

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

Consideraciones sobre la terapia de primera línea del mieloma múltiple

Albert Oriol

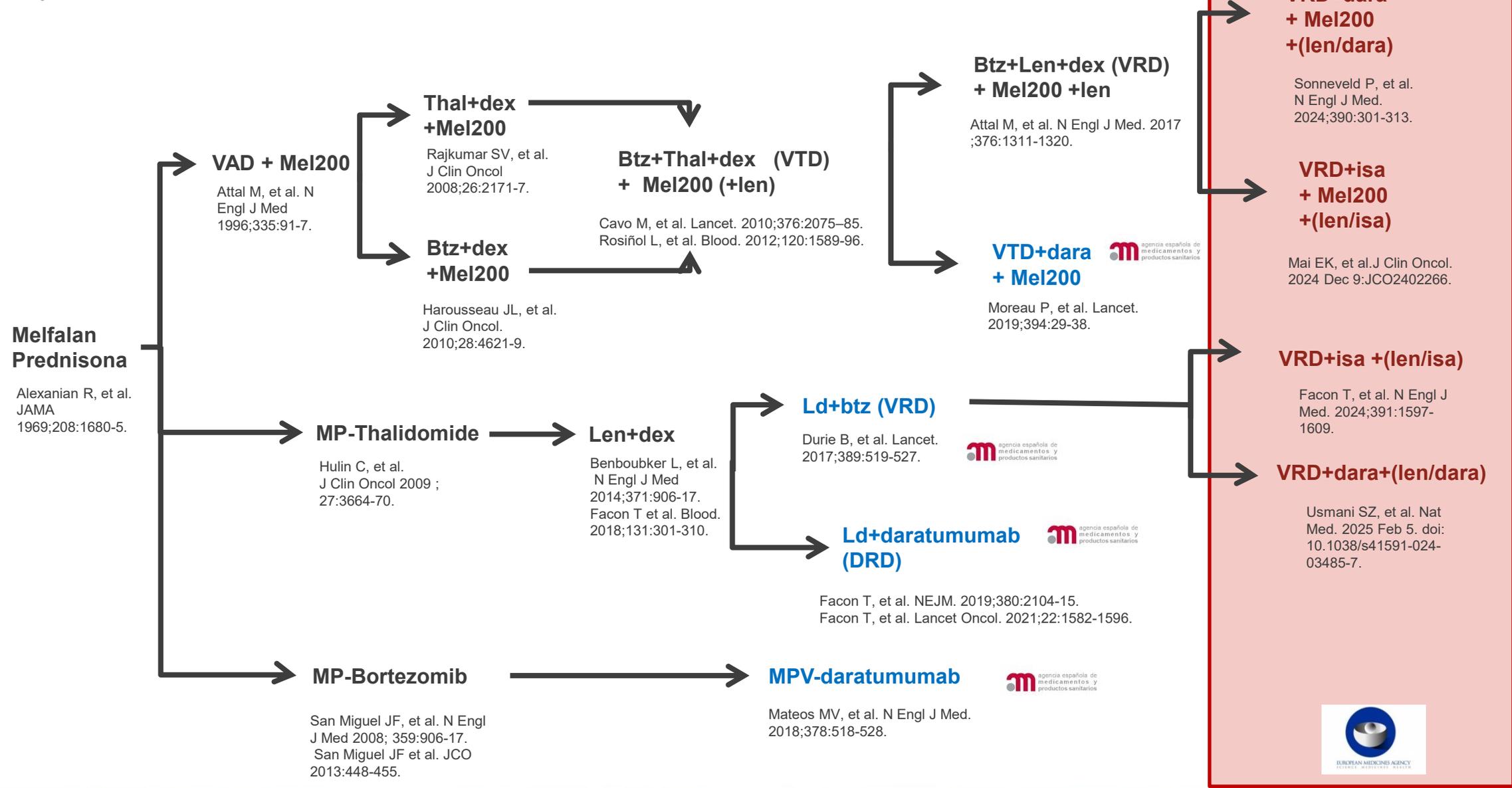
Institut Català d'Oncologia

Josep Carreras Research Institute

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Tratamiento del mieloma, de la monoterapia a la combinación de cuatro fármacos

Importancia de combinar distintos mecanismos de acción



El objetivo principal del tratamiento de primera línea es la “curación”.

