



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

Departament de Medicina

Mieloma múltiple: canvis en el maneig clínic associats a la incorporació de nous fàrmacs

Tesi per optar al grau de Doctor:
Susanna Gassiot Riu

Director:

Albert Oriol Rocafiguera

Tutor:

Josep Maria Ribera Santasusana

Universitat Autònoma de Barcelona

2019

Al Xavi,
l'Arnau, l'Aina i l'Èric.
La felicitat duu el vostre nom.

Als meus pares,
per com m'estimeu,
i per donar-me les eines i les oportunitats.

A la Maite,
per ser tant aprop,
per ser la millor padrina.

Als meus pares i als meus sogres,
per ser els avis que sou.

AGRAÏMENTS

Ha estat un plaer i un privilegi formar-me com hematòloga a l'Hospital Germans Trias i Pujol i a l'Hospital de Sant Joan de Déu. Per mi és un orgull dir on m'he format i on treballo, i espero professionalment, humanament, no decebre aquest llegat. De tots dos equips n'he après tant a nivell professional com personal, de com ser millor i més rigorosa sense perdre ni el sentit comú ni el de l'humor. Perdoneu-me que no us citi un a un, però em quedaria curta i no m'hi vull arriscar.

Gràcies al Dr. Oriol i al Dr. Ribera per haver acceptat dirigir aquesta tesi, donar-me un projecte sobre el que construir-la i ajudar-me a tirar-la endavant. Gràcies a la Mireia Morgades per la paciència i l'ajuda amb l'estadística.

Gràcies infinites als meus pares, per donar-me els recursos per arribar allà on jo he volgut, per tota la paciència, per les renúncies professionals que van fer per nosaltres i per ajudar-me a no haver de fer-les jo. I gràcies a ells i als meus sogres pel suport de cada dia i sobretot per ser els avis que són.

Gràcies Arnau, Aina i Èric per tota la vida que em doneu. La il·lusió que teniu de tenir-me per vosaltres ha estat l'impuls més bonic per acabar aquesta tesi. Sou increïbles.

Aquests cinc anys ha sigut molt complicat compaginar la residència, les guàrdies, la feina com adjunta, una triple maternitat i el doctorat. No dubto que l'esforç no hagi valgut la pena, però també n'estic segura que no he arribat a tot arreu amb la paciència necessària, l'ànim volgut o la son recuperada. I aquells que m'heu tingut més a prop sou qui més ho heu patit. Però tot això hagués estat senzillament impossible sense el suport de qui em va animar, entre altres coses, a començar aquesta tesi. Per tu la primera dedicatòria i l'agraïment més important.

LLISTAT D'ABREVIATURES

AC	Assaig clínic
Auto-TPH	Trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics
C1	Primer cicle
CAR-T	Limfòcits T amb receptors quimèrics d'antigen
CC	Quimioteràpia convencional
CM	Component monoclonal
CRAB	Hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia o lesions òssies
CTD	Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona
DS	Durie i Salmon
EMA	European Medicines Agency
FISH	Hibridació fluorescent in situ
GMSI	Gammapatia monoclonal de significat incert
IHD	Inhibidor d'histona desacetilasa
IMID	Immunomoduladors
IMWG	International Myeloma Working Group
IP	Inhibidors del proteasoma
ISS	International Staging System
KMP	Carfilzomib/melfalan/prednisona
LD	Lenalidomida/dexametasona
LDH	Lactat deshidrogenasa
MBRP	Molt bona resposta parcial
ME	Malaltia estable
MM	Mieloma múltiple
MMQ	Mieloma múltiple quiescent
MMRR	Mieloma múltiple refractari i recaigut
MP	Melfalan/prednisona
MPR	Melfalan/prednisona/lenalidomida
MPT	Melfalan/prednisona/talidomida
NA	Nous fàrmacs
NK	<i>Natural Killer</i>
PAD	Bortezomib/doxorubicina/dexametasona
PFS1	Supervivència lliure de progressió des del diagnòstic a la primera recaiguda

PFS2	Supervivència lliure de progressió des del diagnòstic a la segona recaiguda
RC	Resposta completa
RISS	Revised International Staging System
RP	Resposta parcial
SG	Supervivència global
SLP	Supervivència lliure de progressió
TAD	Talidomida/doxorubicina/dexametasona
TD	Talidomida/dexametasona
TPH	Traspantament de progenitors hematopoètics
VAD	Vincristina/doxorubicina/dexametasona
VBCMP	Vincristina/carmustina/ciclofosfamida/melfalan/prednisona
VCD	Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona
VD	Bortezomib/dexametasona
VMP	Bortezomib/melfalan/prednisona
VMPT	Bortezomib/melfalan/prednisona/talidomida
VP	Bortezomib/prednisona
VRD	Bortezomib/lenalidomida/dexametasona
VT	Bortezomib/talidomida
VTD	Bortezomib/talidomida/dexametasona
VTP	Bortezomib/talidomida/prednisona

ÍNDIX

ÍNDIX.....	1
LLISTAT DE TAULES I FIGURES.....	2
RESUM.....	5
INTRODUCCIÓ.....	11
Epidemiologia i fisiopatologia del mieloma múltiple.....	13
Presentació clínica, diagnòstic i estadiatge del mieloma múltiple.....	16
Avaluació de la resposta al tractament.....	19
Generalitats del tractament en el mieloma múltiple.....	21
Tractament per a pacients candidats a trasplantament.....	26
Tractament per a pacients no candidats a trasplantament.....	30
Tractament en mieloma múltiple en recaiguda.....	32
HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	35
MATERIAL I MÈTODES.....	39
Primer treball.....	41
Segon treball.....	44
RESULTATS.....	47
Primer treball.....	49
Segon treball.....	57
DISCUSSIÓ.....	65
CONCLUSIONS.....	73
LÍNIES DE FUTUR.....	77
PUBLICACIONS.....	81
BIBLIOGRAFIA.....	95

LLISTAT DE TAULES I FIGURES

Taules

Taula 1. Principals alteracions citogenètiques i impacte pronòstic.....	15
Taula 2. Recull dels signes i símptomes en el moment del diagnòstic.....	16
Taula 3. Criteris diagnòstics de GMSI, MMQ i MM de l'IMWG.	17
Taula 4. Estadis de Durie i Salmon	18
Taula 5. Estadis del Revised International Staging System	18
Taula 6. Criteris de resposta de l'IMWG.	19
Taula 7. AC aleatoritzats en els que es compara auto-TPH versus quimioteràpia convencional.	26
Taula 8. AC fase III avaluant incorporació d'IMiD i IP en combinacions dobles i triples.....	27
Taula 9. Esquemes avaluats en AC fase III per a pacients amb MMRR.....	34
Taula 10. Característiques basals dels pacients inclosos en el primer estudi.....	50
Taula 11. Característiques basals dels pacients inclosos en el segon estudi.	58
Taula 12. Profunditat de la resposta i mitjana de cicles fins assolir millor resposta.	59
Taula 13. Anàlisi dels factors predictors de SLP i SLP superior a 24 mesos.	61

Figures

Figura 1. Iniciació i progressió del MM.....	14
Figura 2. Esquema dels mecanismes cel·lulars diana dels nous tractaments.....	25
Figura 3. Imatge de la base de dades original del primer estudi.	42
Figura 4. Imatge de la base de dades original del segon estudi.....	44
Figura 5. Pacients inclosos en el primer estudi.	49
Figura 6. SLP des del diagnòstic fins a la primera recaiguda.....	52
Figura 7. SLP des de la primera recaiguda.	53
Figura 8. SLP des del diagnòstic fins a la segona progressió.	53
Figura 9. SG des de la segona recaiguda.	54
Figura 10. Supervivència global.....	54
Figura 11. Estat dels pacients en el moment de l'anàlisi	55
Figura 12. Pacients inclosos en el segon estudi.....	57
Figura 13. Supervivència lliure de progressió i línies prèvies de tractament.	60

Figura 14. SLP dels pacients que assolixen RP post C1.	62
Figura 15. SLP dels pacients amb història prèvia de BMSI.	62
Figura 16. Supervivència global i línies prèvies de tractament	63

RESUM

RESUM

El mieloma múltiple (MM) encara és una malaltia incurable. Tot i això, el seu maneig ha canviat considerablement en les dues darreres dècades per l'aparició de quatre noves famílies de fàrmacs: els inhibidors del proteasoma (IP) com el bortezomib, els anomenats immunomoduladors (IMiD) com la talidomida i la lenalidomida i darrerament els anticossos monoclonals i els limfòcits T amb receptors quimèrics d'antigen (CAR T). Aquests fàrmacs han demostrat eficàcia en combinació amb corticoides ¹⁻⁵ i amb alquilants ^{6,7}, els agents utilitzats tradicionalment per al tractament del MM, o associats entre ells ⁸⁻¹⁰ i actualment tenen indicació en el tractament de la recaiguda i de primera línia en diferents combinacions. Bortezomib, talidomida i lenalidomida s'han incorporat plenament a la pràctica assistencial sense que deixessin d'anar-se aprovant noves combinacions cada vegada d'eficàcia major.

En aquest context s'han dut a terme dos estudis retrospectius per avaluar l'impacte de la seqüenciació en el moment d'administrar els nous fàrmacs i els factors que podien preveure una resposta subòptima a esquemes amb alternatives més eficaces.

Per garantir l'absència de biaix de selecció en les cohorts s'ha partit del registre de pacients amb MM del Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Germans Trias i Pujol i de l'Institut Català d'Oncologia. S'han revisat i registrat totes les dades epidemiològiques, biològiques, de tractament i resposta de tots els pacients i s'han comparat mitjançant estadístics paramètrics i no paramètrics per garantir la comparabilitat entre cohorts. S'han utilitzat les definicions de consens de l'International Myeloma Working Group (IMWG) per definir les variables principals.

En el primer treball s'ha comparat la supervivència entre pacients tractats inicialment amb poliquimioteràpia i a la recaiguda amb IP o IMiDs (89 pacients), i pacients tractats amb IP o IMiDs incorporats a la primera línia (65 pacients). En les nostres cohorts, la incorporació d'IMiDs i IP al tractament de primera línia en pacients fins a 70 anys aporta una major supervivència que el tractament amb poliquimioteràpia seguit de tractament amb IMiDs i IP en el moment de la progressió o recaiguda.

En el segon treball ens hem centrat en caracteritzar els pacients que podrien beneficiar-se més de la combinació de lenalidomida i dexametasona en la recaiguda,

perquè tot i ser una combinació amb alternatives més eficaces¹¹⁻¹⁴ el seu ús actual no és menyspreable. S'ha analitzat la cinètica de resposta al primer cicle i altres covariables de 227 pacients per determinar-ne l'impacte sobre la durada de la resposta i la supervivència global (SG). En la nostra cohort, l'assoliment d'una resposta parcial al primer cicle és la variable que s'associa a major supervivència lliure de progressió (SLP) i s'han identificat altres covariables amb impacte sobre la SLP, com l'antecedent d'una gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI).

SUMMARY

Multiple myeloma is still an incurable disease. However, its treatment has changed considerably in the last two decades due to the emergence of four new drug families: proteasome inhibitors such as bortezomib, immunomodulators such as thalidomide and lenalidomide and lately monoclonal antibodies and CAR T-cells. These drugs have proven to be effective in combination with corticosteroids and alkylating agents, the agents traditionally used for the treatment of the MM, or associated with each other. Bortezomib, thalidomide and lenalidomide have been fully incorporated into everyday clinical practice, for MM first line treatment and treatment at relapse, whilst other new combinations have been approved due to their increased efficiency.

In this context, two retrospective studies have been carried out. The first one, to evaluate the impact of treatment sequencing patterns regarding new drugs and the second one to study those factors that could predict a suboptimal response to schemes with more efficient alternatives.

All patients treated with MM in a consortium of three tertiary hospitals (Institut Català d'Oncologia) were registered at the time of starting therapy. To avoid selection bias, our studies were based in these registries. All epidemiological, biological, treatment and response data for all patients have been reviewed, recorded and compared using parametric and non-parametric statistics to ensure comparability between cohorts. The consensus definitions of the International Myeloma Working Group have been used to define the main variables.

In the first study, survival was compared between patients initially treated with conventional chemotherapy induction regimens and at relapse with IP or IMiDs (89 patients), and patients treated with IP or IMiDs upfront (65 patients). In our cohorts, the incorporation of IMiDs and IPs to first-line treatment in patients up to 70 years of age contributes to a greater survival than the treatment with conventional chemotherapy followed by treatment with IMiDs and IP at the time of progression or relapse.

Although some drug combinations have proved to be more efficient than lenalidomide and dexamethasone is still used. Our second study is focused on the characterization of patients who could benefit most from the combination of

lenalidomide and dexamethasone at relapse. The kinetics of response to the first cycle and other covariates of 227 patients have been analyzed to determine the impact on response duration and overall survival. In our cohort, the achievement of a partial response after the first cycle is independently associated with a higher progression free survival. A prior history of monoclonal gammopathy of undetermined significance has also shown impact on progression free survival.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

Epidemiologia i fisiopatologia del mieloma múltiple

El MM és una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques i en la majoria de pacients es caracteritza per la producció d'immunoglobulines o component monoclonal (CM) de cadena pesada o lleugera ¹⁵. És la segona neoplàsia hematològica més freqüent amb una incidència de 5-8/100,000 habitants en els països occidentals ^{16,17}, amb un increment anual mig del 1,6% en les dones i 2,5% en els homes ¹⁸. Presenta una major incidència en la població d'edat avançada, entre els 70 i 75 anys d'edat i 1 de cada 10 pacients té més de 85 anys. La població menor de 65 anys representa el 35% dels pacients ¹⁹.

Estudis recents de mostres de sèrum consecutives han permès demostrar que el MM es troba precedit en la pràctica totalitat dels casos d'una GMSI ²⁰. L'1% de la població sana de més de 50 anys i el 3% de la de més de 70 anys té una GMSI, i la taxa de progressió a MM és de 0,5-1% anual ^{21,22}. El risc de transformació s'incrementa si hi ha una proporció anormal de cadenes lleugeres lliures en sèrum, si la immunoglobulina produïda és de classe diferent a IgG i si el CM és superior a 15g/L ²³.

A nivell genètic, el MM és una malaltia complexa i heterogènia que inclou alteracions cromosòmiques, variacions en el número de còpies i mutacions somàtiques i es caracteritza per una evolució clonal, amb la possible coexistència de fins a 4-6 clons simultanis en un mateix pacient ²⁴⁻²⁶.

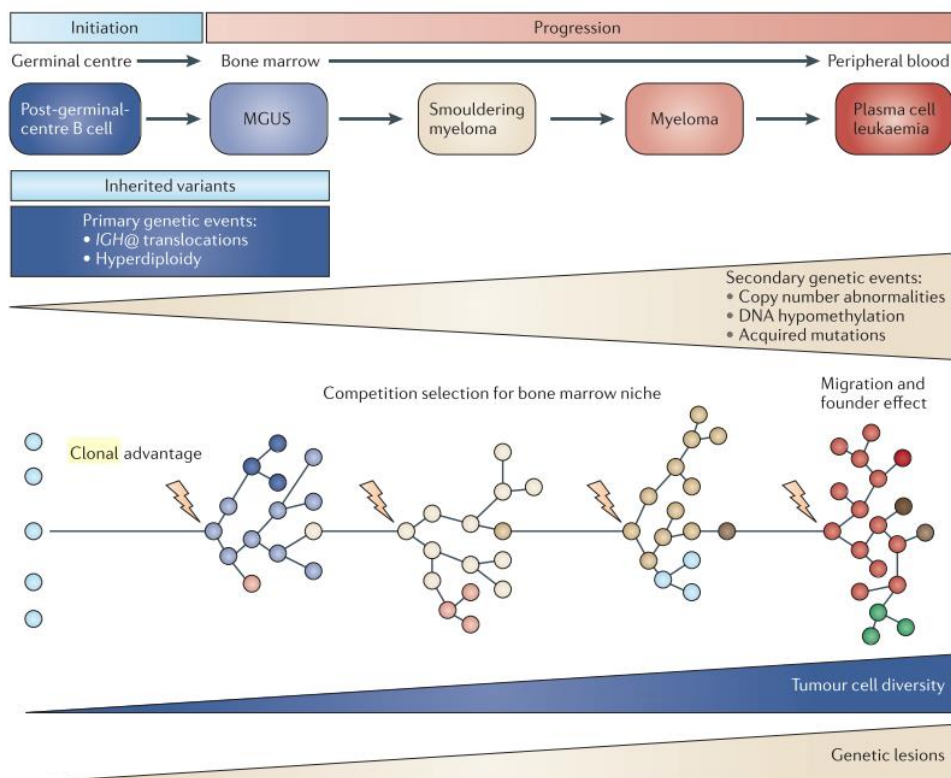


Figura 1. Iniciació i progressió del MM. Extret de Morgan et al ²⁴

Les principals alteracions cromosòmiques, considerades esdeveniments primaris, són translocacions que impliquen el gen de la IgH en el cromosoma 14, presents en el 45% dels pacients, i la hiperdiploïdia, present en el 50% dels pacients ²⁷. Les principals translocacions que impliquen el gen de la IgH en el MM són la t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), i la t(14;20), que majoritàriament ocasionen sobreexpressió d'alguna de les ciclines D, proteïnes centrals en la restricció de cycle cel·lular. Algunes d'aquestes translocacions són críptiques i es requereix d'estudis d'hibridació fluorescent in situ (FISH) i reacció en cadena de la polimerasa (PCR) per a la seva detecció. En la hiperdiploïdia les cèl·lules tenen de 48 a 75 cromosomes i el pronòstic és heterogeni ²⁸.

Els principals esdeveniments secundaris són les translocacions que impliquen el gen MYC, del1p, +1q i del17p, totes elles associades a pitjor pronòstic i amb una incidència major en la recaiguda ^{24,28}.

En la Taula 1 es recullen les principals alteracions genètiques i l'impacte pronòstic que tenen ²⁹.

Alteracions citogenètiques d'alt risc	Alteracions citogenètiques de risc estàndard
t(4;14)	Totes les altres incloent:
t(14;16)	t(11;14)
t(14;20)	t(6;14)
del(17/17p)	
guany(1q)	
No hiperdiploïdia	

Taula 1. Principals alteracions citogenètiques i impacte pronòstic.

Presentació clínica, diagnòstic i estadiatge del mieloma múltiple

La detecció del CM en sèrum o orina (97%), les lesions lítiques (79%) i l'anèmia (73%), són els signes més freqüents al diagnòstic. Un 80% dels pacients es diagnostica en fase simptomàtica, sent el dolor ossi espontani (66%), l'astènia (32%) i la pèrdua de pes (12%), els símptomes més habituals (Taula 2) ^{15,30}.

Síntoma o signe	Freqüència (%)
CM en sèrum o orina	97
Lesions lítiques, osteoporosi o fractures patològiques	79
Hemoglobina <120 g/L	73
Dolor ossi	66
Fatiga	32
Creatinina >2mg/dL	19
Infecció i sagnat	<15
Calci > 11 mg/dL	13
Pèrdua de pes	12
Parestèsies	5
Febre d'origen tumoral	<1

Taula 2. Recull dels signes i símptomes en el moment del diagnòstic

Fins al 2014, el criteri de tractament per al tractament del MM requeria la demostració d'un clon neoplàstic de cèl·lules plasmàtiques i la presència de dany orgànic secundari o *CRAB*: hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia o lesions òssies ^{31,32}. Els pacients que no presentaven *CRAB* eren diagnosticats de GMSI o de mieloma múltiple quiescent (MMQ), en funció de la plasmocitosi i el CM, amb un risc de progressió anual del 0,5% i 10% respectivament ^{33,34}.

L'any 2014 l'IMWG va establir uns nous criteris (Taula 3), vigents actualment, que permeten anticipar el tractament per al MM no simptomàtic amb criteris de risc per desenvolupar dany orgànic ³⁵, i que inclouen tres nous biomarcadors, que, quan hi són presents, incrementen el risc de progressió a MM simptomàtic en un 80% en 2 anys ^{36,37}.

Gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI)

CM < 30g/L, cèl·lules plasmàtiques clonals <10% i absència de lesió en òrgans diana (CRAB).

Mieloma Múltiple Quiescent (MMQ)

CM (IgG o IgA) > 30g/L o >0,5 g/24h (orina), cèl·lules plasmàtiques clonals entre un 10% i un 60% i absència de lesió en òrgans diana (CRAB).

