objetivo es obtener una respuesta de la máxima profundidad posible, seguida de una intensificación (melfalan a altas dosis y rescate con progenitores hematopoyéticos autogénicos) con el objetivo de reducir todavía más la enfermedad residual, consolidación (tratamiento adicional post-trasplante que pretende mejorar todavía más la respuesta) y mantenimiento (menos intensivo y prolongado destinado a mantener en el tiempo la respuesta alcanzada). El tratamiento de inducción ideal ha de ofrecer una baja tasa de resistencias primarias,

tener baja toxicidad y maximizar la proporción de pacientes que obtienen una respuesta de calidad. Adicionalmente no han de impedir una adecuada recolección de progenitores para el trasplante autogénico posterior. Los tratamientos de inducción que mejores resultados han ofrecido hasta el momento son las combinaciones de inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y dexametasona. La combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona [14-16] es la referencia y el triplete de inducción aprobado en Europa, aunque tanto en Europa como en Estados Unidos, se emplea cada vez más la combinación de lenalidomida, bortezomib y dexametasona [13,17] cuyo perfil de toxicidad es más favorable. Independientemente de la eficacia obtenida con el tratamiento de inducción, la intensificación con altas dosis de melfalan mejora la profundidad de la respuesta, lo que impacta positivamente en la supervivencia libre de progresión [17] y en algunos estudios en la supervivencia global [18-19]. Puesto que el objetivo del tratamiento inicial es obtener una respuesta de la máxima profundidad posible, parece razonable administrar tratamiento adicional en pacientes con persistencia de enfermedad residual y en los que la toxicidad no sea un factor limitante. Existe evidencia del beneficio en términos de mejora de la respuesta tanto para la consolidación basada en un segundo trasplante [20] como basada en ciclos adicionales de combinaciones similares o iguales a la inducción [21,22]. A pesar de ello, no hay un tratamiento óptimo de consolidación bien establecido ni aprobado por las autoridades reguladoras. Existen diversos ensayos intentando probar la eficacia de distintos fármacos en mantenimiento. Sin embargo, la monoterapia con lenalidomida es actualmente el único tratamiento de mantenimiento post-trasplante aprobado por la EMA por su claro beneficio en términos de supervivencia [23].

III.- Tratamiento del paciente de edad avanzada.

En pacientes en los que un trasplante no sea aconsejable por su excesiva toxicidad, el objetivo sigue siendo la obtención de la mejor respuesta posible. En este contexto, también la intensidad del tratamiento inicial como la duración del tratamiento son relevantes. Las combinaciones estandar y aprobadas en nuestro medio son melfalan, prednisona y bortezomib (MPV), característicamente administrados a una dosis más elevada en el primer o primeros ciclos, seguido de un tratamiento menos intenso o de mantenimiento limitado en el tiempo [12,24] o la combinación de lenalidomida y dexametasona (Ld) administradas de forma continua [25]. Recientemente, otras combinaciones han demostrado superioridad sobre estas dos, específicamente la adición de daratumumab a MPV [26], la combinación de bortezomib con Ld [13] y la adición de daratumumab a Ld [27].

IV.- Tratamiento del paciente frágil.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma que se diagnostican cada año, son demasiado frágiles o añosos, no solo para recibir un tratamiento intensivo, sino también para recibir con seguridad un tratamiento menos intensivo como los

descritos en el apartado anterior. La población de personas con edad muy avanzada va a duplicarse en Europa en los próximos 30 años y este tipo de pacientes frágiles o de edad muy avanzada suelen estar infra-representados en los ensayos clínicos. Es necesario evaluar lo más objetivamente posible las dificultades que puede presentar cada paciente específico para tolerar un determinado tratamiento. Evitar que el tratamiento provoque secuelas o efectos adversos que lleven a interrupciones precoces del tratamiento limitan su eficacia y reducen la calidad y esperanza de vida [28].

V.- Conclusiones.

- El tratamiento del mieloma se basa en la combinación de fármacos, esencialmente alquilantes, corticoides, inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Tanto la intensidad como la duración del tratamiento son importantes.
- En el paciente “joven” (candidato a altas dosis de melfalan), el tratamiento consiste típicamente en una inducción basada en un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y dexametasona. En la UE el tratamiento de inducción con indicación es bortezomib, talidomida y dexametasona. La sustitución de talidomida por lenalidomida probablemente lleve a una inducción menos tóxica y está en evaluación. Posteriormente, una intensificación con altas dosis de melfalan es mandatoria en todo paciente sin contraindicación al procedimiento, un segundo trasplante o tratamientos de consolidación posteriores pueden mejorar todavía más la respuesta pero no se consideran actualmente estándar de tratamiento. El mantenimiento con lenalidomida ha demostrado beneficio en términos de supervivencia global, otros fármacos o combinaciones están en estudio como tratamiento de mantenimiento.
- El tratamiento estándar y aprobado en pacientes de edad avanzada o no candidatos a recibir altas dosis de melfalan son la combinación de melfalan, prednisona y bortezomib (MPV) o lenalidomida y dexametasona (Ld), aunque ambas combinaciones son mejorables, sea en intensidad o en duración del tratamiento y de hecho la adición de daratumumab a MPV o la adición de bortezomib o daratumumab a Ld han demostrado un beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad.
- La evaluación objetiva de la fragilidad en pacientes de edad muy avanzada nos puede ayudar a adaptar el mejor tratamiento posible o alternativamente a ofrecer un tratamiento paliativo si las posibilidades de beneficio son mínimas incluso con un tratamiento adaptado.

VI.- Bibliografía

1. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:2900-2910.
2. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:687-691.
3. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008;26:5775-82.
4. Hoogstraten B, Shee PR, Cuttner J, et al. Melphalan in multiple myeloma. *Blood* 1967;30:74-83.
5. Mass RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1962;16:257-9.
6. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:4420-7.
7. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
8. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551-60.
9. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:776-83.
10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
11. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
12. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906-17.
13. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10068): 519–527.
14. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758): 2075-2085.
15. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction

- treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011; 118(22):5752-5758.
16. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-1596.
 17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311-20.
 18. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995;85(11):3077-85.
 19. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
 20. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-2441.
 21. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, et al; Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(11):2242-2244.
 22. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120: 9-19.
 23. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279-3289.
 24. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.
 25. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906–917.
 26. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378:518-528.
 27. Thierry Facon, Shaji K. Kumar, Torben Plesner, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood* 2018;Vol 13 Suppl. LBA-2; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-120737>.
 28. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-987.