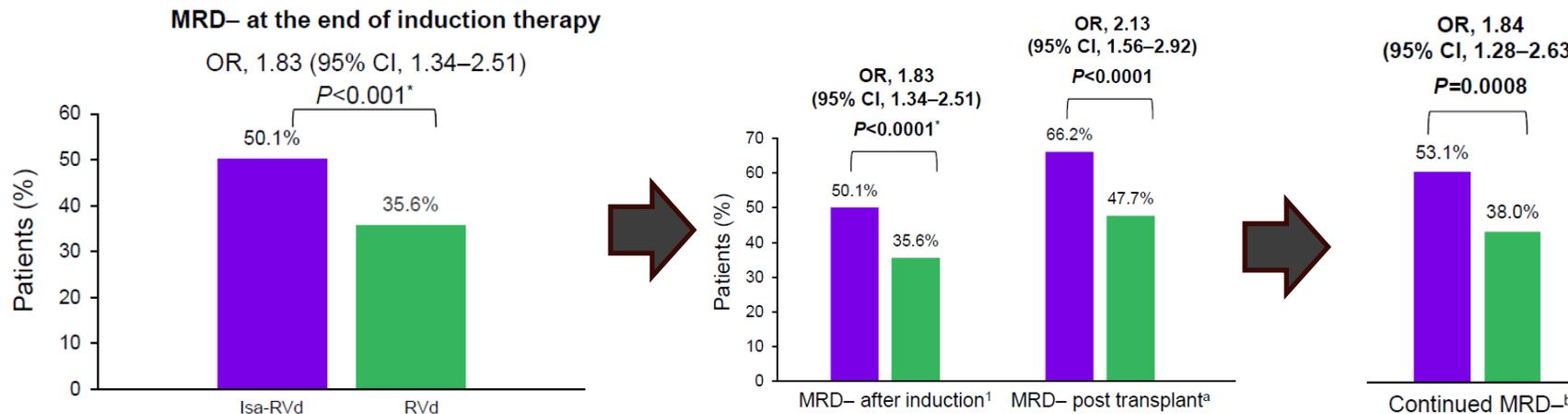
Respuesta de la máxima profundidad y rapidez

MRD negativa es el objetivo inmediato

Clonas con diferentes características al diagnóstico

- Resistencia a fármacos.
- “Clonogenicidad”.
- Dinámica de replicación.

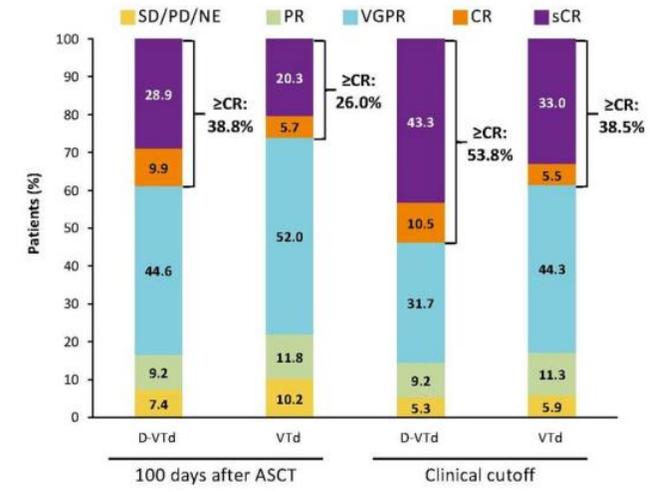
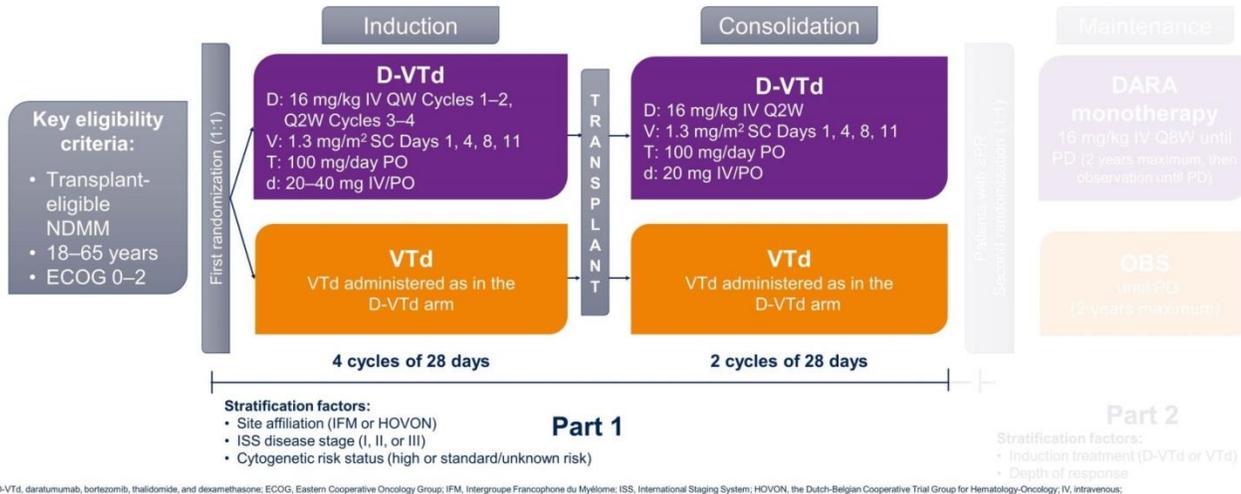
Una respuesta rápida y profunda es la única forma que tenemos de reducir la probabilidad de recaída.