Mieloma Múltiple (MM)

Cèl·lules plasmàtiques clonals >10% o biòpsia confirmatòria de plasmocitoma extramedul·lar i com a mínim un dels esdeveniments confirmatoris de mieloma:

- Evidència de lesions en òrgans diana que poden ser atribuïts a la proliferació de cèl·lules plasmàtiques (CRAB), en concret:
 - Hipercalcèmia: calci sèric corregit >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) superior al límit alt de la normalitat o >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Insuficiència renal: aclariment de creatinina <40 mL per minut o creatinina sèrica >177 µmol/L (>2 mg/dL)
 - Anèmia: hemoglobina <20 g/L per sota del límit baix de la normalitat, o valor de l'hemoglobina <100 g/L
 - Lesions òssies: una o més lesions osteolítiques en una seriada òssia, tomografia computeritzada (TAC) o tomografia per emissió de positrons (PET-TAC).
- Cèl·lules plasmàtiques clonals a la medul·la òssia ≥60%
- Cadenes lleugeres lliures en sèrum (FLC) rati ≥100
- >1 lesió focal en un estudi per ressonància magnètica (al menys de 5 mm).

Taula 3. Criteris diagnòstics de GMSI, MMQ i MM de l'IMWG

L'estadiatge en el MM té en compte aquells factors, ja sigui del pacient o de la malaltia, que poden tenir impacte pronòstic. Hi ha dos sistemes d'estadiatge consensuats que classifiquen els pacients en tres estadis en base a mesures

indirectes de la càrrega tumoral: el sistema de Durie i Salmon (DS) ³⁸ (Taula 4) que té en compte la quantitat de CM junt amb l'anèmia, l'afectació òssia i l'afectació renal, i l'International Staging System (ISS)³⁹, que valora la càrrega tumoral en base a la β_2 microglobulina i l'albumina sèrica.

Estadis de Durie i Samon

Estadi I	Tots els següents: hemoglobina > 100 g/L, calci sèric corregit < 12 mg/dL, radiografia seriada òssia normal o detecció de plasmocitoma solitari, CM poc elevat (IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, BJ < 4 g/24 hores)
Estadi II	Sense criteris d'estadi I ni III
Estadi III	Qualsevol dels següents: hemoglobina < 85 g/L, calci sèric corregit >12 mg/dL, lesions lítiques en > 2 àrees òssies, CM elevat (IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L, BJ > 12 g/24 hores)
Subclassificació	A: Creatinina sèrica < 2mg/dL B: Creatinina sèrica > 2mg/dL

Taula 4. Estadis de Durie i Salmon

El 2015 l'ISS va ser revisat per incorporar factors relacionats amb la biologia de la malaltia, com són la presència de citogenètica d'alt risc (considerada com presència de t(4;14), t(14;16), i del(17p)) i els nivells de lactat deshidrogenasa (LDH). El Revised International Staging System (RISS) també conté tres estadis I, II, III amb un 82%, 62% i 40% de supervivència als 5 anys respectivament ⁴⁰ (Taula 5).

Estadis del Revised International Staging System (RISS)

Estadi I	ISS estadi I (β_2 microglobulina < 3,5 mg/l i albumina > 3,5 g/dl) Sense citogenètica d'alt risc LDH Normal
Estadi II	No compleix criteris d'estadi I ni III
Estadi III	ISS estadi III (β_2 microglobulina > 5,5 mg/l) Citogenètica d'alt risc [t(4;14), t(14;16), o del(17p)] o LDH elevada

Taula 5. Estadis del Revised International Staging System (RISS)

Avaluació de la resposta al tractament

L'avaluació de la resposta al tractament es realitza utilitzant els criteris establerts per l'IMWG (Taula 6)⁴¹. Els pacients en tractament actiu han de ser reavaluats mensualment, i els pacients en observació o manteniment cada tres mesos.

Resposta	Criteris
Resposta completa (RC)	Immunofixació negativa en sèrum i orina. Desaparició de tots els plasmocitomes de parts toves. < 5% de cèl·lules plasmàtiques al moll de l'os.
Resposta completa rigorosa (RCr)	Criteris de resposta completa més: <ul style="list-style-type: none"> - Raó de cadenes lleugeres lliures normal. - Absència de cèl·lules plasmàtiques fenotípicament aberrants al moll de l'os per citometria de flux multiparamètrica (≥ 4 colors)
Molt bona resposta parcial (MBRP)	CM en sèrum i orina detectable per immunofixació però no per electroforesi, o bé Reducció del CM en sèrum $\geq 90\%$ i una quantitat de CM en orina menor de 100 mg en 24 hores (0,1 g/24 h).
Resposta parcial (RP)	Reducció del CM en sèrum $\geq 50\%$ i reducció del CM en orina $\geq 90\%$ o menor de 200 mg en 24 hores (0,2 g/24 h). Si el CM no és mesurable en sèrum ni orina, cal una reducció $\geq 50\%$ en la diferència entre els nivells de la cadena lleugera afectada i els de la cadena no afectada, i si les cadenes lleugeres lliures en sèrum tampoc són mesurables cal una disminució $\geq 50\%$ del percentatge de cèl·lules plasmàtiques al moll de l'os sempre que el nivell basal sigui $\geq 30\%$. A més del criteri previ, si en el moment basal hi havia plasmocitomes mesurables de parts toves, aquests s'han d'haver reduït a menys del 50% de la mida basal.
Malaltia estable (ME)	No té criteris d'RC, MBRP o RP però tampoc de progressió
Progressió o malaltia progressiva	Augment $\geq 25\%$ respecte al nivell més baix absolut de qualsevol dels paràmetres següents: CM en sèrum (amb augment absolut $\geq 0,5$ g/dl). CM en orina (amb augment absolut ≥ 200 mg/24 h). Per a pacients sense CM mesurable en sèrum ni en orina, augment absolut ≥ 10 mg/dL en la diferència entre els nivells de cadena lleugera afectada i no afectada. Percentatge de cèl·lules plasmàtiques en moll de l'os (amb increment absolut $\geq 10\%$). Noves lesions òssies o plasmocitomes de parts toves o augment de mida dels presents en el moment basal. Aparició d'hipercalcèmia (calci sèric corregit $> 11,5$ mg/dl) atribuïble únicament al mieloma.

Taula 6. Criteris de resposta de l'IMWG.

Totes les categories de resposta requereixen dues avaluacions consecutives. Per a MBRP i RC es requereixen estudis de sèrum i orina independentment de si la malaltia al diagnòstic es podia detectar en sèrum i/o orina.

Tot i que una petita proporció de malalts poden assolir respostes llargues i eventualment no recaure, el MM encara es considera una malaltia incurable. La majoria de pacients presenten una evolució caracteritzada per recaigudes amb una disminució de la SLP en cada una d'elles, i alguns són primàriament refractaris ⁴².

L'IMWG va redactar un document de consens per uniformar les definicions en aquest context⁴³:

- **Mieloma refractari:** malaltia que no respon al tractament d'inducció o de rescat, o bé que progressa abans dels 60 dies d'acabar el tractament. S'entén per manca de resposta no assolir una resposta menor o bé tenir criteris de progressió. Hi ha dues categories dins del mieloma refractari:
 - **Mieloma múltiple refractari i recaigut (MMRR):** malaltia que progressa durant el tractament o dins els 60 dies d'acabar, en pacients que havien assolit com a mínim una resposta menor en algun moment previ.
 - **Mieloma múltiple primàriament refractari:** malaltia que no arriba a assolir una resposta mínima. Inclou tant pacients en els que no s'observa un canvi en el CM però no experimenten una progressió clínica, com aquells que compleixen criteris clínics de progressió.
- **Mieloma recaigut:** mieloma prèviament tractat, que obté resposta i que no progressa fins més de 60 dies després d'acabar el tractament.

Generalitats del tractament en el mieloma múltiple

Orígens i esquema general de tractament

Tot i que el primer cas de MM va ser descrit el 1844, fins a la dècada del 1960 no hi havia cap tractament específic i la SG era d'escassament sis mesos⁴⁴. L'any 1962 va començar a utilitzar-se el melfalan, inicialment sol i posteriorment combinat amb prednisona (MP), i es van aconseguir SG de 3-4 anys entre els pacients que hi responien ⁴⁵. A partir de la dècada del 1970 van provar-se combinacions amb alquilants amb una eficàcia heterogènia i sense un impacte en la SG⁴⁶. L'any 1983 McEwain va demostrar que una infusió de melfalan a altes dosis podia induir la RC fins i tot en pacients d'alt risc, i millorava la SG comparat amb MP ⁴⁷.

Des de la dècada del 1990 el melfalan a altes dosis (200 mg/m²) seguit de trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (auto-TPH) ha estat l'estàndard per a pacients joves (<65 anys) que no tenen comorbiditats importants ⁴⁸, assolint fins a un 30% de RC ^{49,50}. Per aquest motiu, i des de fa tres dècades, en el tractament del MM s'han diferenciat fases seqüencials que encara són presents en els protocols actuals:

- **Inducció:** tractament intens que té com a objectiu disminuir la massa tumoral i assolir una resposta el més profunda possible. L'elecció del tractament d'inducció sovint ve condicionada per si el pacient és candidat a rebre altes dosis de melfalan seguides d'auto-TPH, per no comprometre la recol·lecció de progenitors. El criteri d'elegibilitat per a l'auto-TPH no és uniforme: en el context d'assaigs clínics (AC) es consideren candidats pacients menors de 65 anys encara que pot realitzar-se en pacients de fins a 70 anys si no tenen comorbiditats importants.
- **Intensificació:** melfalan a altes dosis i rescat amb progenitors hemopoètics.
- **Consolidació:** tractament curt que té com a objectiu incrementar la freqüència i profunditat de la resposta obtinguda en les fases prèvies de tractament.

- **Manteniment:** tractament perllongat que té l'objectiu de mantenir la malaltia sota control, disminuint el risc de recaiguda i procurant una bona qualitat de vida.

Grups de fàrmacs aprovats el tractament del mieloma múltiple

Actualment hi ha sis famílies de fàrmacs aprovades per al tractament del MM: glucocorticoids, agents alquilants, IMIDs, IPs, anticossos monoclonals i inhibidors de la histona desacetilasa (IHD). Hi ha altres fàrmacs que ocasionalment s'utilitzen en combinació amb aquests, com la doxorubicina, el cisplatí i l'etopòsid.

Immunomoduladors: talidomida, lenalidomida, pomalidomida.

Els IMIDs tenen múltiples propietats anti-mielomatoses que inclouen modulació immune, anti-angiogènica, anti-inflamatòria i anti-proliferativa ^{51,52}. La diana dels IMIDs és el cereblon, una subunitat de la ubiquitina lligassa E3. La unió de l'IMID al cereblon n'altera l'especificitat de substrat, generant una degradació dels factors de transcripció Ikaros i Aiolos, i una menor producció de l'interferó 4. La lenalidomida, a més a més, degrada la caseïna Kinasa 1alfa, que produeix una activació de p53 ⁵³. Tenen també un mecanisme d'acció indirecta a partir de la co-estimulació de TCD4+ i TCD8+, disminuint les citokines inflamatòries i augmentant l'activitat *natural-killer* (NK) anti-mieloma ⁵². Els principals efectes secundaris són l'augment del risc trombòtic i el risc teratogènic. La talidomida s'associa a neuropatia perifèrica, que depèn de la dosi i de la durada del tractament. La lenalidomida i la pomalidomida no tenen neurotoxicitat però sí mielotoxicitat, provocant sobretot neutropènia.

Inhibidors del proteasoma: bortezomib, carfilzomib, ixazomib.

La diana dels IP és el complex ubiquitina-proteasoma, responsable de la degradació intracel·lular de proteïnes i del manteniment cel·lular de la homeòstasi. La inhibició d'aquest complex afecta varies vies de senyalització, produint alteracions en el cicle cel·lular, apoptosi, alteració de la resposta a l'estrès i major susceptibilitat per ser degradades per limfòcits NK⁵⁴. Les cèl·lules plasmàtiques són molt sensibles a la inhibició del proteasoma perquè al produir grans quantitats de proteïnes la seva desregulació els provoca una acumulació intracel·lular tòxica ^{55,56}. L'efecte secundari greu més habitual del bortezomib és la polineuropatia, que freqüentment és sensorial, dolorosa i dosi dependent (entre 30 i 45 mg/m² de dosi acumulada, tot i que hi ha pacients particularment sensibles a dosis molt inferiors).

Inhibidors de la histona deacetilasa: panobinostat

Les histona acetiltransferases i les histona deacetilases són enzims que controlen l'acetilació, un estat de les proteïnes que afecta a la regulació del cicle cel·lular, l'apoptosi i la funció. En el MM, els IHD produeixen un dany al DNA que promou proteïnes que afavoreixen l'apoptosi i l'alentiment del cicle cel·lular⁵⁷. El panobinostat és l'únic IHD aprovat per al tractament del MMRR, i té indicació en combinació amb bortezomib i dexametasona per a pacients que han rebut almenys dues línies prèvies incloent bortezomib i un IMiD.

Anticossos monoclonals: daratumumab i elotuzumab.

Els anticossos monoclonals contra antígens expressats a la superfície de les cèl·lules mielomatoses produeixen la seva mort mitjançant varis mecanismes: toxicitat mediada per anticòs i per complement i fagocitosi mediada per anticòs.

El daratumumab és una immunoglobulina humanitzada contra CD38, una glicoproteïna transmembrana altament expressada en les cèl·lules mielomatoses ⁵⁸. Té indicació en monoteràpia i en combinació amb bortezomib/dexametasona (VD) i amb lenalidomida/dexametasona (LD).

L'elotuzumab és un anticòs contra la molècula d'activació limfocitària F7 (SLAMF7), una glicoproteïna de superfície expressada en el MM, les cèl·lules NK i altres ⁵⁸. Produeix la mort cel·lular mitjançant les cèl·lules NK i la citotoxicitat cel·lular. El seu ús està aprovat en combinació amb lenalidomida i dexametasona.

Nous fàrmacs

Es troben en desenvolupament fàrmacs amb altres mecanismes d'acció incloent inhibidors del Bcl-2 com el venetoclax, inhibidors de l'exportina com el selinexor i finalment diverses modalitats d'immunoteràpia incloent CAR T, anticossos biespecífics i immunoconjugats.

En la Figura 2, extreta de Cook et al ⁵⁹, es presenta un esquema dels mecanismes d'acció cel·lulars dels nous fàrmacs.

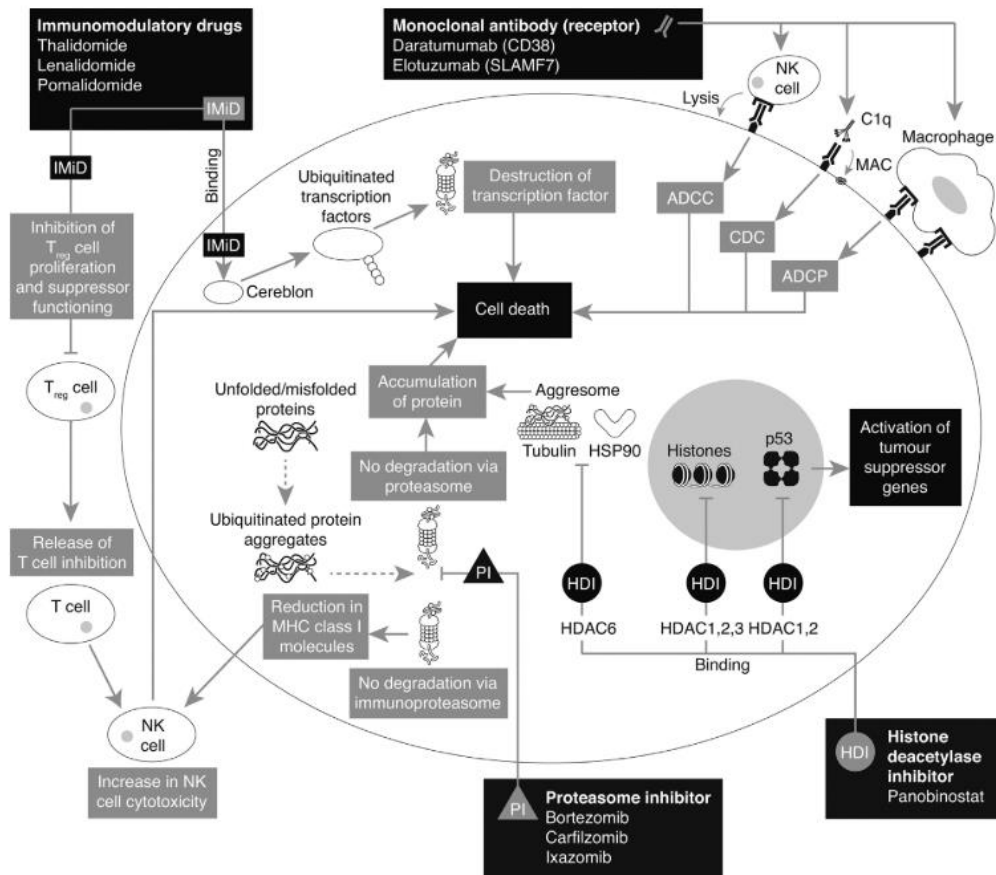


Figura 2. Esquema dels mecanismes cel·lulars diana dels nous tractaments.

Tractament per a pacients candidats a transplantament

Inducció

A finals de la dècada del 1990 i principis del 2000 es van realitzar varis AC en pacients joves per veure si la quimioteràpia podia ser superior a melfalan a altes dosis seguit d'auto-TPH (amb una inducció prèvia amb quimioteràpia, principalment vincristina, doxorubicina, dexametasona (VAD)). En la majoria d'aquests AC (Taula 7) es va obtenir una millor resposta (RC/MBRP) en el grup del melfalan, que va es correlacionar amb una major SLP. No obstant, només en 3 d'ells va observar-se un benefici en SG. Una de les hipòtesis per explicar-ho és que els pacients tractats amb quimioteràpia convencional podien ser rescatats amb altes dosis de melfalan i auto-TPH ^{60,61}.

Autor	Pacients (n)	Edat	Taxa de resposta (%)	SLP (mesos)	SG (mesos)
Attal et al. (IFM) 1996 ⁴⁹	200	≤65	22 vs 5*	28 vs 18*	57 vs 42*
Child et al. (MRC) 2003 ⁵⁰	401	≤65	44 vs 9*	32 vs 20*	55 vs 42*
Ferland et al. ⁶² 1998 GMA	202	<55	Si	39 vs 13	64 vs 64
Ferland et al. ⁶³ 2005 GMA	190	55-65	8 vs 6	25 vs 19(*)	48 vs 48
Blade et al. (PETHEMA) ⁶⁴ 2005	164	≤65	30 vs 11*	42 vs 34(*)	67 vs 65
Barlogie et al. (US Intergroup) ⁶⁵ 2006	516	≤70	17 vs 15	25 vs 21	58 vs 53

Taula 7. AC aleatoritzats en els que es compara auto-TPH versus quimioteràpia convencional.
*Diferència estadísticament significativa.

No hi va haver un increment considerable en la SG, de 30 a 45 mesos, fins a la incorporació, a partir de l'any 1999, dels IMIDs talidomida i lenalidomida i l'IP bortezomib. Aquests fàrmacs, coneguts com a *novel agents*, permetien, a més, obtenir respostes de més qualitat i amb menor toxicitat acumulada. ⁶⁶. Per a la seva aprovació es van realitzar múltiples AC randomitzats fase III usant-los en combinacions dobles i triples i majoritàriament utilitzant VAD o un doblot en el grup control (Taula 8), i van demostrar superioritat sobretot en SLP.

Estudi	Esquema	Pacients (n)	Seguiment	RC post inducció	MBRP post inducció	RC post auto-TPH	MBRP post auto-TPH	SLP	SG
Harousseau et al ²	VD vs VAD	240 vs 242	32m	15%* vs 6%	38%* vs 15%	35%* vs 18%	54%* vs 37%	36m* vs 39m	3 anys: 81% vs 77%
Cavo et al ⁶⁷	VTD vs TD	236 vs 238	36m	19%* vs 5%	62%* vs 28%	42%* vs 30%	82%* vs 64%	A 3 anys: 68%* vs 56%	3 anys: 86% vs 84%.
Rosiñol et al ⁸	VTD vs TD vs VBMCP/VBAD/B	130 vs 127 vs 129	35m	35%* vs 14% vs 21%	25% vs 15% vs 15%	46%* vs 24% vs 38%		56m* vs 28m vs 35m	4 anys: 74% vs 65% vs 70%
Moreau et al ⁶⁸	VTD vs VD	100 vs 99	32m	13% vs 12%	49%* vs 36%	29% vs 31%	74%* vs 58%	26m vs 30m	Sense diferències significatives
Sonneveld et al ⁶⁹	PAD vs VAD	371 vs 373	39m	11% vs 5%	42%* vs 15%	30%* vs 15%	61%* vs 36%	36m* vs 27m	HR 0.77
Mai et al ⁷⁰	VCD vs PAD (Consolidació amb lenalidomida)	251 vs 251		8% vs 4%	37% vs 34%				

Taula 8. AC fase III avaluant incorporació d'IMiD i IP en combinacions dobles i triples. *Diferències significatives. Adaptat de Ludwig et al⁷¹.