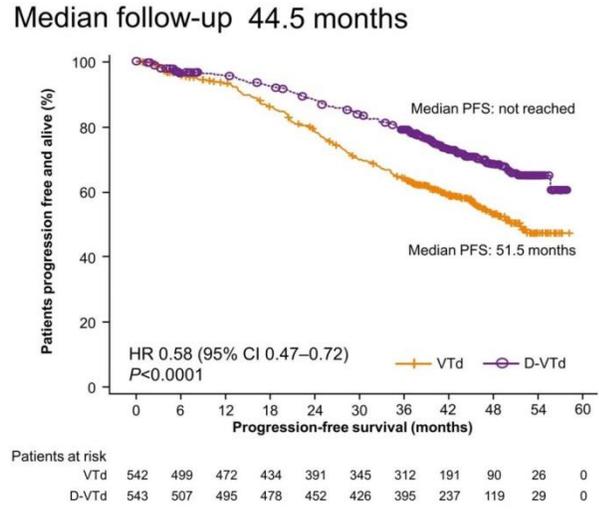
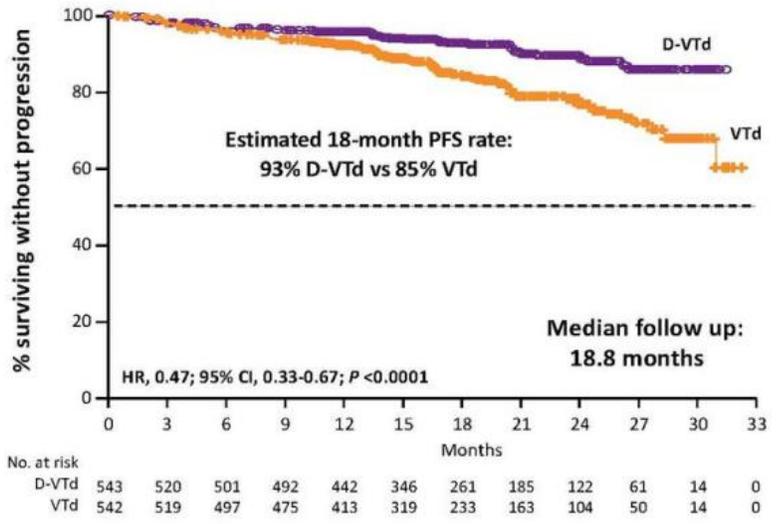
MRD mantenida en el tiempo es el objetivo a medio y largo plazo.

Estándar aprobado en paciente candidato a TASPE

Daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona (Ensayo CASSIOPEA).



D-VTd, daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IFM, Intergroup Francophone du Myélome; ISS, International Staging System; HOVON, the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology-Oncology; IV, intravenous; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; PO, oral; Q2W, every 2 weeks; QW, every week; SC, subcutaneous; VTd, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone.