En general es pot concloure que els règims triples són més efectius i donen millors taxes de resposta que els dobles. Les combinacions triples incloent bortezomib amb IMiD són avui el tractament estàndard d'inducció en pacients candidats a auto-TPH ⁷². En l'estudi que comparava el triplet bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD) versus talidomida/dexametasona (TD) com a règim d'inducció, VTD va ser superior en taxa de resposta i SLP ^{8,67,68}. Més recentment s'ha demostrat que VTD és superior a la combinació bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCD) ^{73,74}. Generalment s'administren de 4-6 cicles de VTD abans de la recol·lecció de progenitors hematopoètics. A Europa els règims més utilitzats són VCD, VTD i recentment bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD), donat que tenen bones taxes de RC i MBRP amb bona tolerabilitat.

Hi ha varis AC que han demostrat la superioritat d'un auto-TPH en tàndem, sobretot entre aquells pacients que no assolien com a mínim una MBRP ⁷⁵⁻⁷⁷. Alguns d'aquests estudis es van fer abans de la implementació dels nous fàrmacs i altres són meta-anàlisis o agregats d'estudis diferents, i avui en dia no es considera un estàndard en el tractament ⁷², tot i que podria ser beneficiós per a pacients d'alt risc ^{78,79}.

Consolidació

L'ús de la consolidació en el MM va ser plantejada per primera vegada per Barlogie el 2006 ⁸⁰, i varis AC han demostrat que pot incrementar la profunditat de la resposta i la SLP ⁸¹⁻⁸⁷. No obstant, a dia d'avui no hi ha una indicació clara de consolidació en els esquemes de tractament ^{72,88} donat que no hi ha consens sobre quin és el millor règim. Actualment hi ha varis AC en marxa, com l'EMN02, de l'European Myeloma Network, en el que s'avalua l'ús de bortezomib/melfalan/prednisona (VMP) i assaigs del grup Francès IFM i el grup HOVON avaluant l'ús del daratumumab.

Manteniment

Des de la dècada del 1970 varis fàrmacs han estat utilitzats de forma continua post-inducció, com MP, interferó o posteriorment prednisona. Tot i que s'ha demostrat un increment en la SLP, la toxicitat ha estat important i hi ha hagut un escàs benefici en SG ⁸⁹⁻⁹⁴. En canvi, amb la talidomida es van obtenir millors resultats, sobretot en aquells pacients que no havien assolit MBRP, probablement gràcies al seu mecanisme

immunomodulador, amb un increment tant en SLP com en SG, que va demostrar-se en tres de sis AC fase III ^{6,95-99}.

L'ús del bortezomib en el manteniment s'ha avaluat en sis AC fase III, quatre dels quals per a pacients no candidats a auto-TPH i dos per a pacients joves. En l'estudi del grup HOVON ⁶⁹, la manca de randomització en el manteniment no permetia concloure els beneficis del bortezomib i en l'estudi del PETHEMA/GEM, on es comparava bortezomib/talidomida (VT) amb talidomida sola o interferó, es va demostrar un benefici en SLP però no en SG ¹⁰⁰.

La lenalidomida té unes característiques que la fan atractiva per ser administrada de forma continuada, donat el seu mecanisme immunomodulador, el baix perfil tòxic i la formulació oral. S'han realitzat dos AC fase III per avaluar-ne l'ús en manteniment post TPH en pacients de nou diagnòstic ^{101,102} i en pacients no candidats a TPH ¹⁰³. Tot i que inicialment s'havia reportat un increment de segones neoplàsies ¹⁰⁴, un metaanàlisi recent ha demostrat que el manteniment amb lenalidomida s'associa a increments en la SG de més de dos anys ¹⁰⁵ i al febrer del 2017 l'European Medicines Agency (EMA) en va aprovar el seu ús en monoteràpia per a pacients de nou diagnòstic que s'han sotmès a un TPH ⁷².

Un dels dubtes que queda per resoldre és si la teràpia de manteniment podria modificar el comportament de la malaltia residual seleccionant clons resistents que podrien tenir un impacte negatiu en les subseqüents línies ¹⁰⁶ i si es poden trobar indicadors que ens ajudin a predir millor els pacients que se'n poden beneficiar més.

Tractament per a pacients no candidats a trasplantament

Generalitats

Com ja s'ha comentat a l'inici de la introducció, la incidència màxima del MM es situa entre els 70 i 75 anys, i un 10% dels pacients tenen més de 85 anys. El grup de pacients no candidats a TPH és molt heterogeni i s'han de tenir en compte la fragilitat i comorbiditats associades, utilitzant escales validades per a pacients amb MM que ajudin a predir tant la mortalitat com la toxicitat al tractament ^{107,108}. Donat que no es preveu la recol·lecció de progenitors hematopoètics aquest grup de pacients clàssicament han rebut tractaments més conservadors, basats en agents alquilants. En aquest sentit, hi ha pocs estudis dirigits a pacients majors de 75 anys ¹⁰⁹ i en els AC de nous fàrmacs és possible que la població més envellida i fràgil hi estigui poc representada ¹¹⁰.

Inducció

Durant molt temps, MP va ser l'únic tractament per a pacients d'edat avançada, tot i les baixes taxes de resposta i una pobre SG. Posteriorment, la combinació amb talidomida (MPT) va demostrar millor SLP i SG en sis AC fase III ^{109,111-115} si s'avaluaven en conjunt. La mitjana de SLP era de 20,3 mesos i la SG de 39,3 mesos ¹¹⁶.

La superioritat de la combinació de VMP respecte a MP va ser demostrada en l'AC VISTA, amb una SG de 56 mesos ^{117,118}. A l'AC MM-015 es va demostrar la superioritat del triplet melfalà, prednisona, lenalidomida (MPR) respecte a MP, i en la branca en la que es feia manteniment amb lenalidomida la SLP va ser superior a la que no se'n feia ¹¹⁹.

A l'AC fase III FIRST es va comparar LD fins a progressió o intolerància o amb una durada fixa de 18 mesos versus MPT administrat durant 12 cicles. L'administració continua de LD va aconseguir millor SLP i SG, i va ser més ben tolerat, però no es van observar increments en supervivència en els grups de tractament a 18 mesos ¹²⁰.

A l'AC fase III CLARION s'ha avaluat el règim carfilzomib, melfalà i prednisona (KMP) versus VMP durant 54 setmanes en pacients de nou diagnòstic que no eren candidats a TPH, i no s'ha demostrat superioritat en SLP¹²¹.

Així com en pacients candidats a auto-TPH ja es va demostrar que els règims triples eren superiors als dobles, a l'AC SWOG S0777 s'ha demostrat que l'addició de l'IP bortezomib a l'esquema LD és superior a LD en SLP (43 vs 40 mesos) i SG (73 vs 64 mesos) ¹²² per a pacients no candidats a auto-TPH.

Tant VMP com LD estan aprovats per l'EMA ⁷² en aquest subgrup de pacients i són esquemes amb bona tolerància ¹²³. Donada l'absència d'estudis comparatius entre les dues opcions, l'elecció sovint ve determinada per les característiques pròpies del pacient i les toxicitats i tractaments previs. L'esquema VMP sol ser el tractament d'elecció en el nostre medi. La combinació de daratumumab amb VMP ha demostrat superioritat sobre VMP i ha estat recentment aprovada per la EMA¹²⁴.

Manteniment

Nombrosos AC han avaluat el rol del manteniment o del tractament administrat de forma contínua i de forma global s'assoleix una millor SLP i temps fins a segon tractament. Aquests esquemes inclouen:

- Bortezomib, melfalà, prednisona, talidomida (VMPT) seguit de manteniment amb VT^{10,125}
- VMP o bortezomib, talidomida, prednisona (VTP), seguit de VT o manteniment amb bortezomib, prednisona (VP)¹²⁶.
- Manteniment amb lenalidomida post MPR¹¹⁹ o LD de forma contínua¹²⁰.
- VMP associat a daratumumab de forma continuada¹²⁴.

Tractament del mieloma múltiple en recaiguda

Generalitats

El tractament del MMRR ha evolucionat concomitantment a l'aparició de nous fàrmacs i actualment es basa en l'ús de triplets o combinacions de quatre fàrmacs amb múltiples mecanismes d'acció. L'elecció del tractament ha de tenir en compte, entre d'altres factors, el tractament previ i la resposta obtinguda, les comorbiditats, el tipus de recaiguda i la toxicitat a tractaments previs.

Esquemes avaluats en recaiguda

Monoteràpia

L'únic fàrmac en monoteràpia amb el que s'ha realitzat un AC fase III és bortezomib. A l'AC APEX es va demostrar la seva superioritat en termes de SG, resposta i SLP^{127,128}. Tot i això, la recomanació és utilitzar-lo conjuntament amb dexametasona per augmentar-ne l'eficàcia^{123,129}.

Doblets

La combinació LD també han demostrat beneficis en termes d'eficàcia comparat amb dexametasona-placebo^{5,130,131}. També s'ha demostrat que millor qualitat de la resposta i major durada del tractament s'associaven a millor supervivència^{132,133}. Aquest va ser l'esquema estàndard de tractament fins que no es van realitzar els AC avaluant la superioritat dels triplets.

L'IP de segona generació carfilzomib està aprovat en combinació amb dexametasona (a AC ENDEAVOR va demostrar millor SLP, SG i taxa global de respostes comparat amb VD)^{134,135}. En anàlisis posteriors es va demostrar també superioritat independentment de tractaments previs, edat i citogenètica¹³⁶⁻¹³⁸.

La combinació pomalidomida-dexametasona (AC NIMBUS o MM-003) ha demostrat millor SLP i SG en pacients refractaris almenys a dues línies prèvies incloent bortezomib i lenalidomida¹³⁹.

Triplets

L'addició d'un tercer fàrmac als doblats ha demostrat millorar els resultats per als pacients amb MMRR comparats amb els doblats, independentment de les teràpies prèvies o el risc citogenètic. Com a esquema de partida s'ha utilitzat LD i VD.

Basats en LD:

- Addició d'un inhibidor del proteasoma.
 - LD Carfilzomib. AC ASPIRE ¹¹
 - LD Ixazomib. AC Torumaline-MM1 ¹³
- Addició d'un anticòs monoclonal.
 - LD Elotuzumab. AC ELOQUENT-2 ^{14,140}
 - LD Daratumumab. AC POLLUX. Es va avaluar en pacients que havien rebut una línia prèvia de tractament, assolint millors SLP i respostes globals ¹². El benefici en SLP va ser independent de l'exposició prèvia a lenalidomida o bortezomib, les línies prèvies de tractament i la citogenètica d'alt risc ¹⁴¹

Basats en VD:

- VD Daratumumab. AC CASTOR ¹⁴². Millor SLP i taxa global de resposta
- VD Panobinostat. AC PANORAMA 1 ¹⁴³. Es va demostrar un major benefici en pacients que havien rebut almenys dues línies prèvies de tractament incloent bortezomib i un fàrmac immunomodulador.

A la Taula 9 es resumeixen els règims d'un, dos i tres fàrmacs per als quals es disposa d'evidència (avaluats en AC fase III), i la informació més rellevant de cada un.

Retractament amb el tractament de primera línia

En situació de progressió, es pot valorar administrar el mateix tractament que en primera línia només en el cas que els pacients hagin assolit prèviament una resposta òptima: més de 24 mesos lliures de tractament si han rebut VTD i auto-TPH o 18 mesos lliures de tractament si han rebut VMP.

	Assaig	Règim	Pacients (n)	Línies prèvies	≥RP, %	≥MBPR, %	≥RC, %	SLP (mesos)	SG (mesos)
Un sol fàrmac	APEX ^{127,128}	Bortezomib	333	2	43		15		29.8
		Dex	336	2	18		2		23.7
Doblets	MM-009 (US, Canada) ¹³⁰	LD	177	62% ≥2	61		24		Combinat ¹³¹ 38.0 vs 31.6
		Dex	176	62% ≥2	20		2		
	MM-010 (ex-N America) ⁵	LD	176	2	60		24		
		Dex	175	2	24		5		
	NIMBUS ¹³⁹	Pom-dex	302	5	31	6	1	4.0	12.7
		Dex	153	5	10	<1	0	1.9	8.1
	ENDEAVOR ^{134,135}	KD	464	2	77	54	13	18.7	47.6
		VD	465	2	63	29	6	9.4	40.0
Triplets	ASPIRE ¹¹	Carfilzomib-LD	396	2	87	70	32	26.3	48.3
		LD	396	2	67	40	9	17.6	40.4
	TOURMALINE-MM1 ¹³	Ixazomib-LD	360	1	78	48	12	20.6	
		Placebo-LD	362	1	72	39	7	14.7	
	ELOQUENT-2 ^{14,140}	Elotuzumab-LD	321	2	79	33	4	19.4	48.0
		LD	325	2	66	28	7	14.9	40.0
	POLLUX ¹²	Daratumumab-LD	286	1	93	76	43		
		LD	283	1	76	44	19	18.4	
	CASTOR ¹⁴²	Daratumumab-Vd	251	2	83	59	19		
		VD	247	2	63	29	9	7.2	
PANORAMA1 ¹⁴³	Panobinostat-VD	387	1	61		28 ^a	12.0	40.3	
	Placebo-VD	381	1	55		16 ^a	8.1	35.8	

Taula 9. Esquemes avaluats en AC fase III per a pacients amb MMRR.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Bortezomib, talidomida i lenalidomida actualment tenen indicació en el tractament de la recaiguda i de primera línia del MM i s'han incorporat plenament a la pràctica assistencial alhora que s'han anat aprovant nous fàrmacs i combinacions cada vegada d'eficàcia major. En aquest context no s'ha avaluat l'impacte de la seqüenciació en el moment d'administrar-los ni els factors que podien preveure una resposta subòptima a esquemes amb alternatives més eficaces. Aquest treball es centra específicament en l'impacte de la incorporació del bortezomib a la primera línia i la lenalidomida a la segona.

Les **hipòtesis** són:

1. La incorporació d'IMiDs i IP al tractament de primera línia del MM en pacients fins a 70 anys d'edat aporta una major supervivència que el tractament amb poliquimioteràpia seguit de tractament amb IMiDs i IP en el moment de la progressió o recaiguda.
2. La durada de la resposta al tractament post-recidiva amb lenalidomida i dexametasona es pot predir avaluant la resposta al primer cicle.

L'**objectiu principal** és analitzar l'impacte de la seqüència del tractament amb IP i/o IMiDs i la cinètica de resposta al primer cicle de tractaments amb IMiDs sobre supervivència global i factibilitat de tractaments ulteriors dels pacients amb MM.

Els **objectius secundaris** són:

1. Comparar la supervivència entre pacients tractats inicialment amb poliquimioteràpia i a la recidiva amb IP o IMiDs, i pacients tractats amb IP o IMiDs incorporats a la primera línia
2. Analitzar la taxa de resposta global, temps fins a la progressió en primera i segona línia i supervivència després de la segona recaiguda entre pacients tractats inicialment amb poliquimioteràpia i a la recidiva amb IP o IMiDs, i pacients tractats amb IP o IMiDs incorporats a la primera línia

3. Determinar si la cinètica de resposta al primer cicle té impacte sobre durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recaiguda del MM.
4. Avaluar l'efecte d'altres covariables sobre la durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recidiva del MM.

MATERIAL I MÈTODES

MATERIAL I MÈTODES

Primer treball:

Impacte a llarg termini del tractament d'inducció abans del transplantament autòleg de progenitors hematopoètics en pacients de mieloma múltiple de recent diagnòstic.

Aquest treball s'ha dissenyat per donar resposta a la primera hipòtesi de la tesi i als objectius primer i segon. És un disseny d'estudi retrospectiu d'una gran cohort de pacients de nou diagnòstic en la que s'analitza l'impacte de l'ús de nous fàrmacs en la primera línia de tractament sobre les subseqüents línies.

Pacients i tractament

Es van seleccionar dues cohorts comparables de pacients afectes de MM menors de 70 anys diagnosticats a l'ICO-Hospital Germans Trias i Pujol entre desembre de 1999 i desembre de 2009. Els criteris d'exclusió van ser pèrdua de seguiment durant els primers sis mesos des de la finalització de la primera línia o no haver rebut una primera línia estàndard degut a comorbiditats greus.

La primera cohort estava constituïda per pacients que de primera línia havien rebut tractament convencional basat en dexametasona i alquilants i/o antraciclínics i disposaven de, com a mínim, talidomida com a tractament de rescat.

La segona cohort la conformaven pacients que havien rebut tractament de primera línia basat en nous fàrmacs (talidomida o bortezomib) i tenien, al menys, cinc anys de seguiment.

L'objectiu principal era valorar a diferència en SG, i secundàriament es volia valorar les diferències en taxa de resposta (RP o millor), SLP a primera línia, SLP a segona línia, temps des del diagnòstic fins a segona recaiguda i supervivència després de la segona recaiguda.

Es van revisar i registrar totes les dades epidemiològiques, biològiques, de tractament i resposta de tots els pacients utilitzant les definicions de consens de l'IMWG vigents en el moment de l'anàlisi estadístic⁴³.

Inclusió de pacients

Id NHC:

Número Hist. Clínica:

Nom:

Cognom 1:

Cognom 2:

Data Naixement:

Data diagnòstic:

Dxbase (50):

GEMOS (grup nou) Inclòs a anàlisi?

Edat: Sexe:

nmtype:

Durie_Salmon:

Int. Staging System:

Tractaments de primera línia

Alquillants Talidomida

Antraciclins Bortezomib

Corticoids Lenalidomida

Transplantament

Resp pretp:

Intent mobilització

Èxit mobilització cd34:

Motiu no tph:

Mel 200 tx 1:

Data primer auto TPH:

Alo en 1ª:

maxresp:

Dia plaq > 20: Dia grànuls >5:

Dia plaq >50: Dia grànuls >10:

Tractaments de manteniment

IFN Talidomida

Corticoids Altres

Progressió

Progressió:

Data 1ª progressió:

Tractament de 2ª línia

Tractament 2ª:

Data tx 2ª:

IMiD Bortezomib

Altres

Segona progressió:

Data 2ª prog:

Tractament de 2ª línia i posteriors

Alquillants Bortezomib

Antraciclins Lenalidomida

Corticoids Altres

Talidomida Auto (2ª)

Alo (2ª)

Seguiment

Mort:

Motiu mort:

Data darrer control:

hospital:

Altres:

Figura 3. Imatge de la base de dades original del primer estudi.

Comitè d'Ètica i consentiment

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital i el consentiment informat va ser obtingut de tots els pacients vius i sense pèrdua de seguiment abans de la recollida retrospectiva de la informació.

Anàlisi estadístic

Les cohorts incloïen tots els pacients tractats durant un període de temps determinat i la inclusió a cada cohort va venir establerta pel tractament que els pacients havien rebut en la primera línia. No hi havia una mida mostral preestablerta per trobar diferències significatives entre les dues cohorts. Les característiques basals van ser comparades utilitzant el test de chi-quadrat per variables categòriques. Per comparar taxes de resposta a la primera línia es va utilitzar test de chi-quadrat. Totes les variables amb associació a RC van ser avaluades en un model de regressió multivariada per identificar factors de confusió. Per establir les distribucions es va utilitzar el test de Kaplan-Meier i les cohorts van ser comparades mitjançant la prova de log-rank no estratificada. La *hazard ratio* es va estimar utilitzant els models de risc proporcional de

Cox. A més a més, es va realitzar una anàlisi multivariada progressiva seguint el model de Cox incloent el tractament i altres factors pronòstics (edat, sexe, ISS, DS, insuficiència renal). Es va excloure el risc citogenètic al no disposar d'aquesta informació per a la majoria de pacients.

Segon treball:

Estudi de la cinètica de resposta i altres covariables sobre durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recidiva del mieloma múltiple.

Aquest treball s'ha dissenyat per donar resposta a la segona hipòtesi de la tesi i als objectius tercer i quart. Es pretén identificar i caracteritzar els pacients de MMRR que poden presentar una resposta potencialment òptima al tractament de rescat amb LD.

Pacients i tractament

Es va seleccionar una cohort de pacients tractats amb LD entre gener de 2009 i desembre de 2016 en un consorci hospitalari conformat per tres hospitals terciaris (Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Dr. Josep Trueta i Hospital Duran i Reynals), de l'Institut Català d'Oncologia. Es van excloure els pacients que rebien LD com a tractament de primera línia o com a inducció per un auto-TPH i pacients dels que no es disposava d'informació bàsica suficient.

Entre les variables registrades, es va recollir la presència de BMSI o MMQ previs, estadiatge segons ISS i DS, citogenètica, línies prèvies de tractament incloent administració prèvia de lenalidomida.

The image shows a complex data entry form with multiple sections. At the top left, there are fields for 'Id NHC' (with a '(Nuevo)' button), 'Hospital' (set to 'HGTP'), and 'Diagnòstic'. Below this are fields for 'Nom', 'Cognom', 'Sexe', 'Data naixement', 'Data diagnòstic', and 'Darrer control'. A 'TASPE' checkbox is also present. To the right, there are fields for 'ISS', 'DS', 'GMSI/MMQ', and 'Any dx GMSI'. A 'Mort / motiu' dropdown menu is also visible. A central section titled 'MALALT EXCLUS' contains a checkbox and a 'LINIES LENA VÁLIDES PER ANALISI:' field. Below this is a 'citogenètica' dropdown menu. On the right side, there is a vertical column of fields: 'Inici tx', 'Fi tx', 'Data prog', 'Motiu stop', 'Progressió?' (checkbox), 'Prog sota tx?' (checkbox), 'N cicles', 'Resp max', 'Cycle resp max', 'IF negativa?' (checkbox), 'Cycle IF neg' (set to 0), and 'Cycle prog'. Below these are 'Reducció de dosi de lena?' (checkbox) and 'Num de cicle reducció dosi' (set to 0). Further down, there are 'Data inici següent Tx' (checkbox) and 'Tipus de progressió' (dropdown). At the bottom, there are checkboxes for 'RESPOSTA PARCIAL A 1R CICLE', 'LATE RESPONDERS (improvement > 6cycles)', and 'Continuous responders (continuous improvement with no plateau beyond 1st year)'. A 'Lina' field is at the bottom left, and a 'Lena naive?' checkbox is next to it. A 'Protocol:' field is also present. A 'notacions rellevants' section is on the left, and a 'Línies prèvies de tractament' section is in the center, listing various treatments with checkboxes. At the bottom, there are checkboxes for 'Està exclós?' and 'Motiu', and a dropdown menu for 'Comorbiditats / <6 mesos expectativa de vida'. A 'Pont cap a SCT' section is also visible, with a 'Manca de dades' checkbox and a list of treatments: 'Discontinuació (<2 cicles, per raons dif de mort o prog)', 'Elotuzumab / Carfilzomib / Daratumumab / ALTRES'.

Figura 4. Imatge de la base de dades original del segon estudi.

L'objectiu principal era identificar i caracteritzar pacients que assolissin una SLP superior a 24 mesos amb LD administrada com a tractament en recidiva. Es van revisar i registrar totes les dades epidemiològiques, biològiques, de tractament i resposta de tots els pacients utilitzant les definicions de consens de l'IMWG vigents en el moment de l'anàlisi estadístic⁴¹.

Comitè d'Ètica i consentiment

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital i el consentiment informat va ser obtingut de tots els pacients vius i sense pèrdua de seguiment abans de la recollida retrospectiva de la informació.

Anàlisi estadística

L'associació univariada entre les característiques basals es va realitzar mitjançant un test de chi-quadrat. La gràfica de distribució per SLP i SG va ser realitzada mitjançant el mètode de Kaplan-Meier. La SLP i la SG van ser comparades entre els diferents subgrups de pacients utilitzant una anàlisi de log-rank progressiva. Aquelles variables amb un valor de p inferior a 0,20 a l'anàlisi univariada van ser incloses en una anàlisi multivariada de regressió logística i de regressió seguint el model de Cox per valorar l'associació de la resposta amb la SLP i la SG respectivament. La *hazard ratio* i els intervals de confiança de la *hazard ratio* van ser estimats a partir dels models de regressió multivariada.

RESULTATS

RESULTATS

Primer treball:

Impacte a llarg termini del tractament d'inducció abans del transplantament autòleg de progenitors hematopoètics en pacients de mieloma múltiple de recent diagnòstic.

Pacients i cohorts

Entre desembre de 1999 i desembre del 2009 es van diagnosticar de MM 168 pacients menors de 70 anys i d'aquests 154 van poder ser inclosos a l'estudi. D'aquests, 89 van ser classificats a la cohort de pacients tractats inicialment amb quimioteràpia convencional (CC) i 65 pacients a la cohort de pacients tractats en primera línia amb nous fàrmacs (NA). La distribució dels pacients en les cohorts i els tractaments rebuts es resumeixen a la Figura 5.

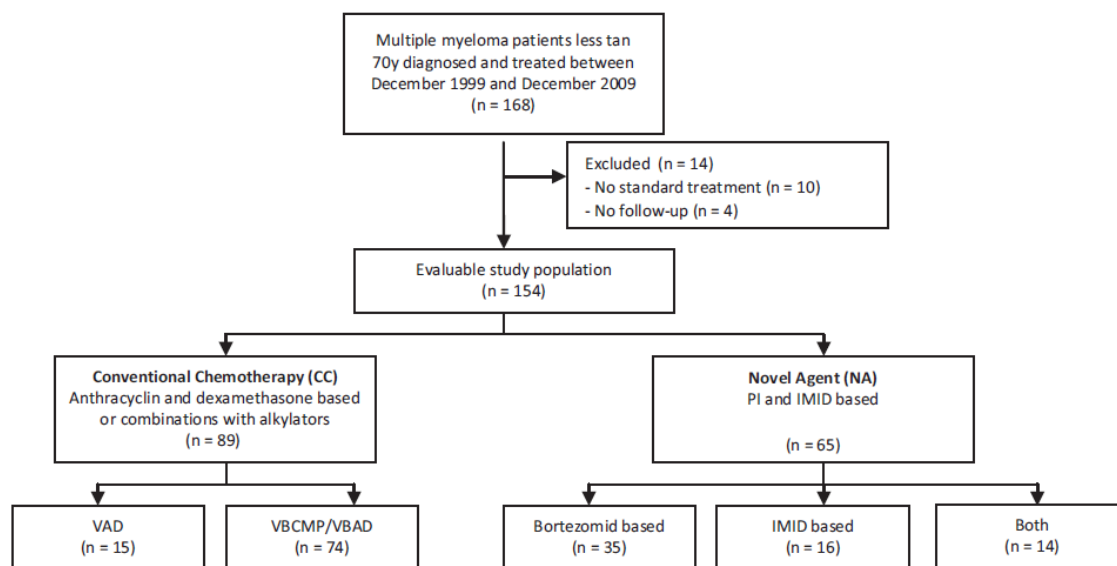


Figura 5. Pacients inclosos al primer estudi.

IMID: fàrmacs immunomoduladors. PI: Inhibidors del proteasoma. VAD: vincristina, adriacimicina, dexametasona. VBCMP/VBAD: vincristina, carmustina, melfalà, ciclofosfamida i prednisona, altern amb vincristina, carmustina, doxorubicina i dexametasona.

Les característiques basals van ser similars entre les dues cohorts (Taula 10). En el moment de l'anàlisi, al març del 2015, 12 pacients (14%) de la cohort CC i 35 pacients (54%) de la cohort NA eren vius i la mitjana de seguiment era de 8,5 anys i 6,8 anys respectivament.

Variable	Total (n=154)	Conventional chemotherapy (n=89)	Novel agent induction (n=65)	P
Median age (range)	59 (31-74)	59 (31-70)	58 (37-74)	p=.576
≥65, n (%)	27 (18)	15 (17)	12 (19)	p=.617
Male, n (%)	87 (56)	48 (54)	39 (60)	p=.453
Type of myeloma, n (%)				
IgG k	47 (30)	28 (32)	19 (29)	p=.979
IgG l	30 (19)	17 (19)	13 (20)	
IgA k	29 (19)	15 (17)	14 (22)	
IgA l	14 (9)	8 (9)	6 (9)	
Light chain	31 (20)	19 (21)	12 (19)	
Other	3 (2)	2 (2)	1 (2)	
Durie-Salmon Staging III, n (%)	115 (75)	68 (76)	47 (72)	p=.482
International staging system, n (%)				
1	31 (20)	17 (19)	14 (22)	p=.291
2	61 (40)	31 (35)	30 (46)	
3	57 (37)	37 (42)	20 (31)	
Creatinine >2 mg/dl, n (%)	18 (12)	14 (16)	4 (6)	p=.068

CC, conventional chemotherapy; NA, novel agents.

Taula 10. Característiques basals dels pacients inclosos en el primer estudi.

Eficàcia de la primera línia de tractament

La taxa de resposta global (\geq RP) després del tractament d'inducció de tots els pacients va ser del 85%, sent un 79% a la cohort CC i un 94% a la cohort NA (P=.012). Un 19% dels pacients de la cohort CC i un 29% dels pacients de la cohort NA van assolir almenys una MBRP (P=.003). La taxa de respostes completes va ser del 7% en la cohort CC comparada amb el 20% en la cohort NA (P=.015). No es va trobar associació entre l'edat, el sexe, els estadis de DS o ISS i la taxa de RC post-inducció.

El 70% dels pacients de la cohort CC i el 69% de la cohort NA van intensificar-se amb un auto-TPH. Les raons per no realitzar l'auto-TPH van ser:

- Mort durant o després del tractament d'inducció (4 pacients de CC i 2 de NA)
- Progressió abans de realitzar el procediment (17 pacients de CC i 3 de NA)
- Manca de mobilització (3 pacients de CC i 2 de NA)
- Elecció del pacient (3 pacients de CC i 13 de NA).

Quatre pacients de la cohort CC i cap de la cohort NA van rebre un transplantament en tàndem. El temps fins a la recuperació de plaquetes ($>50 \times 10^9/L$) i neutròfils ($>1 \times 10^9/L$) va ser de 20 i 12 dies, respectivament, a la cohort CC i de 17 i 13 dies, respectivament, a la cohort NA ($P=.012$ i $P=.0001$).

Un cop completada la primera línia de tractament (incloent auto-TPH en aquells pacients que van realitzar-ne), la taxa de resposta global va ser del 84% en la cohort CC comparada amb el 94% de la cohort NA ($P=.077$), i un 39% i 59% respectivament van assolir almenys MBRP ($P=.012$), mentre que un 25% i un 50%, respectivament, van assolir RC ($P=.02$). La insuficiència renal (OR 8.8; 95% CI 1.1-69.9; $P=0.39$) i la cohort de tractament (OR 2.8; 95%CI 1.3-5.8; $P=.005$) es van associar independentment a RC post auto-TPH.

En el moment de l'anàlisi, 6 (7%) dels pacients de CC i 15 (23%) dels pacients de la cohort NA no havien requerit una segona línia de tractament. Entre aquests, quatre es trobaven en progressió biològica.

El risc de progressió o mort dels pacients de la cohort NA en relació a CC va ser de 0.638 (95% CI, 0.482-0.966; $P=.031$). Del conjunt de pacients 13% i 5% dels pacients de les cohorts CC i NA respectivament van morir per efectes adversos abans de la primera recaiguda (durant la inducció, l'auto-TPH o posterior al TPH). Addicionalment, quatre pacients en recaiguda no van rebre la segona línia de tractament (3 de CC i 1 de NA), degut a condicions concomitants o estat general deteriorat en el moment de la recaiguda. La SLP des del diagnòstic a la primera recaiguda (PFS1) va ser 1,6 anys (95% CI, 1-2.2) en el grup CC comparat amb 2.8 anys (95% CI, 2.1-3.6) en grup NA ($P=.03$)(Figura 6).

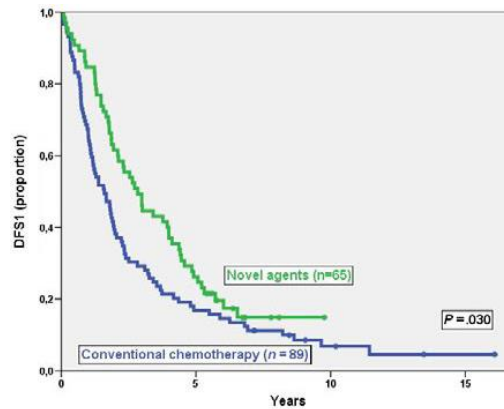


Figura 6. SLP des del diagnòstic a la primera recaiguda.

En l'anàlisi univariat, les variables que es van associar a PSF1 van ser la cohort de tractament, ISS 3, insuficiència renal, RC abans i després de l'auto-TPH. A l'anàlisi multivariat segons el model de Cox, només ISS 3 (OR 1.6; 95%CI 1.1-2.6; P=.047) i no assolir RC post auto-TPH (OR 2.4; 95%CI 1.6-3.5; P<.001) van emergir com a factors de risc independents per a recaiguda i mortalitat.

Eficàcia de la segona línia de tractament

El nombre de pacients que van rebre una segona línia van ser 67 (75%) a la cohort CC i 46 (71%) a la cohort NA. La segona línia de tractament es va basar en bortezomib o IMiDs per a tots els pacients. En el moment de l'anàlisi, quatre pacients (4%) de la cohort CC i 7 (10%) de la cohort NA es mantien en resposta a la segona línia. El promig de temps des de l'inici de la segona línia fins a la segona recaiguda va ser de 0.7 anys (95%CI, 0.5-0.8) en el grup CC comparat amb 1.8 anys (95%CI, 1.2-2.5) en el grup NA (P=.002) (Figura 7).

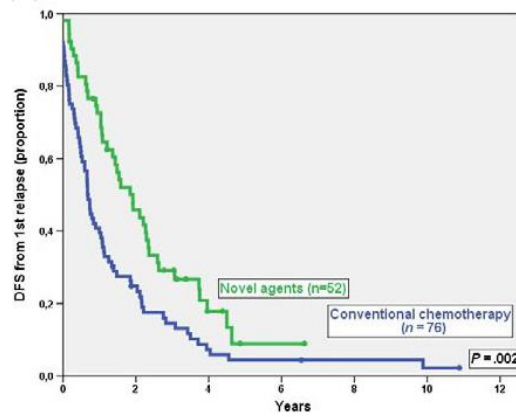


Figura 7. SLP des de la primera recaiguda.

Els pacients que van rebre lenalidomida en la segona línia de tractament tenien una durada de resposta al tractament major (1,5 anys) que els pacients que van rebre bortezomib (0,9 anys) o altres combinacions (1,1 anys), però aquestes diferències no eren estadísticament significatives ($P=.478$). La mitjana de SLP des del diagnòstic fins a la segona progressió (PFS2) va ser de 2,7 anys (95%CI, 2-3,3) en la cohort CC comparat amb 5,2 anys a la cohort NA ($P=.003$) (Figura 8).

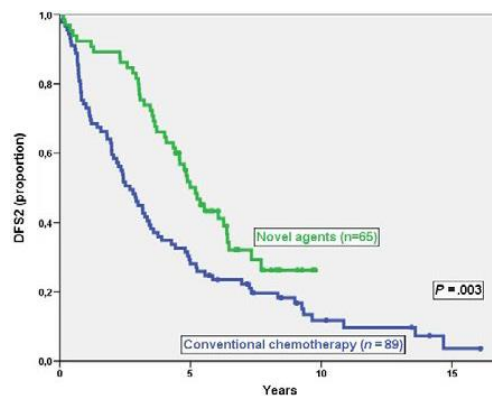


Figura 8. SLP des del diagnòstic fins a la segona progressió.

En el moment de l'anàlisi, hi havia 32 pacients en risc de recaure:

- 10 de la cohort CC: 6 dels quals es trobaven en resposta a la primera línia i 4 en resposta després d'una segona línia de tractament.
- 22 de la cohort NA: 15 es trobaven en resposta a la primera línia i 7 en resposta a la segona línia.

Eficàcia del tractament més enllà de la tercera línia

73 pacients, 39 de la cohort CC (44% de tots els pacients d'aquesta cohort) i 34 de la cohort NA (52%), han rebut tres o més línies de tractament. 56 (77%) han participat en AC amb fàrmacs diferents de bortezomib o lenalidomida. La mitjana de supervivència des de la tercera línia de tractament ha estat 1.02 anys (95% CI, 0.53-1.5) a la cohort CC i 1.98 anys (95% CI, 0.42-3.54) a la cohort NA (Figura 9). En el moment de l'anàlisi 2 pacients de la cohort CC i 13 pacients de la cohort NA estaven vius després d'haver rebut tres o més línies de tractament.

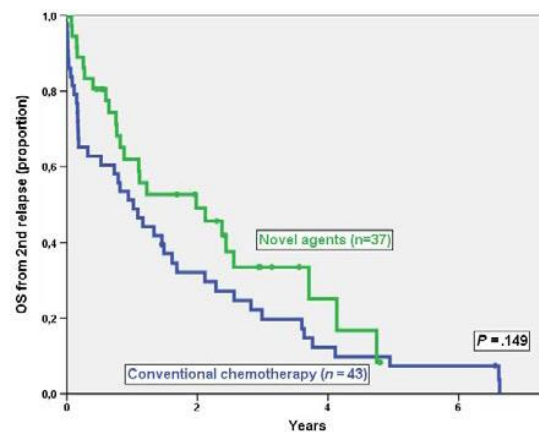


Figura 9. SG des de la segona recaiguda.

Supervivència global

La mitjana de SG va ser de 3.35 anys (95% CI, 1.69-5) per a pacients de la cohort CC i 7.97 (95%CI, 6.32-9.62) per a pacients de la cohort NA ($P < .001$) (Figura 10).

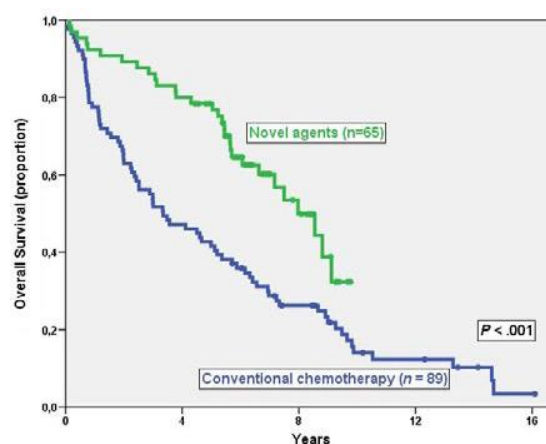


Figura 10. Supervivència global.

El *hazard risk* pel risc de morir dels pacients de la cohort NA comparat amb la cohort CC va ser de 0.462 (95%CI, 0.30-0.71; P<.001). En un anàlisi multivariat segons el model de Cox, les variables que es van associar estadísticament a una major mortalitat van ser edat superior a 65 anys (HR 2.2; 95%CI 1.3-3.7; P<.001) i no assolir RC després de la primera línia de tractament (HR 2.4; 95%CI 1.5-3.9; P<.001). La insuficiència renal i ISS de 3, tot i que tenen una associació estadísticament significativa en l'anàlisi univariat, la perdien al realitzar l'anàlisi multivariat.

L'estat dels pacients en el moment de l'anàlisi està resumit a la Figura 11, on es detallen les causes de mort per a les dues cohorts.

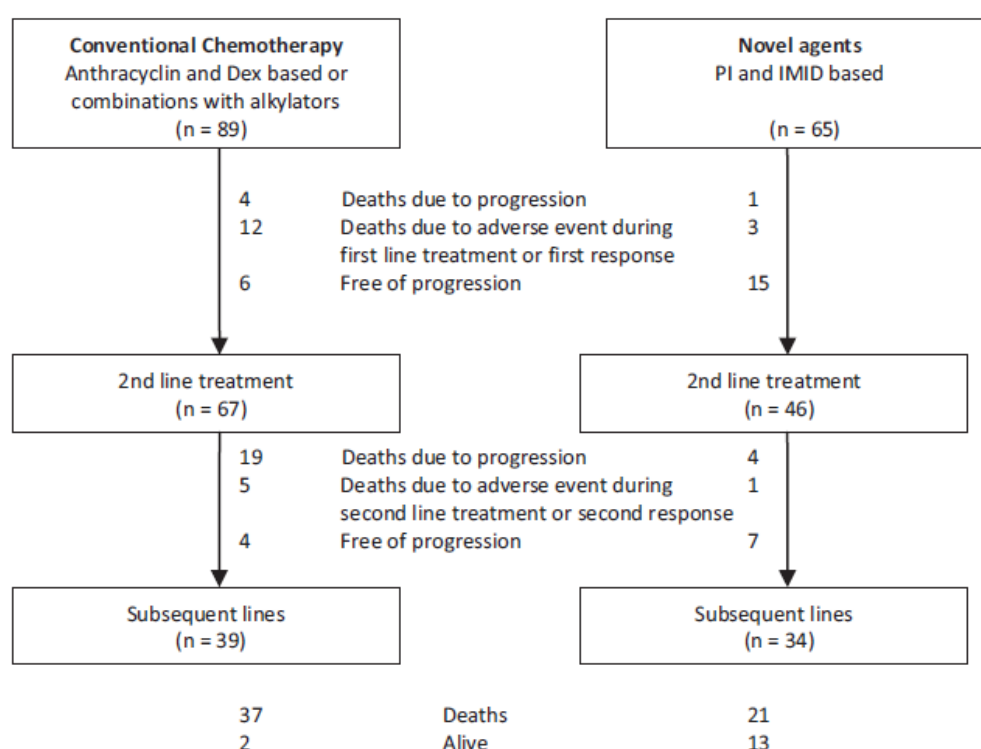


Figura 11. Estat dels pacients en el moment de l'anàlisi

Pacients majors de 65 anys

Dels pacients que tenien entre 65 i 70 anys 15 eren de la cohort CC i 13 de la cohort NA. D'aquests, 5(33%) i 1 (7%), respectivament, van morir abans de rebre una segona línia de tractament. Addicionalment, 10 (67%) de la cohort CC i 6 (46%) de la cohort NA no van rebre més de dues línies de tractament. La mitjana de supervivència dels pacients majors de 65 anys va ser de 4.31 anys (95%CI, 1.37-7.23), sent de 2 anys (95%CI, 0-

5.28) en la cohort CC i 5.4 anys (95%CI, 4.11-6.63) a la cohort NA, sense que aquestes diferències siguin estadísticament significatives.

Si s'exclouen els pacients majors de 65 anys de l'anàlisi, la SG va ser de 8,8 anys (95%CI, 7.64-9.97) a la cohort NA comparat amb 3.48 anys (95%CI, 1.78-5.18) a la cohort CC (P<.001).

Segon treball:

Estudi de la cinètica de resposta i altres covariables sobre durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recidiva del mieloma múltiple.

Pacients

Dels 324 pacients registrats, 97 van ser exclosos de l'anàlisi (Figura 12). Dels 227 avaluables, 63 (37%) van tenir una SLP igual o superior a 24 mesos i es van definir com a bons responedors.

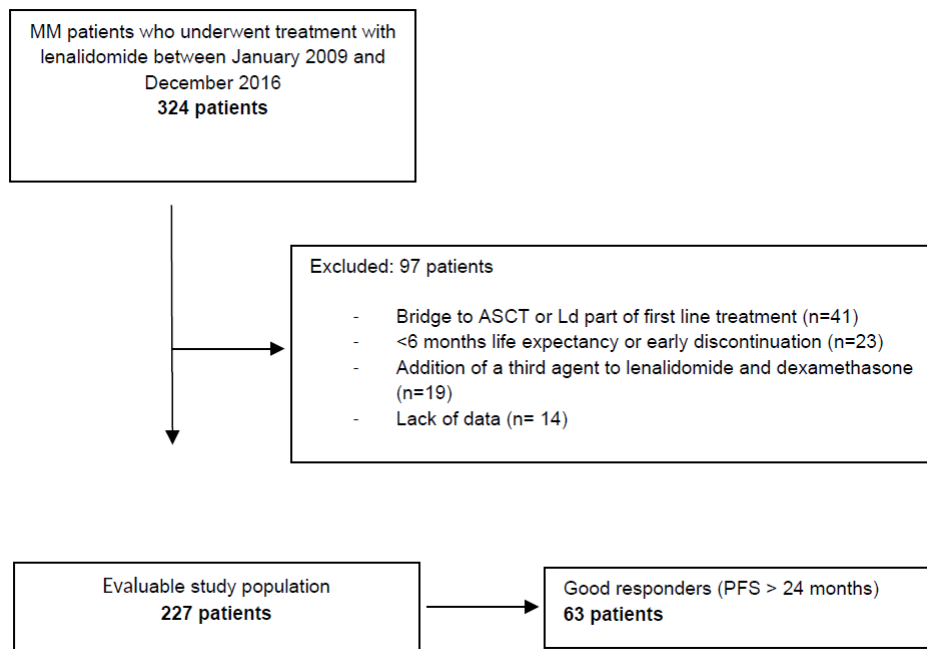


Figura 12. Pacients inclosos al segon estudi

El promig d'edat dels pacients avaluables va ser de 62 anys (21-84 anys), i el 52% dels pacients eren homes. Vint-i-set dels 227 pacients (11%) tenien una història prèvia de discràsia de cèl·lules plasmàtiques (BMSI o MMQ). La majoria dels pacients presentaven un estadiatge de DS de III (78%) i un terç (37%) un estadiatge de ISS de 3. De la meitat dels pacients (53%) disposàvem d'informació de la citogenètica al diagnòstic, i es van trobar alteracions en 68/120 (57%). Vint-i-nou (29%) tenien alteracions d'alt risc amb t(4;14) o t(14;16) (n=21), del17p (n=9) i altres alteracions citogenètiques d'alt risc (n=4)(Taula 11).

En el moment de l'anàlisi un total de 194 pacients (85%) havien progressat i 170 (75%) havien mort. La mitjana de seguiment per als pacients vius va ser de 3,28 anys (extremes 0,54-13,38). La mitjana de línies prèvies de tractament va ser de 2,7 (2-6), el 14% de pacients havien rebut prèviament lenalidomida i un 50% de la cohort global havia rebut un auto-TPH.

Variable	Cohort global
Edat al diagnòstic, anys, mediana (rang)	62 (21-84)
Homes, n(%)	117 (52%)
Tipus de mieloma, n(%)	
IgG K	87 (38%)
IgG λ	31 (14%)
IgA K	37 (16%)
IgA λ	23 (11%)
Cadenes lleugeres	34 (15%)
Altres	15 (6%)
Estadis Durie Salmon (n=209), n(%)	
IB	3(1%)
IIA	34 (16%)
IIB	10 (5%)
IIIA	127 (61%)
IIIB	35 (17%)
International Staging System (n=191), n (%)	
1	50 (26%)
2	70 (37%)
3	71 (37%)
Citogenètica d'alt risc (n=120), n(%)	34 (29%)
Discràsia de cèl·lules plasmàtiques previa, n(%)	25 (11%)
Auto-TPH previ, n(%)	114 (50%)
Línies prèvies de tractament, n(%)	
1	112 (49%)
2	78 (34%)
3 o més	37 (17%)
Lenalidomida naïve, n(%)	196 (86%)

Taula 11. Característiques basals dels pacients inclosos en el segon estudi.

Durada del tractament i resposta

La durada mitja del tractament amb LD per la cohort global va ser de 9,23 mesos (0,60-58,60), i no es van trobar diferències estadísticament significatives en la durada del tractament en funció del nombre de línies prèvies rebudes. La taxa de resposta global (RP o millor) va ser del 75%, incloent 36 pacients (16%) amb MBRP i 45 pacients (20%) amb RC. La mitjana de temps fins a la millor resposta en relació a la profunditat de la resposta es mostra a la Taula 12 i representa la millor resposta assolida en algun moment del tractament. Noranta vuit pacients (43%) van assolir una RP després del primer cicle (C1). Els pacients que rebien lenalidomida per primer cop tenien més probabilitats d'assolir una RP després del C1 comparat amb pacients que prèviament havien rebut aquest fàrmac (19%). El promig de cicles per assolir la RC va ser de 6 (2-35)(Taula 12).

Resposta	N (%)	Mitjana de cicles fins assolir la millor resposta
RC	40 (20%)	6 (2-35)
MBRP	36 (16%)	4 (1-6)
RP	89 (39%)	3 (1-34)
Malaltia estable	55 (24%)	2 (1-34)
Progressió	2 (1%)	

Taula 12. Profunditat de la resposta i mitjana de cicles fins assolir la millor resposta.

Tot i que hi havia una petita proporció de pacients que assolien la seva millor resposta en algun moment tardà del tractament, la majoria dels pacients l'assolien durant el primer any. El 80% de pacients que assolien RP ho van fer durant els 6 primers cicles de tractament i el 90% de pacients que assolien RP com a millor resposta ho van fer durant els 7 primers cicles. De forma similar, el 80% i 90% de pacients que assolien MBRP o RC com a millor resposta les van assolir durant els 9 i 12 primers cicles respectivament. Només 25 pacients (11%) presenten la seva millor resposta de forma tardana o presenten una milloria en la resposta passats els 12 primers mesos. Entre les característiques basals, la citogenètica d'alt risc es va associar a una menor probabilitat d'assolir RC (1 de 34 pacients amb citogenètica d'alt risc, 3%, versus 20 de 26 pacients amb citogenètica de risc estàndard, 23%, $P=0.008$). Assolir RC també es va associar amb

RP post C1 (31% dels pacients que assolien RP post C1 versus el 75 dels pacients que l'assolien en algun punt més tardà del tractament, $P<.001$).

Quan només consideràvem les característiques basals, en l'anàlisi multivariat només la citogènica de risc estàndard s'associava independentment amb major probabilitat d'assolir RC (OR 9.97; 95%CI 1.28-77.88, $P=.028$). El model pronòstic millorava si incloïem l'assoliment de RP post C1, llavors tant la citogenètica de risc estàndard (OR 9.82; 95%CI, 1.22-79.1, $P=.003$) i l'assoliment de RP post C1 (OR 6.27; 95% CI, 1.89-20.8, $P<.001$) s'associaven independentment a una major probabilitat d'assolir RC.

Supervivència lliure de progressió i supervivència global

La mitjana de SLP amb LD va ser de 0.921 anys (95%CI, 0.790-1.051). La SLP era significativament major si s'administrava com a segona línia de tractament comparat amb moments més tardans del tractament (0.962 anys vs 0.860 anys vs 0.921 anys; $P=.012$) (Figura 13).

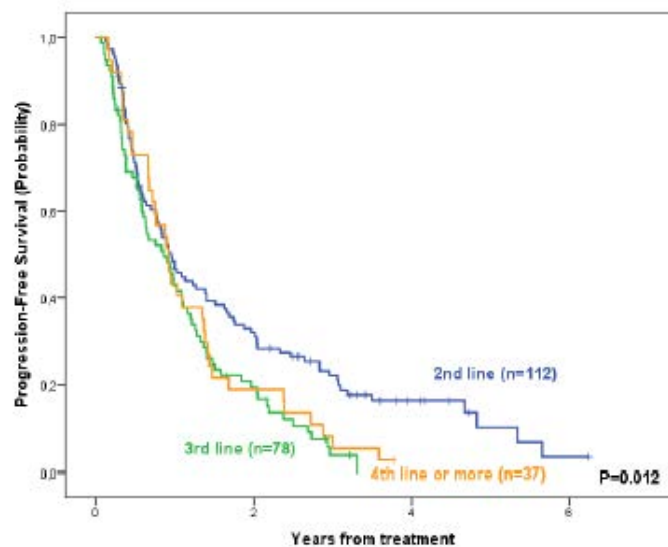


Figura 13. Supervivència lliure de progressió i línies prèvies de tractament.

A més a més, la SLP entre els 196 pacients que no havien rebut prèviament lenalidomida (0.979 anys; 95%CI 0.195-1.144) era significativament major que l'observada en els pacients que havien rebut prèviament el fàrmac (0.748 anys; 95%CI, 0.575-0.921, $P=.021$). Entre les característiques basals incloses en l'anàlisi multivariat, la citogenètica d'alt risc, l'ISS de 3 i no tenir història prèvia de BMSI o MMQ eren els

únics predictors d'una menor SLP. Quan incloíem l'assoliment de RC post C1 en el model multivariat aquesta variable esdevenia el principal predictor de SLP.

Dels 227 pacients avaluables, 63 (37%) es van identificar com a bons responedors, és a dir, amb una SLP igual o major a 24 mesos. Les característiques basals que en l'anàlisi univariat s'associaven a ser bons responedors van ser un ISS inferior a 3, no tenir citogenètica d'alt risc, història prèvia de BMSI o MMQ, haver realitzat únicament una línia prèvia de tractament i no haver rebut lenalidomida amb anterioritat. Addicionalment, l'assoliment de RP post C1 també va associar-se amb SLP superiors a 24 mesos. Quan les característiques basals eren les úniques incloses a l'anàlisi multivariat, ISS inferior a 3, no tenir citogenètica d'alt risc, història prèvia de BMSI o MMQ i una única línia prèvia de tractament tenien una associació estadística al límit de la significació. Quan s'incloïa la RP post C1 a l'anàlisi (Taula 13), només la història prèvia de BMSI o MMQ i l'assoliment de RP post C1 romanien com a factors independents per a SLP superior a 24 mesos.

	SLP			SLP > 24 mesos		
	HR	95% CI	P-valor	HR	95% CI	P-valor
ISS estadi 1,2			NS	2.62	1.00-6.90	0.051
Citogenètica de risc estàndar	0.5	0.32-0.77	0.002	2.86	1.01-8.13	0.049
BMSI/MMQ	0.5	0.24-0.83	0.011	3.02	1.00-9.08	0.049
Tractament en primera recaiguda	0.6	0.38-0.86	0.008	2.07	1.07-3.98	0.031
Lenalidomida naïve	-		NS	-		NS
	HR	95% CI	P-valor	HR	95% CI	P-valor
ISS estadi 1,2	-		NS	-		NS
Citogenètica de risc estàndar	0.5	0.33-0.78	0.002	-		NS
BMSI/MMQ	0.4	0.19-0.69	0.002	5.4	1.60-17.80	0.006
Lenalidomida naïve	1.9	1.13-3.26	0.016	-		NS
RP post C1	2.3	1.51-3.49	<0.001	6.9	2.70-17.95	<0.001

Taula 13. Anàlisi multivariat dels factors predictors de SLP i SLP superior a 24 mesos.
NS: No significatiu

En les Figures 14 i 15 es mostra la SLP dels pacients que assoleixen RP post C1 versus aquells que no, i dels pacients que tenen història prèvia de BSMI/MMQ versus aquells que no.

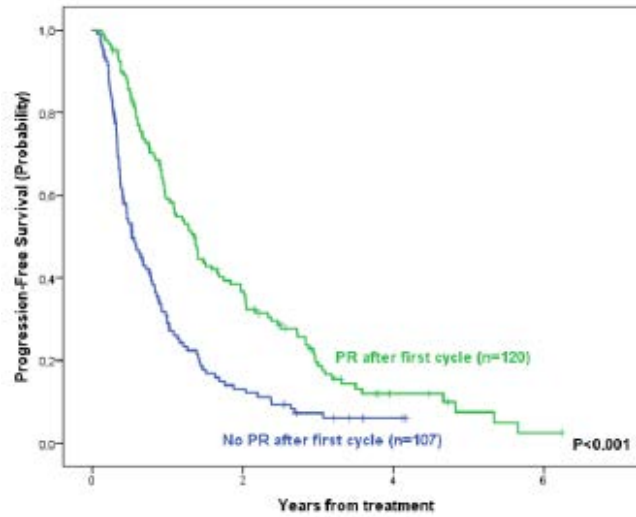


Figura 14. SLP dels pacients que assoleixen RP post C1 comparada amb els pacients que no l'assoleixen.

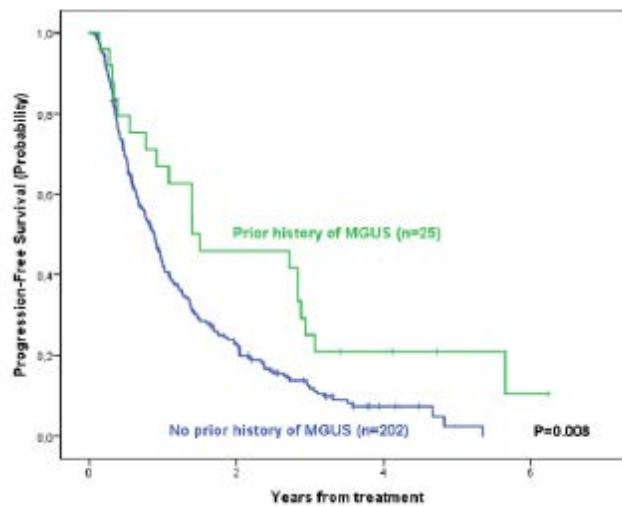


Figura 15. SLP dels pacients amb història prèvia de BSMI comparada amb aquells sense història prèvia de discràsia sanguínia.

El nombre de pacients que presenten una història prèvia de BSMI o MMQ i assoleixen RP post C1 és de 14 (6% del total de la cohort de 227 pacients). La mitjana de SLP

d'aquest subgrup és de 2.84 anys (95%CI 1.23-4.44), amb significació estadística respecte a la resta de pacients, amb una SLP de 0,89 anys (95%CI 0.76-1.03, P=.015).

La mitjana de SG de la cohort total va ser de 2.104 anys (95% CI, 1.657-2.552). Els pacients que havien rebut una única línia de tractament prèvia tenien una tendència a SG major respecte als que havien presentat més d'una recaiguda (2.14 anys vs 1.69 anys vs 1.80 anys; P=.099)(Figura 16).

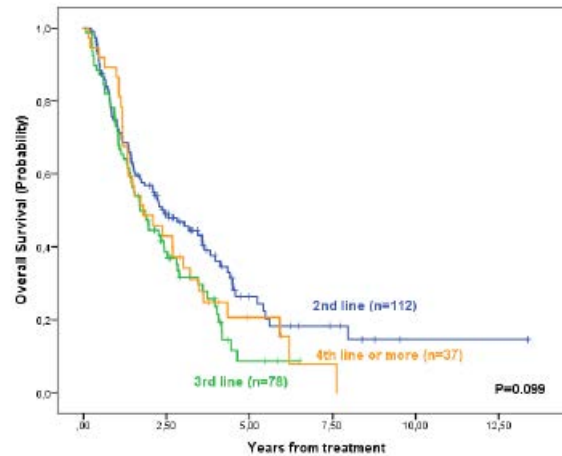


Figura 16. Supervivència global i línies prèvies de tractament

La mitjana de SG dels pacients que presentaven tant una història prèvia de BMSI/MMQ i RP post C1 va ser de 5,48 anys (95%CI, 0.94-10.02), significativament major que la resta de pacients, que presentaven una SG mitjana de 2.09 anys (95%CI, 1.64-2.53, P=.041).

La SG no va ser significativament diferent entre els pacients que havien estat prèviament exposats a la lenalidomida i aquells que no (P=.643). En l'anàlisi multivariat, la citogenètica d'alt risc (HR 0.38, 95%CI 0.23-0.62, P<.001) i no tenir història prèvia de BMSI (HR 0.42, 95% CI, 0.18-1.00, P=.005) eren els únics factors amb una associació estadísticament significativa amb menors SG.

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

Tot i que el MM continua sent una malaltia incurable i la recaiguda és inevitable per a la majoria de pacients, la SG del MMRR ha passat de ser de 3 anys¹⁵ a 10 anys¹⁴⁴ en un marge de 20 anys. Això és degut, en gran part, a l'increment d'opcions terapèutiques, amb quatre noves classes de fàrmacs amb diferents mecanismes d'acció. Tot i això, el seguiment de molts dels AC fase III és de 3-5 anys^{66,145-148}, que pot ser insuficient per posar de manifest diferències significatives en SG i els criteris d'inclusió d'alguns AC no permeten avaluar-ne l'impacte sobre la proporció de pacients més fràgils.

En els dos treballs realitzats ens hem proposat, partint d'un seguiment llarg i la inclusió del màxim nombre de pacients, analitzar l'impacte de la seqüència del tractament amb IP i/o IMIDs i la cinètica de resposta al primer cicle de tractaments amb IMIDs sobre supervivència global i factibilitat de tractaments ulteriors.

En el primer treball, publicat l'any 2017 a l'European Journal of Haematology, després d'una mitjana de seguiment de gairebé 7 anys, es van observar clares diferències en SG entre dues cohorts en funció de si rebien nous fàrmacs en primer línia. A més, vam poder identificar esdeveniments seqüencials que contribuïen de forma significativa a la diferència observada en SG.

L'assoliment de la RC en algun moment del tractament d'inducció i especialment després de l'auto-TPH s'ha associat a major SLP i major SG¹⁴⁹⁻¹⁵² i és el principal objectiu de la teràpia d'inducció, tot i que s'ha demostrat que entre tots els pacients que assolixen una RC aquells que la mantenen de forma sostinguda¹⁵² o aquells que tenen una malaltia mínima residual indetectable¹⁵³ són els que tenen un major benefici en SG. En la cohort NA es van assolir el doble de RC que en la cohort CC. Aquestes diferències són similars a les observades en AC amb bortezomib¹⁵⁴. La taxa de resposta després de l'auto-TPH va augmentar en les dues cohorts, però va continuar sent més robusta en la cohort NA, mantenint el doble de RC. Haver rebut bortezomib i/o IMIDs en primera línia (cohort NA) va ser el principal factor pronòstic independent per a assolir una major taxa de RC després de l'auto-TPH. Contràriament, no assolir RC després de l'auto-TPH i l'ISS de 3 eren els principals factors de risc, en l'anàlisi multivariat, per a una menor SLP.

A més, fins i tot aquells pacients de la cohort NA que no assolien una RC mantinguda es beneficiaven d'un perfil de toxicitat menor i incrementava les seves possibilitats de rebre una segona línia de tractament òptima a la recaiguda. Els efectes adversos durant la primera línia de tractament a la cohort CC van ser els responsables del 18% de la mortalitat en aquesta cohort, especialment entre els pacients majors de 65 anys. D'altra banda, la mortalitat a l'inici del tractament a la cohort NA va ser del 10%. A més, un menor nombre de pacients de la cohort NA va morir abans de la recaiguda, comparat amb la cohort CC (5% vs. 13%), i una menor proporció de pacients van ser considerats no aptes per a tractament intensiu de segona línia degut a comorbiditats o pobre estat general. El nostre estudi suggereix que el perfil de toxicitat dels tractaments d'inducció basats en bortezomib o IMiDs permet a una major proporció de pacients ser aptes per a tractament de rescat òptims a la recaiguda. Això queda reflectit en les diferències en la SLP de la segona línia i en la SLP des del diagnòstic fins a la segona recaiguda, tot i que teòricament tots dos grups de pacients tenien les mateixes opcions de tractament a la recaiguda.

Un altre aspecte destacable és que hipotèticament es podria pensar que els pacients de la cohort CC es podrien beneficiar més dels nous fàrmacs en una segona línia que els pacients de la cohort NA donat que són naïve per aquests fàrmacs. En el nostre estudi, però, l'ús del bortezomib o els IMiDs en la inducció no va reduir-ne l'eficàcia en la segona línia de tractament, i els pacients de la cohort NA van assolir majors SLP en la segona línia que els pacients de la cohort CC. La mitjana de temps des de l'inici de la segona línia de tractament fins a la segona recaiguda va ser de 0.7 anys a la cohort CC comparat amb 1.8 anys a la cohort NA.

Fins i tot en estadis avançats de la malaltia, els pacients de la cohort NA presentaven majors probabilitats de supervivència, i els pacients en recaiguda o refractaris d'aquesta cohort presentaven majors supervivències després de la segona recaiguda que el conjunt de pacients de la cohort CC. La mitjana de supervivència després de la tercera línia de tractament va ser de 1.98 anys vs 1.02 anys, encarar que aquestes diferències no van ser estadísticament significatives.

Pel que fa al segon treball la predicció d'una resposta òptima a LD pot ser útil per identificar aquell subgrup de pacients que es podrien beneficiar més LD si per alguna raó no se'ls pot ser administrat un triplet, que és la teràpia estàndard segons les recomanacions actuals. Gràcies al perfil de toxicitat que presenta la combinació LD i la possibilitat de l'administració oral fa que sigui una combinació que en la pràctica clínica

s'administra fins i tot en pacients amb importants comorbiditats o estadis molt avançats de la malaltia. Aquests pacients són habitualment exclosos dels AC pivotals d'on habitualment es deriva la informació sobre l'eficàcia dels fàrmacs i les seves combinacions. Tot i els esforços per incloure el nombre màxim de pacients, en la nostra cohort un 7% de pacients van haver de ser exclosos degut a estadis molt avançats de la malaltia, que no van permetre avaluar-ne la resposta seguint uns criteris estàndards.

La proporció de pacients amb respostes mantingudes (SLP superior a 24 mesos) és consistent amb el 20-30% de pacients que en els recents AC fase III obtenen bones respostes en la branca de LD¹¹⁻¹⁴. En relació a això, els nostres resultats mostren que aquesta proporció de pacients no està relacionada amb els criteris d'inclusió i exclusió dels AC, donat que es manté en una cohort no seleccionada de pacients.

Les característiques basals associades a SLP inclouen ISS i citogenètica d'alt risc, dues variables que són reconeguts factors de risc tant en el diagnòstic com en la recaiguda, independentment de la modalitat de tractament^{40,155}. Addicionalment, el nombre de línies prèvies de tractament i l'exposició prèvia a lenalidomida s'associava a una menor SLP. La correlació entre el nombre de línies prèvies de tractament i la durada de la resposta està ben establerta¹⁵⁶. Alguns AC recents, que inclouen una gran proporció de pacients prèviament exposats a la lenalidomida^{142,157-160}, han trobat pobres SLP per aquests pacients comparat amb els AC pivotals, on la majoria de pacients són naïve per al fàrmac. La nostra cohort inclou una rellevant proporció de pacients prèviament exposats a la lenalidomida. Les probabilitats de respondre a la LD en pacients prèviament exposats són baixes, tot i que el retractament amb lenalidomida només es considerava si els motius de discontinuar-lo eren diferents de la progressió o la resistència a la lenalidomida. Només el 19% dels pacients retractsats van assolir una RP post C1 (vs el 49% dels pacients naïve), fet que posa de manifest almenys una certa resistència al fàrmac. Paral·lelament, la SLP dels pacients naïve va ser significativament major que els exposats prèviament. Les nostres troballes suggereixen pensar en un tractament alternatiu en els pacients prèviament exposats i en cas de que es consideri el retractament amb lenalidomida, hauria de fer-se en combinació amb altres fàrmacs¹⁶¹. Aquest fet és important donat que la lenalidomida s'utilitza cada vegada més en primera línia.

Una altra característica biològica amb la que hem trobat associació amb una major SLP ha estat la història prèvia de BMSI o MMQ. Aquesta troballa també és consistent amb estudis previs^{15,162}. En un estudi fet per Vu et al., en una cohort de responedors

excepcionals a la lenalidomida, entesos com aquells que presentaven una SLP superior a 72 mesos¹⁶³, hi havia una major proporció de pacients amb història prèvia de gammapatia monoclonal de l'esperada (45% vs 34%). Els autors van concloure que si el MM està precedit per una fase premaligna ^{20,164}, el període asimptomàtic s'espera que sigui més llarg en aquells que presenten una malaltia indolent i llavors és més probable que sigui detectat en aquest punt comparat en formes més agressives de MM.

El nostre estudi mostra que els factors pronòstics per a SLP ja coneguts estan fortament associats a una resposta més profunda i també a una cinètica de resposta ràpida. Tot i això, tots els factors de risc perden significació quan l'assoliment de RP a C1 s'inclou a l'anàlisi multivariat. En contraposició, la història prèvia d'una discràsia de cèl·lules plasmàtiques manté la seva significació quan la cinètica de resposta s'inclou al model. De fet, una proporció de pacients amb una història prèvia de BMSI/MMQ presentaven una lenta però mantinguda resposta encara que no haguessin assolit RP al C1. Alguns AC recents que inclouen estudis de malaltia mínima residual¹⁶⁵, mostren que els pacients d'alt risc que negativitzen la malaltia mínima residual, encara que proporcionalment són menys que els que no tenen citogenètica d'alt risc, tenen la mateixa SLP que els pacients de citogenètica de risc estàndard amb el mateix grau de resposta^{159,166}. Els nostres resultats, al mostrar que l'assoliment d'una resposta ràpida té més pes que no l'ISS o la citogenètica en l'anàlisi multivariat reforcen el mateix concepte.

La mitjana de SG de la cohort global va ser de 25 mesos, molt més curta que l'observada en AC recents. Aquest fet reflecteix que el tractament posterior a la lenalidomida o bé no va ser possible o no va ser satisfactori. Una proporció elevada dels nostres pacients va recaure quan fàrmacs com el carfilzomib, la pomalidomida o el daratumumab encara no estaven disponibles. Tot i això, s'ha de tenir en compte el mal pronòstic dels pacients que recauen després de la lenalidomida encara que puguin rebre els nous fàrmacs i combinacions.

Els factors pronòstics per la SG van estar influenciats per la probabilitat d'èxit a les línies ulteriors a LD. Conseqüentment, mentre que l'estadi segons ISS, la citogenètica i la història prèvia de BMSI/MMQ mantenien la seva significança estadística, la resposta al C1 de LD perdia significança. Els pacients que havien rebut una única línia prèvia tenien una tendència cap a una major SG comparats amb els que havien rebut dues o més línies prèvies, en concordància amb estudis ja publicats¹⁶⁷. Tot i això, els pacients amb criteris

d'alt risc, no són bons candidats per rebre LD encara que es tracti d'una primera recaiguda.

Alguns dels principals reptes actuals en el tractament del MM són l'elecció del tractament i la seqüència, l'ús de dobles o triplets, la durada del tractament i la viabilitat d'assumir aquests costos des del punt de vista poblacional. Els resultats d'aquest segon estudi, que s'ha enviat per a ser valorada la seva publicació, proporcionen evidència de que hauria de desaconsellar-se el tractament amb LD com a mínim en pacients d'alt risc i en aquells prèviament exposats al fàrmac. Aquells pacients amb una història prèvia de BMSI/MMQ, citogenètica de risc estàndard i que no han estat prèviament exposats al fàrmac podrien ser considerats candidats a rebre LD enlloc d'un triplet estàndard, tot i que no s'ha d'oblidar que també és aquest subgrup de pacients els que es beneficien més d'un triplet. Entre els pacients de citogenètica estàndard, només un quart dels tractats amb LD assoliran una RC convencional, i la SLP esperada és menor a un any. En tot cas, si es considera el tractament amb LD, s'hauria d'assolir almenys una RP a C1 per mantenir aquest doblet de forma segura.

Els nostres estudis presenten certes limitacions i és necessari reconèixer-les a l'hora d'avaluar-ne les troballes. En primer lloc, es tracta de dos estudis retrospectius. El possible biaix de selecció ha intentat minimitzar-se utilitzant els registres dels centres hospitalaris participants, on els pacients eren registrats de forma prospectiva en el moment del diagnòstic. Un altre aspecte important és que els pacients típicament exclosos dels AC degut a comorbiditats o pobre estat general van ser inclosos excepte si no rebien el primer cicle de tractament estàndard o se'n perdia el seguiment abans de la primera avaluació. De fet, menys d'un 10% de pacients han hagut de ser exclosos dels dos estudis degut a aquestes raons. Un altre aspecte important és que el primer estudi cobreix una dècada (2006-2016) i el segon estudi 7 anys (2009-2016) i això podria tenir impacte en diferències entre els malalts dels primers anys del període i dels últims, en referència a tractament de suport, protocols de seguiment, periodicitat en l'avaluació de la resposta, etc. Per minimitzar-ne l'efecte, tots els registres van ser revisats i anotats seguint uns criteris uniformes tant en diagnòstic com en criteris de resposta. Pel que fa a les metodologies diagnòstiques disponibles, en el camp de la citogenètica en aquest període hi ha hagut un canvi de la citogenètica convencional a la major disponibilitat de tècniques de FISH. Aquest fet ens ha limitat una informació molt diagnòstica molt valuosa donat que molts dels pacients dels primers anys no disposaven d'estudis citogenètics al diagnòstic i és una de les raons per les quals no s'ha

avaluat aquesta variable en el primer estudi, i en el segon estudi no es disposa d'aquesta informació per a tots els pacients.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Relatives als primer i segon objectiu

Comparar la supervivència entre pacients tractats inicialment amb poliquimioteràpia i a la recidiva amb IP o IMiDs, i pacients tractats amb IP o IMiDs incorporats a la primera línia,

Analitzar la taxa de resposta global, temps fins a la progressió en primera i segona línia i supervivència després de la segona recaiguda entre pacients tractats inicialment amb poliquimioteràpia i a la recidiva amb IP o IMiDs, i pacients tractats amb IP o IMiDs incorporats a la primera línia

1. El tractament d'inducció abans d'un auto-TPH basat en bortezomib i/o IMiDs en pacients de mieloma múltiple de recent diagnòstic repercuteix en una major SLP i SG, i incrementa les possibilitats de rebre un tractament adequat en la recaiguda.

Relatives als tercer i quart objectius

Determinar si la cinètica de resposta al primer cicle té impacte sobre durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recidiva del MM.

Avaluar l'efecte d'altres covariables sobre la durada de la resposta i la supervivència global de pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona en el moment de la recidiva del MM.

2. Els pacients amb MM recaigut que tenen història prèvia de BMSI/MMQ, citogenètica de risc estàndard i que no han estat prèviament exposats a lenalidomida són els que es beneficien més d'un tractament de rescat amb LD.
3. L'assoliment d'una RP al C1 s'associa de forma significativa a una bona resposta, entesa com a una SLP superior a 24 mesos. Si es considera el tractament amb LD en pacients amb mieloma múltiple recaigut, s'hauria d'assolir al menys una RP a C1 per mantenir-lo de forma segura.

LÍNIES DE FUTUR

LÍNIES DE FUTUR

Aquesta tesi doctoral parteix de l'experiència i la trajectòria en el tractament del MM de l'Hospital Germans Trias i Pujol i altres hospitals que conformen l'Institut Català d'Oncologia. En aquests centres s'ha participat en els assaigs que han permès la incorporació de molts dels nous fàrmacs en la pràctica clínica habitual, i s'ha viscut de primera mà el pas de la quimioteràpia a aproximacions menys tòxiques i més eficaces. Tot i que és innegable el valor de la recerca en el context d'AC, avaluar, en cohorts no seleccionades, l'impacte a llarg termini de fàrmacs rebuts en un primer moment és fonamental perquè pot ajudar a prendre decisions que augmentin les opcions de tractament en el moment de la recaiguda.

Els dos treballs presentats parteixen d'aquesta perspectiva històrica i es centren en l'impacte de l'ús de fàrmacs o esquemes amb alternatives més eficaces, ja sigui perquè els pacients ho han rebut amb anterioritat a la disponibilitat d'aquestes alternatives o bé perquè no són aptes per rebre-les.

Seguint la mateixa línia, ens plantejem l'anàlisi de l'impacte de l'ús de la ciclofosfamida i la doxorubicina en primera línia i la millora que representen, en la pràctica clínica habitual i fora d'AC, els triplets amb nous fàrmacs sobre els doblats. La unió d'esforços dels centres que conformen l'Institut Català d'Oncologia pot permetre l'anàlisi de cohorts àmplies de pacients.

PUBLICACIONES


PUBLICACIONES

Treball 1: Impact of induction treatment before autologous stem cell transplantation on long-term outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Susanna Gassiot, Cristina Motlló, Inuska Llombart, Mireia Morgades, Yolanda González,
Montse Garcia-Caro, Josep-Maria Ribera, Albert Oriol.

European Journal of Haematology 2017; 98:569-576.

Impact of induction treatment before autologous stem cell transplantation on long-term outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma

Susanna Gassiot^{1,2}  | Cristina Motlló^{1,2} | Inuska Llombart³ | Mireia Morgades¹ | Yolanda González⁴ | Montse Garcia-Caro¹ | Josep-Maria Ribera^{1,2} | Albert Oriol^{1,2}

¹ICO—Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute, Badalona, Spain

²Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain

³Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ICO—Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

Correspondence

Susanna Gassiot Riu, Hematology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.
Email: sgassiot@iconcologia.net

Abstract

Objective: Clinical trials for patients with multiple myeloma (MM) using novel agent (NA)-based regimens before autologous stem cell transplantation (SCT) have shown improvement in response rates and progression-free survival (PFS); however they have failed to identify a significant overall survival (OS) benefit. The aim of this study was to analyze the potential impact of initial induction on the feasibility and outcome of subsequent treatment lines in a real clinical practice setting.

Methods: Patients with consecutive MM <70 years of age diagnosed between 1999 and 2009 were prospectively registered and classified as having received conventional chemotherapy induction regimens with new agents available at relapse (CC cohort, 89 patients) or as treated with NAs upfront (NA cohort, 65 patients).

Results: Patients in the NA cohort demonstrated a superior median PFS (2.8 years vs 1.6 years, $P=.03$) and also a median PFS from diagnosis to second progression (5.2 years vs 2.7 years, $P=.003$). After a median follow-up of 7 years, clear differences in OS were observed (7.97 years in NA cohort compared to 3.35 years in CC cohort, $P<.001$).

Conclusions: New agent-based first-line induction treatments provide benefits in both PFS and beyond that point, contributing to a significant improvement in OS.

KEYWORDS

bone marrow transplantation, induction treatment, multiple myeloma

1 | INTRODUCTION

Survival of patients with multiple myeloma (MM) has significantly improved over the last two decades as a result of advances in treatment, including the availability of novel agents (NA) such as the proteasome inhibitor bortezomib and the immunomodulatory agents, thalidomide and lenalidomide.^{1–3} Several major clinical trials have provided evidence of the benefits of bortezomib,⁴ thalidomide,⁵ and lenalidomide⁶ in terms of overall survival (OS) in elderly patients (ie patients not candidates to high-dose melphalan therapy and stem cell transplantation—SCT). In patients who are candidates to autologous SCT in first response, there is strong evidence that the response rate, and more specifically the

complete response (CR) rate⁷ and the progression-free survival (PFS) are adequate surrogate markers for OS. Clinical trials using NA-based regimens have shown a significant improvement in the overall response rates (ORR) and in PFS in the SCT setting; however, most have failed to translate this improvement into substantial benefits in OS.^{8–11}

With the current treatment strategies, OS may extend beyond 10 years,^{10,11} and thus, the follow-up period of some trials may be insufficient. However, it could be argued that some new induction treatments fail to have an impact on long-term outcome because SCT intensification, more effective rescue treatments or both might abrogate the effect of a suboptimal chemotherapy-based first-line induction.



2 | PATIENTS AND METHODS

Two cohorts of comparable patients treated in a single institution were prospectively registered and followed through successive lines of therapy. Patients with newly diagnosed MM up to 70 years of age were registered prospectively at the time of starting first-line treatment in our center, and a retrospective review of clinical data was planned for all patients starting treatment between December 1999 and December 2009. To avoid selection bias, every effort was made to obtain essential data including basic baseline characteristics and the results of every line of treatment. Patients were excluded if they were lost to follow-up during or <6 months after completing first-line treatment or failed to receive standard first-line treatment due to severe comorbidities. Cytogenetics was excluded from analysis as only conventional cytogenetics was available for most patients in the first cohort while FISH was obtained in later individuals. Basic demographics, type of myeloma, stage, and response to at least the first two lines of treatment were available for more than 90% of eligible patients.

2.1 | Study design and treatment

Patients were assigned to the first cohort if they received conventional first-line treatment (CC) based on dexamethasone and alkylators and/or an anthracycline starting from the point when at least thalidomide was available for relapsed patients, that is, from December 1999 to July 2005. Patients were assigned to the second cohort if they received first-line treatment based on the novel agents, thalidomide or bortezomib (NA), and had at least 5 years of follow-up at the time of final analysis, that is, patients from August 2005 to December 2009. Some patients still received chemotherapy as first-line treatment with no real contraindication to bortezomib or thalidomide after August 2005, and these patients were assigned to CC according to the actual treatment received.

The primary end point was OS, with important additional end points including the first-line overall response rate (ORR; partial response [PR] or better), first-line PFS, second-line PFS, time from diagnosis to second relapse (PFS2), and survival after second relapse.

Lines of treatment, treatment response, and disease progression were reassessed using local laboratory results and clinical records using the International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria version available at the time of statistical analysis.¹² Per local protocol, disease assessments were performed at baseline and after every treatment cycle in the first and subsequent lines of treatment. Patients off treatment were controlled every 3 to 6 months. Patients lost to follow-up in the center in which sufficient data were obtainable to establish OS were not excluded from the study to avoid selection bias.

2.2 | Statistical analysis

The sample included all patients treated during a specified period of time, and inclusion in each cohort was assigned according to first-line treatment modality. Consequently, there was no preplanned sample size

to seek predefined differences in the cohorts. The baseline characteristics of cohorts were compared using the chi-square test for categorized variables. Efficacy evaluations included all patients who received at least one dose of first-line standard treatment. A chi-square test was used to compare rates of complete and overall response to first-line treatment. All variables with a univariate association with CR were further evaluated in a stepwise multivariate logistic regression model to identify confounding factors. OS and PFS for first-line and subsequent lines of therapy excluded patients without any follow-up after first-line therapy. Distributions were summarized using the Kaplan-Meier method, and cohorts were compared using a non-stratified log-rank test. Hazard ratios (HR) were estimated using a Cox proportional hazards model. Additionally, a multivariate stepwise Cox model was performed including treatment and other known and widely available prognostic factors, including age, sex, international staging system (ISS) score, Durie-Salmon (DS) stage, and baseline renal insufficiency (creatinine >2 mg/dl) (Table S1). Cytogenetic risk was excluded. There was no formal safety analysis except for the cause of death. All the *P* values reported were two-sided.

2.3 | Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the local institutional review board, and informed consent was obtained from all patients alive and not lost to follow-up before the retrospective collection of data.

3 | RESULTS

3.1 | Patients and treatment cohorts

From December 1999 to December 2009, 168 patients 70 years of age or less were diagnosed with MM, of whom 10 (6%) did not receive standard first-line treatment due to severe concomitant conditions (concomitant solid neoplasia 3 patients, irreversible hemodialysis-dependent renal insufficiency 3, and uncontrolled valvular or ischemic heart disease 2) or rejection of active treatment (two patients). One hundred and fifty-eight patients received at least one cycle of standard treatment and were eligible for the present study. Four (2.5%) were excluded due to the absence of any local follow-up after SCT. One hundred and fifty-four evaluable patients were allocated to the first cohort (CC; N=89) and second cohort (NA; N=65) according to the first-line treatment received (Figure 1).

The baseline characteristics were similar between the treatment groups (Table 1). The initial therapy in the CC cohort included anthracycline and dexamethasone (vincristine, adriamycin, dexamethasone-VAD, with conventional or pegylated doxorubicin) in 15 patients and combinations of the former drugs with alkylators (mostly the alternating regimen VBCMP/VBAD) in 74 patients. Among the 65 patients in the NA cohort, 35 were treated with bortezomib-based combinations (dexamethasone alone or dexamethasone with other chemotherapeutic agents), 16 received IMiD-based regimens (mainly thalidomide-dexamethasone), and 14 were treated with bortezomib combined with thalidomide and dexamethasone (VTD) or prednisone (VTP). The cut-off date for the analysis was March 2015. At the data cutoff point, 12

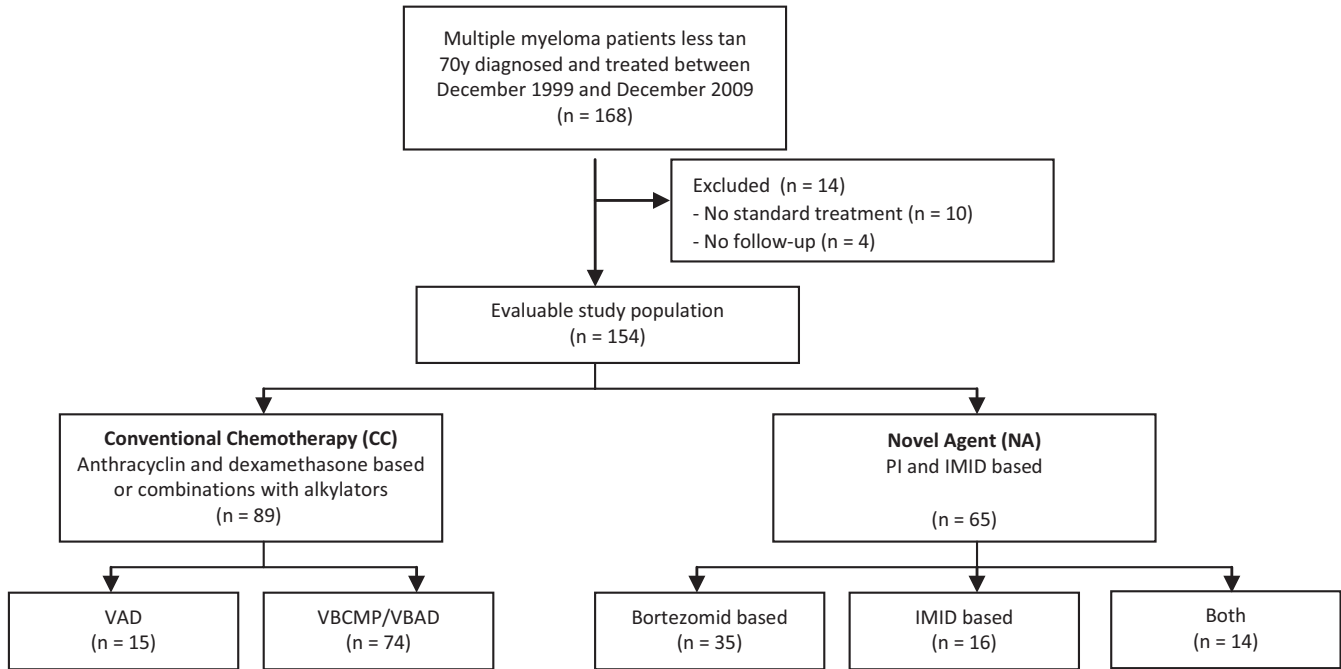


FIGURE 1 Patients enrolled in this study. IMiD, immunomodulatory drugs; PI, proteasome inhibitor; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VBCMP/VBAD, vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisolone, alternating with vincristine, carmustine, doxorubicin, and dexamethasone

TABLE 1 Patient characteristics and baseline demographics according to initial therapy

Variable	Total (n=154)	Conventional chemotherapy (n=89)	Novel agent induction (n=65)	P
Median age (range)	59 (31-74)	59 (31-70)	58 (37-74)	p=.576
≥65, n (%)	27 (18)	15 (17)	12 (19)	p=.617
Male, n (%)	87 (56)	48 (54)	39 (60)	p=.453
Type of myeloma, n (%)				
IgG k	47 (30)	28 (32)	19 (29)	p=.979
IgG l	30 (19)	17 (19)	13 (20)	
IgA k	29 (19)	15 (17)	14 (22)	
IgA l	14 (9)	8 (9)	6 (9)	
Light chain	31 (20)	19 (21)	12 (19)	
Other	3 (2)	2 (2)	1 (2)	
Durie-Salmon Staging III, n (%)	115 (75)	68 (76)	47 (72)	p=.482
International staging system, n (%)				
1	31 (20)	17 (19)	14 (22)	p=.291
2	61 (40)	31 (35)	30 (46)	
3	57 (37)	37 (42)	20 (31)	
Creatinine >2 mg/dl, n (%)	18 (12)	14 (16)	4 (6)	p=.068

CC, conventional chemotherapy; NA, novel agents.

patients (14%) in CC and 35 patients (54%) in NA were still alive with a median follow-up of 8.5 years and 6.8 years, respectively.

3.2 | First-line treatment efficacy

The ORR (≥PR) of all the eligible patients after induction treatment was 85%, being 79% in the CC cohort vs 94% in the NA cohort ($P=.012$).

Very good partial responses (VGPR) or better were found in 19% and 29% of the CC and NA cohorts ($P=.003$), and complete remission rates were 7% in the CC compared to 20% in the NA cohort ($P=.015$). No association was observed between age, sex, DS stage or ISS stage, and CR rate after induction. Renal insufficiency was the only baseline factor almost reaching statistical significance ($P=.085$). When renal insufficiency and treatment cohort were included in a logistic regression

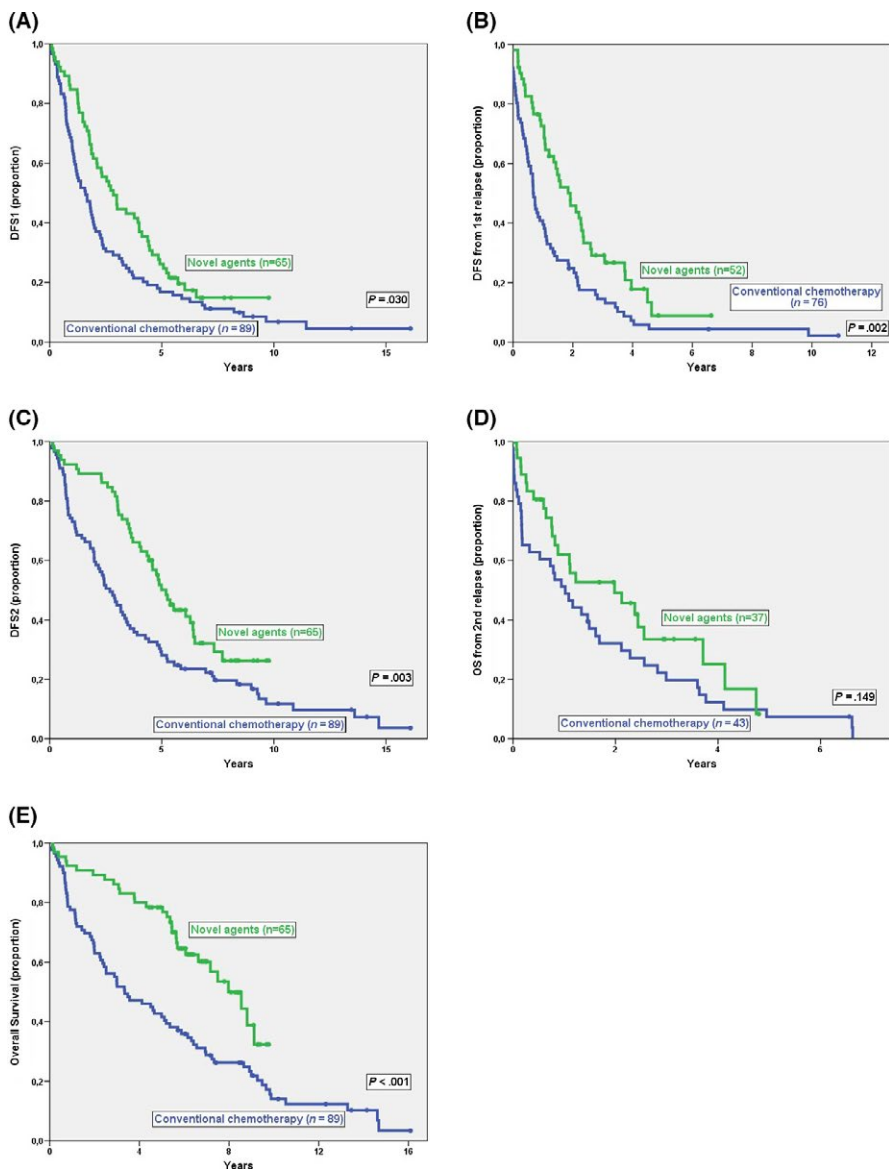


FIGURE 2 Disease-free survival and overall survival (OS) of conventional chemotherapy induction regimens vs novel agent-based first-line treatment. (A) Disease-free survival from diagnosis to first relapse (PFS1). (B) Disease-free survival from initiation of second-line treatment to second relapse. (C) Disease-free survival from diagnosis to second relapse (PFS2). (D) OS from second relapse. (E) OS. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

model, only the treatment cohort was associated with a higher probability of CR achievement pre-SCT (OR 3.4; 95%CI 1.2-9.4; $P=.02$).

In the CC and NA cohorts, 62 (70%) and 45 (69%) patients, respectively, proceeded with intensification and peripheral blood SCT. The reasons for not proceeding to SCT were death during or after induction (4 patients in CC and 2 in NA), progression before SCT (17 in CC and 3 in NA), no mobilization (3 in CC and 2 in NA), or patient choice (3 in CC and 13 in NA). All patients in the NA group electively not receiving an SCT were over the age of 65. Four patients in the CC cohort and none in the NA cohort received a tandem SCT. The time to platelet ($>50 \times 10^9/L$) and neutrophil ($>1 \times 10^9/L$) recovery after SCT was 20 and 12, days, respectively, in the CC cohort and 17 and 13 days, respectively, in the NA cohort ($P=.012$ and $P=.001$). The ORR after completing first-line treatment was 84% in the CC cohort compared with 94% in the NA cohort ($P=.077$), and 39% and 59%, respectively, achieved a VGPR or better ($P=.012$), while 25% and 50%, respectively, achieved CR ($P=.02$). Both baseline renal insufficiency (OR 8.8; 95% confidence interval [CI] 1.1-69.9; $P=.039$) and treatment cohort (OR

2.8; 95%CI 1.3-5.8; $P=.005$) were independently associated with a higher post-SCT CR rate. At the time of the analysis, 6 (7%) in the CC and 15 (23%) in the NA cohort had not needed second-line treatment. Among these, four were in untreated biological progression. The HR for the risk of progression or death of patients in the NA in relation to the CC cohort was 0.638 (95% CI, 0.482-0.966; $P=.031$). Of the overall group of patients, 13% and 5% in the CC and NA cohorts, respectively, died due to adverse events before first relapse (including induction, SCT, and post-SCT adverse events). Additionally, four patients did not receive active second-line treatment at relapse (3, 5% in CC and 1, 2% in NA) due to concomitant conditions or inadequate performance status at the time of relapse. The median PFS from diagnosis to first relapse (PFS1) was 1.6 years (95% CI, 1-2.2) in the CC group compared with 2.8 years (95% CI, 2.1-3.6) in the NA group ($P=.03$) (Figure 2A). The treatment cohort, ISS 3, baseline renal insufficiency, CR before SCT, and CR after CT were all associated with PFS1 on univariate analysis. When included in a multivariate Cox model, only ISS 3 (OR 1.6; 95%CI 1.1-2.6; $P=.047$) and less than CR after SCT (OR 2.4; 95%CI

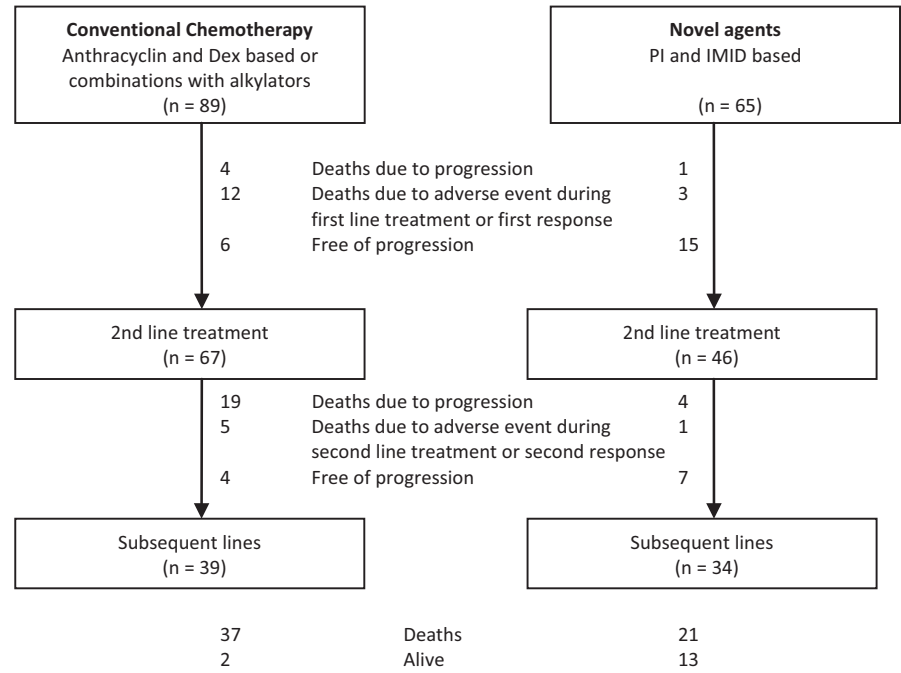


FIGURE 3 Status of patients at data cutoff

1.6-3.5; $P < .001$) emerged as independent factors with a significant association with relapse or death by any cause.

3.3 | Second-line treatment efficacy

The number of patients receiving second-line treatment was 67 (75%) in the CC and 46 (71%) in the NA cohort. Second-line treatment was based on bortezomib or immunomodulatory drugs (IMiDs: thalidomide or lenalidomide) in all patients and could include experimental drugs in the context of clinical trials for some individuals. At the time of the analysis, four patients (4%) in the CC and 7 (10%) in the NA cohort remained in second response. The median time from initiation of second-line treatment to second relapse was 0.7 years (95% CI, 0.5-0.8) in the CC group compared with 1.8 years (95% CI, 1.2-2.5) in the NA cohort ($P = .002$) (Figure 2B). Patients receiving lenalidomide-based second-line therapies showed a longer duration of response (1.5 years) compared to those receiving bortezomib (0.9 years) or other combinations (1.1 years), but this difference was not statistically significant ($P = .478$). The median PFS from diagnosis to second progression (PFS2) was 2.7 years (95% CI, 2-3.3) in the CC cohort compared with 5.2 years (95% CI, 4.4-6) in the NA cohort ($P = .003$) (Figure 2C). At the time of the analysis, among patients still at risk of PFS2 in the CC cohort, 6 (60%) were in first response and 4 (40%) were in second response, while among patients still at risk of PFS2 in the NA cohort, 15 (68%) were in first response and 7 (32%) were in second response.

3.4 | Survival beyond third-line treatment

Seventy-three patients, 39 from the CC (44% of all CC patients) and 34 from the NA cohort (52%), had received three or more lines of treatment. Fifty-six (77%) of these patients participated in clinical trials with experimental drugs other than bortezomib or lenalidomide

in some line of treatment. The median survival from third-line treatment was 1.02 years (95% CI, 0.53-1.5) in the CC and 1.98 years (95% CI, 0.42-3.54) in the NA cohort (Figure 2D). At the time of the analysis, 2 in the CC and 13 in the NA cohort remained alive after having received three or more lines of treatment.

3.5 | Overall survival

A total of 107 deaths had occurred up to March 2015 (77 in the CC and 30 in the NA cohort). The causes of death in the CC cohort were adverse events during first-line treatment or first response (including SCT) in 18%, subsequent progression or relapse in 78% or unrelated causes in 4%. The causes of death in the NA cohort were adverse events during first-line treatment or first response (including SCT) in 10%, or subsequent progression or relapse in 90%. The median OS was 3.35 (95% CI, 1.69-5) years for patients in the CC cohort and 7.97 (95% CI, 6.32-9.62) years for patients in the NA cohort ($P < .001$) (Figure 2E). The HR for the risk of death of patients in the NA compared to the CC cohort was 0.462 (95% confidence interval [CI], 0.30-0.71; $P < .001$). The status of the patients at data cutoff is summarized in Figure 3. Other variables with a statistically significant association with a higher risk of death in a multivariate Cox model for OS were over 65 years of age (HR 2.2; 95%CI 1.3-3.7; $P < .001$) and less than CR after first-line treatment (HR 2.4; 95%CI 1.5-3.9; $P < .001$). ISS 3 and baseline renal insufficiency were significant on univariate analysis and had borderline significance in the multivariate Cox model.

3.6 | Patients over 65 years old

In the CC and the NA cohorts, 15 and 13 patients, respectively, were aged 65-70 years. Of these, 5 (33%) and 1 (7%), respectively, died before or without second-line treatment. Additionally, 10 (67%)



in the CC and 6 (46%) in the NA cohort did not receive more than two lines of treatment. The median OS for patients over 65 years was 4.31 years (95% CI, 1.37-7.23), being 2 years (95% CI, 0-5.28) in patients in the CC cohort and 5.4 years (95% CI, 4.11-6.63) in patients in the NA cohort (not statistically significant). On excluding patients over 65 years from the analysis, the PFS1 was 3.78 years (95% CI, 2.31-5.24) in the NA cohort compared to 1.81 years (95% CI, 1.30-2.31) in the CC cohort ($P=.28$), and the OS was 8.8 years (95% CI, 7.64-9.97) in the NA cohort compared to 3.48 years (95% CI, 1.78-5.18) in the CC cohort ($P<.001$).

4 | DISCUSSION

This retrospective analysis is the first evaluation of PFS, PFS2, and survival after two prior lines of therapy in a large single-center cohort of unselected patients to determine the impact of first-line use of novel therapies on subsequent treatment. In contrast to previous decades,¹³ the OS of patients treated with contemporary combinations including high-dose melphalan is projected as being of more than 5 years.^{8,10,11} The follow-up period of the most recent phase III trials^{1-3,14,15} is of 3-5 years, which may still be insufficient to reveal significant differences in OS. After a median follow-up of almost 7 years, clear differences in OS were observed in our cohort study. In addition, we identified several sequential events which showed a relevant contribution to the observed survival advantage.

On comparison with older chemotherapeutic combinations, thalidomide and particularly bortezomib induction treatments produce higher CR rates before and after SCT, and these rates are consistently associated with an improvement in PFS1.^{9,11,14,15} In our cohort, patients in the NA cohort had CR rates twofold greater than those of patients in the CC cohort. This difference is similar to that observed in clinical trials using bortezomib.⁹ The ORR after SCT increased in both cohorts, but again, the responses were more robust in the NA group, maintaining a twofold higher rate of CR. NA cohort allocation emerged as the main independent prognostic factor significantly associated with a higher post-SCT CR rate. CR achievement at some point of initial therapy and particularly after SCT is associated with a significantly higher event-free survival, PFS, and ultimately OS^{7,16-18} and is a major end point of initial therapy, despite it having been acknowledged that among patients achieving CR only those with a durable CR¹⁸ or those with a negative detection of minimal residual disease¹⁹ carry most of the long-term benefit. Failing to achieve CR after transplant, along with ISS 3, were the most relevant prognostic factors in the multivariate model for PFS1. Nevertheless, we also showed that even in patients without a durable CR, the lower toxicity of first-line treatment increased the probabilities of receiving optimal second-line treatment at relapse. Adverse events during first-line treatment including SCT accounted for 18% of the deaths in the CC cohort. Early deaths were particularly noteworthy in the older patients of the cohort in which the OS reduced to 2 years. Seminal clinical trials using chemotherapeutic inductions have also observed similar proportions of early deaths in patients over 60 years of age.¹ In contrast, early deaths

for patients treated frontline with bortezomib or thalidomide dropped to 10%. Additionally, a lower proportion of patients in the NA cohort died before first relapse (13% vs 5%), and fewer patients in this cohort were considered ineligible for second-line treatment at relapse due to concomitant conditions or inadequate performance status at the time of relapse. Our data suggest that the lower toxicity profile of bortezomib or thalidomide-based inductions may allow a higher proportion of patients to be eligible for adequate rescue treatments as reflected in the differences in second-line PFS and in PFS2, despite theoretically similar treatment options for both cohorts at that stage. The impact of toxicity on long-term outcome may be underrepresented in clinical trial data. The median OS was only under 4 years for patients in the CC cohort while several trials using similar induction regimens before high-dose therapy report median survivals within the range of 4-5 years.²⁰⁻²⁴ This difference may be related to the 10% of patients who are excluded from first-line clinical trials due to inadequate performance status or associated conditions.¹³ Patients with comorbidities and inadequate performance status are more likely to suffer adverse events and consequently to be excluded from further active treatment at the time of relapse.

In both cohorts, PFS1 and PFS2 represented more than 50% and 80% of life expectancy, respectively. It could be hypothesized that CC patients would obtain more benefit than NA patients of second-line therapy, as they would be naïve to the NAs used at relapse, but this is not the case. The use of thalidomide and/or bortezomib induction did not reduce the efficacy of these same agents as second-line treatment. Indeed, these patients also had the best second responses that also contributed to longer PFS2 periods: The PFS1 fraction represented 76% of PFS2 in the CC cohort and 67% of PFS2 in the NA cohort. The median time from initiation of second-line treatment to second relapse was 0.7 years in the CC cohort compared to 1.8 years in the NA cohort. Thus, second-line treatment contributed as much as first-line to the twofold PFS2 benefit in the NA group (5.2 years vs 2.7 years). Interestingly, in comparison with the rather poor results of first-line treatment, the median PFS for both patients treated with bortezomib or with lenalidomide at relapse was consistent with data from clinical trials evaluating bortezomib and dexamethasone²⁵ or lenalidomide and dexamethasone,^{26,27} suggesting that a significant proportion of unfit patients is negatively selected after first-line therapy in daily practice and do not receive optimal treatment afterward.

Despite the fact that better risk patients in the NA group were more likely to remain in first or second response, relapsed and refractory patients in this group still presented longer survivals beyond second relapse than patients in the CC group. Data regarding survival after third-line treatment in patients with MM are scarce and, to a certain extent, may represent a selected population. An international retrospective study of 286 patients with relapsed MM who were refractory to bortezomib and were refractory, had relapsed or were intolerant or ineligible to receive thalidomide or lenalidomide, estimated that survival from that time point was 9 months.²⁸ The median number of previous lines of therapy was 4. Although the study was not stratified by age, the median age of the patients was 58 years. It is likely that, as



occurred in our cohort, advanced age patients had been less likely to proceed beyond two lines of therapy. In our study, regardless of the status of refractoriness, 77% of patients going beyond the second line of therapy participated at some point in clinical trials with experimental drugs other than bortezomib or lenalidomide (mostly carfilzomib and pomalidomide). Even in that advanced-stage setting, patients in the NA cohort presented better chances of survival. The median survival from third-line therapy was of 1.98 years vs 1.02 years, although the difference was not statistically significant in this smaller subset of patients.

Several limitations must be acknowledged when evaluating the findings of our study: firstly, the retrospective nature of the study and the fact that the cohorts covered different historical periods. Despite being a retrospective analysis, all the patients were prospectively registered at the time of initiation of first-line therapy, minimizing the risk of selection bias. Patients typically excluded from clinical trials due to severe comorbidities were also included unless they received no standard treatment or had no follow-up. In fact, <10% of patients had to be excluded for these reasons, and both groups were adequately balanced regarding baseline characteristics. Although the study covered a decade, local protocols did not change in terms of periodicity of response assessment or follow-up. All patient records were revised to harmonize response criteria to the current standard. Additionally, there have not been any major advances in supportive care that may have impacted outcomes. The switch from conventional cytogenetics to FISH was a critical change in baseline evaluation during the study period and has precluded the evaluation of cytogenetics as a prognostic factor in the study. In addition, categories beyond CR (strict, phenotypic or molecular CRs) had not been defined during the study period and were not considered for analysis. A final limitation is the growing evidence that bortezomib-based induction and, specifically, bortezomib-based triplets are superior to other induction modalities, including thalidomide.¹⁵ Twenty-five percent of the patients in the NA cohort were treated with thalidomide and dexamethasone while only 20% received the current standard bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. Consequently, our study may still underestimate the benefit of novel inductions.

In conclusion, this cohort study demonstrates that bortezomib- and/or thalidomide-based first-line induction prior to high-dose therapy in patients with newly diagnosed MM provides benefits at several stages of the disease, including the ability to receive optimal treatment at relapse. The contribution of NAs to a significantly improved OS extends beyond PFS.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

The study was designed by AO. Data were collected by all the authors and revised and analyzed by SG. The initial draft of the manuscript was prepared by AO and SG, and all authors contributed to subsequent

drafts, additional evaluation of the data, and the decision to submit the final manuscript.

REFERENCES

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111:2516-2520.
2. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica*. 2009;94:270-275.
3. Pulte D, Gondas A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *Oncologist*. 2011;16:1600-1603.
4. 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;359:906-917.
5. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118:1239-1247.
6. 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.
7. Martinez-Lopez J, Bladé J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118:529-534.
8. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. 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;376:2075-2085.
9. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4621-4629.
10. 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;120:1589-1596.
11. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946-2955.
12. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117:4691-4695.
13. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007;25:1993-1999.
14. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008;26:2171-2177.
15. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013;31:3279-3287.
16. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*. 2010;28:2612-2624.



17. 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;26:5775-5782.
18. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*. 2008;113:355-359.
19. Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol 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.
20. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335:91-97.
21. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:1875-1883.
22. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group PETHEMA. *Blood*. 2005;106:3755-3759.
23. Femand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogrefe. *J Clin Oncol*. 2005;23:9227-9233.
24. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24:929-936.
25. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352:2487-2498.
26. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-2132.
27. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-2142.
28. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26:149-157.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Gassiot Riu S, Motlló C, Llombart I, et al. Impact of induction treatment before autologous stem cell transplantation on long-term outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2017;98:569–576. <https://doi.org/10.1111/ejh.12869>

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Jagannath S, Durie BGM, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129(6):776-783. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05540.x
2. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-4629. doi:10.1200/JCO.2009.27.9158
3. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: Efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4452-4458. doi:10.1200/JCO.2007.12.3323
4. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):431-436. doi:10.1200/JCO.2005.03.0221
5. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa070594
6. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with Adriamycin, dexamethasone (TAD), and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;115(6):1113-1120. doi:blood-2009-05-222539 [pii]\r10.1182/blood-2009-05-222539
7. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response

- rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337-1341.
doi:10.1038/leu.2009.26
8. 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 on behalf of the Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grup. *Blood*. 2012;120(8):1589-1597. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
 9. Richardson P, Weller E, Lonial S. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-686. doi:10.1182/blood-2010-02-268862.An
 10. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myelom. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941. doi:10.1016/S1470-2045(10)70187-X
 11. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
 12. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1607751
 13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1516282
 14. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631. doi:10.1056/NEJMoa1505654
 15. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21

16. Vélez R, Turesson I, Landgren O, Kristinsson SY, Cuzick J. Incidence of multiple myeloma in Great Britain , Sweden , and Malmö , Sweden : the impact of differences in case ascertainment on observed incidence trends. 2016:1-5. doi:10.1136/bmjopen-2015-009584
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2016. 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332.
18. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer , Part I : National Cancer Statistics. 2018:2785-2800. doi:10.1002/cncr.31551
19. Kristinsson SY, Anderson W, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia*. 2014;1(January):656-659. doi:10.1038/leu.2014.23
20. Landgren O, Kyle R a, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
21. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. 2010:1121-1127. doi:10.1038/leu.2010.60
22. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined signi fi cance and risk of lymphoid and myeloid malignancies : 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2018;123(3):338-346. doi:10.1182/blood-2013-05-505487.I.T.
23. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-818. doi:10.1182/blood-2005-03-1038.Supported
24. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-348. doi:10.1038/nrc3257

25. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5.
doi:10.1038/ncomms3997
26. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia.* 2014;28(2):384-390. doi:10.1038/leu.2013.199
27. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100-113. doi:10.1038/nrclinonc.2016.122
28. Stella F, Pedrazzini E, Agazzoni M, Ballester O, Slavutsky I. Cytogenetic alterations in multiple myeloma: Prognostic significance and the choice of frontline therapy. *Cancer Invest.* 2015;33(10):496-504.
doi:10.3109/07357907.2015.1080833
29. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-2962. doi:10.1182/blood-2016-01-631200
30. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):553-568.
doi:10.1016/j.beha.2005.01.008
31. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-757.
doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
32. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Publ Gr.* 2011;8:479-491.
doi:10.1038/nrclinonc.2011.63
33. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
34. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med.*

- 2007;356(25):2582-2590. doi:10.1056/NEJMoa070389
35. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 36. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011;365(5):474-475. doi:10.1056/NEJMc1106428
 37. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 2013;27(4):947-953. doi:10.1038/leu.2012.309
 38. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842-854. doi:10.1002/1097-0142(197509)36:3
 39. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
 40. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
 41. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
 42. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):479-491. doi:10.1038/bmt.2015.307
 43. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011;117(18):4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487

44. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol*. 2018;100(3):221-228. doi:10.1111/ejh.13003
45. Alexanian R, Bergsagel DE, Miglioire PJ, et al. Melphalan Therapy for Plasma Cell Myeloma. *Blood*. 1968;31(1).
46. Group MTC. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3832-3842. doi:10.1200/JCO.1998.16.12.3832
47. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet (London, England)*. 1983;2(8354):822-824.
48. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2645-2654. doi:10.1056/NEJMct0805626
49. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
50. 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):1875-1883. doi:10.1056/NEJMoa022340
51. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(1):22-32. doi:10.1038/leu.2009.236
52. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immunomodulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):683-687. doi:10.3109/10428194.2012.728597
53. Ito T, Handa H. Cereblon and its downstream substrates as molecular targets of immunomodulatory drugs. *Int J Hematol*. 2016;104(3):293-299. doi:10.1007/s12185-016-2073-4

54. Shah JJ, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):1964-1979. doi:10.1038/leu.2009.173
55. Teicher BA, Tomaszewski JE. Proteasome inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2015;96(1):1-9. doi:10.1016/J.BCP.2015.04.008
56. Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, Gentili S, Maracci L, Leoni P. An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1793. doi:10.2147/OTT.S49187
57. Kaufman JL, Fabre C, Lonial S, Richardson PG. Histone Deacetylase Inhibitors in Multiple Myeloma: Rationale and Evidence for Their Use in Combination Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(4):370-376. doi:10.1016/J.CLML.2013.03.016
58. van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(6):681-695. doi:10.1182/blood-2015-10-646810
59. Cook G, Zweegman S, Mateos M-V, Suzan F, Moreau P. A question of class: Treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:74-89. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.11.016
60. Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. Achievement of at Least Very Good Partial Response Is a Simple and Robust Prognostic Factor in Patients With Multiple Myeloma Treated With High-Dose Therapy: Long-Term Analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5720-5726. doi:10.1200/JCO.2008.21.1060
61. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2039-2051. doi:10.1016/J.BBMT.2015.09.016
62. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or

- rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-3136. doi:10.1056/nejm199402173300709
63. Fermand J-P, Katsahian S, Divine M, et al. High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation Compared With Conventional Treatment in Myeloma Patients Aged 55 to 65 Years: Long-Term Results of a Randomized Control Trial From the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-9233. doi:10.1200/JCO.2005.03.0551
64. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759. doi:10.1182/blood-2005-03-1301
65. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):929-936. doi:10.1200/JCO.2005.04.5807
66. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-2521. doi:10.1182/blood-2007-10-116129.An
67. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. 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. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-2085. doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
68. 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. doi:10.1182/blood-2011-05-355081
69. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol*.

- 2012;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
70. Mai E, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721-1729. doi:10.1038/leu.2015.80
71. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606. doi:10.1634/theoncologist.2011-0391
72. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(June):iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096
73. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015;29(12):2429-2431. doi:10.1038/leu.2015.274
74. Moreau P, Mary J-Y, Attal M. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone versus bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2015;168(4):605-606. doi:10.1111/bjh.13128
75. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(23):6063-6073. doi:10.1182/blood-2011-02-297325
76. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1898-1906. doi:10.1200/JCO.2010.32.5878
77. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502. doi:10.1056/NEJMoa032290
78. 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. doi:10.1200/JCO.2006.10.2509
79. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(6):882-890. doi:10.1182/blood-2014-03-544759
80. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, et al. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood*. 2006;107(7):2633-2638. doi:10.1182/blood-2005-10-4084
81. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2077-2084. doi:10.1200/JCO.2009.23.7172
82. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. 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(1):9-19. doi:10.1182/blood-2012-02-408898
83. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
84. Mellqvist U-H, Gimsing P, Hjertner O, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013;121(23):4647-4654. doi:10.1182/blood-2012-11-464503
85. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, et al. 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. doi:10.1038/leu.2013.101
86. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation

- program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717. doi:10.1200/JCO.2013.54.8164
87. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology*. 2013;2013(1):496-503. doi:10.1182/asheducation-2013.1.496
88. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):589-597. doi:10.1200/jco.18.00685
89. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer*. 1988;57(1):94-99. doi:10.1038/bjc.1988.17
90. Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3).
91. Fritz E, Ludwig H. Interferon- α treatment in multiple myeloma: Meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol*. 2000;11(11):1427-1436. doi:10.1023/A:1026548226770
92. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):35-39. doi:10.1182/blood-2005-02-0522
93. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5001-5007. doi:10.1200/JCO.2009.22.7389
94. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. 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 (London, England)*. 2010;376(9758):2075-2085.
doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
95. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-3121.
doi:10.1182/blood-2008-03-145235
96. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15. doi:10.1182/blood-2011-06-357038
97. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-3294. doi:10.1182/blood-2006-05-022962
98. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-1523. doi:10.1182/blood-2012-09-451872
99. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-1793. doi:10.1200/JCO.2008.18.8573
100. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance Therapy After Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. alfa2b-Interferon: Final Results of a Phase III Pethema/GEM Randomized Trial. *Blood*. 2015;120(21):334 LP-334.
101. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
102. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after Stem-Cell

- Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
doi:10.1056/NEJMoa1114083
103. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759-1769.
doi:10.1056/NEJMoa1112704
104. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(13):3003-3015.
doi:10.1182/blood-2011-11-374249
105. Attal, Michel et al. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in multiple myeloma: A meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2016;34:suppl: abstr. 8001.
doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8001
106. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation For Multiple Myeloma: Follow-Up Analysis Of The IFM 2005-02 Trial. *Blood*. 2013;122(21):406-406.
107. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
doi:10.1200/JCO.2013.48.7934
108. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910-921.
doi:10.3324/haematol.2016.162693
109. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3664-3670.
doi:10.1200/JCO.2008.21.0948
110. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: Multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(7):1133-1137.
doi:10.3324/haematol.2014.110296

111. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3160-3166. doi:10.1200/JCO.2009.26.1610
112. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367(9513):825-831. doi:10.1016/S0140-6736(06)68338-4
113. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107-3114. doi:10.1182/blood-2008-04-149427
114. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(9):1405-1412. doi:10.1182/blood-2009-08-237974
115. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: Results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2011;86(1):16-22. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01524.x
116. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-1247. doi:10.1182/blood-2011-03-341669
117. 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(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479
118. San Miguel J, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-455. doi:10.1200/JCO.2012.41.6180

119. Falco P, Cavallo F, Larocca A, et al. Lenalidomide-prednisone induction followed by lenalidomide-melphalan- prednisone consolidation and lenalidomide-prednisone maintenance in newly diagnosed elderly unfit myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(3):695-701. doi:10.1038/leu.2012.271
120. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
121. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Randomized phase 3 study of carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible, NDMM patients. *Blood*. February 2019:blood-2018-09-874396. doi:10.1182/blood-2018-09-874396
122. Durie BGM, 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. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
123. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist*. 2014;19(8):829-844. doi:10.1634/theoncologist.2014-0042
124. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;378(6):518-528. doi:10.1056/nejmoa1714678
125. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: Updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634-640. doi:10.1200/JCO.2013.52.0023
126. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López 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(13):2581-2588. doi:10.1182/blood-2012-05-427815

127. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(10):3557-3560. doi:10.1182/blood-2006-08-036947
128. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
129. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006;91(7):929-34.
130. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133-2142. doi:10.1056/NEJMoa070596
131. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147-2152. doi:10.1038/leu.2009.147
132. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2011;11(1):38-43. doi:10.3816/CLML.2010.n.120
133. Harousseau J-L, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2010;95(10):1738-1744. doi:10.3324/haematol.2009.015917
134. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016. doi:10.1016/S1470-2045(15)00464-7
135. Siegel DS, Oriol A, Rajnics P, et al. Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients

- (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017. doi:10.1016/j.clml.2017.03.256
136. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017. doi:10.1038/leu.2016.186
137. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017. doi:10.1038/leu.2016.390
138. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2501-2504.
139. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066. doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
140. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Phase 3 ELOQUENT-2 study: extended 4-year follow-up of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone vs lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;(102):167-168.
141. Moreau P. Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Among Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy Based on Previous Treatment Exposure: Updated Analysis of Pollux. *Blood*. 2016;128(22).
142. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038
143. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients

- with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-1206. doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1
144. Buadi FK, Pandey S, Dispenzieri A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2013. doi:10.1038/leu.2013.313
145. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in Survival of Older Adults with Multiple Myeloma: Results of an Updated Period Analysis of SEER Data. *Oncologist.* 2011;16(11):1600-1603. doi:10.1634/theoncologist.2011-0229
146. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2171-2177. doi:10.1200/JCO.2007.14.1853
147. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279-3287. doi:10.1200/JCO.2012.48.4626
148. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica.* 2009. doi:10.3324/haematol.13782
149. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos M-V, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(3):529-534. doi:10.1182/blood-2011-01-332320
150. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612-2624. doi:10.1200/JCO.2009.25.4250
151. 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(35):5775-5782.

- doi:10.1200/JCO.2008.17.9721
152. Anaissie E, Barlogie B, Epstein J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*. 2008. doi:10.1002/cncr.23546
 153. 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(3):687-691. doi:10.1182/blood-2011-07-370460
 154. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-4629. doi:10.1200/JCO.2009.27.9158
 155. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30(5):1005-1017. doi:10.1038/leu.2015.356
 156. Rajkumar S V., Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(7):921-922. doi:10.1182/blood-2015-05-647636
 157. Jakubowiak AJ, Chari A, Lonial S, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): An open-label, phase 1b study. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):8000-8000. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8000
 158. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974-981. doi:10.1182/blood-2017-05-785246
 159. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: Updated analysis of castor. *Blood*. 2016;128(22):1150.

160. Jagannath S, Laubach J, Wong E, et al. Elotuzumab monotherapy in patients with smouldering multiple myeloma: a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2018;182(4):495-503. doi:10.1111/bjh.15384
161. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(2):69-77. doi:10.1016/j.clml.2016.11.010
162. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, et al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):168-174. doi:10.1001/jamaoncol.2015.23
163. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomidebased therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5(10). doi:10.1038/bcj.2015.91
164. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. *Cancer Res*. 2018;78(10):2449-2456. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3115
165. Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone or Bortezomib Plus Dexamethasone. *Blood*. 2016;128(22):246 LP-246.
166. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Based on Prior Treatment History, Renal Function, and Cytogenetic Risk: Subgroup Analyses of Pollux. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
167. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009;82(6):426-432. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01257.x