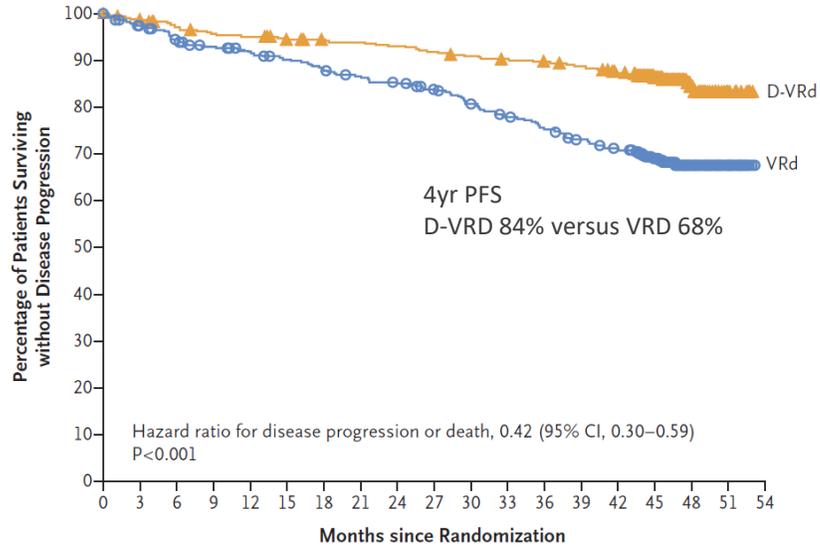


Combinación de IMiD, IP, antiCD38 y dex estándar de inducción previa a TASPE

Inducción con cuatro fármacos en el paciente candidato a TASPE



Daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dex

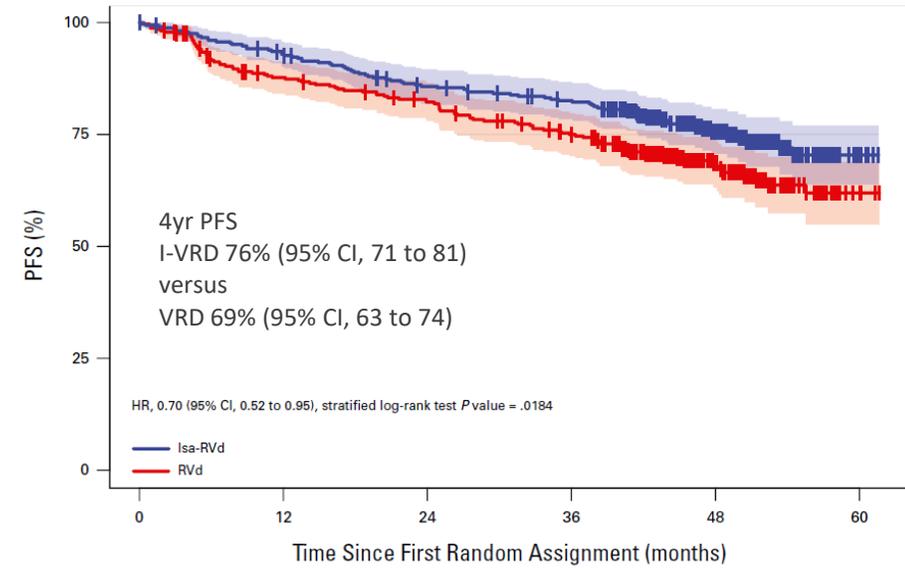


No. at Risk

D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0
VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0

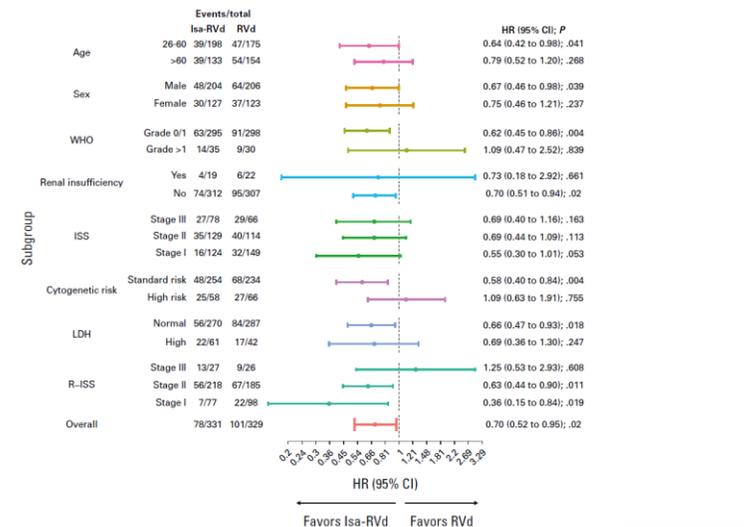
Subgroup	Disease Progression or Death		Median Progression-free Survival		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd	
	no. of events/total no. of patients		mo		
Sex			NE	NE	
Male	36/211	61/205	NE	NE	0.51 (0.34-0.77)
Female	14/144	42/149	NE	NE	0.29 (0.16-0.53)
Age			NE	NE	
<65 yr	30/261	84/267	NE	NE	0.30 (0.20-0.46)
≥65 yr	20/94	19/87	NE	NE	0.97 (0.52-1.81)
Race			NE	NE	
White	47/330	95/323	NE	NE	0.42 (0.30-0.60)
Other	3/25	8/31	NE	NE	0.40 (0.11-1.50)
ISS disease stage			NE	NE	
I	18/186	35/178	NE	NE	0.46 (0.26-0.81)
II	19/114	43/125	NE	NE	0.37 (0.22-0.64)
III	13/55	25/50	NE	41.9	0.42 (0.22-0.83)
Type of multiple myeloma			NE	NE	
IgG	28/204	58/185	NE	NE	0.36 (0.23-0.57)
Non-IgG	13/78	31/96	NE	NE	0.46 (0.24-0.88)
Cytogenetic risk			NE	NE	
Standard	25/264	62/266	NE	NE	0.35 (0.22-0.56)
High	24/76	38/78	NE	44.1	0.59 (0.36-0.99)
Indeterminate	1/15	3/10	NE	NE	0.16 (0.02-1.56)
ECOG performance-status score			NE	NE	
0	28/221	60/230	NE	NE	0.42 (0.27-0.66)
≥1	22/134	43/124	NE	NE	0.41 (0.25-0.69)

Isatuximab + bortezomib + lenalidomida + dex



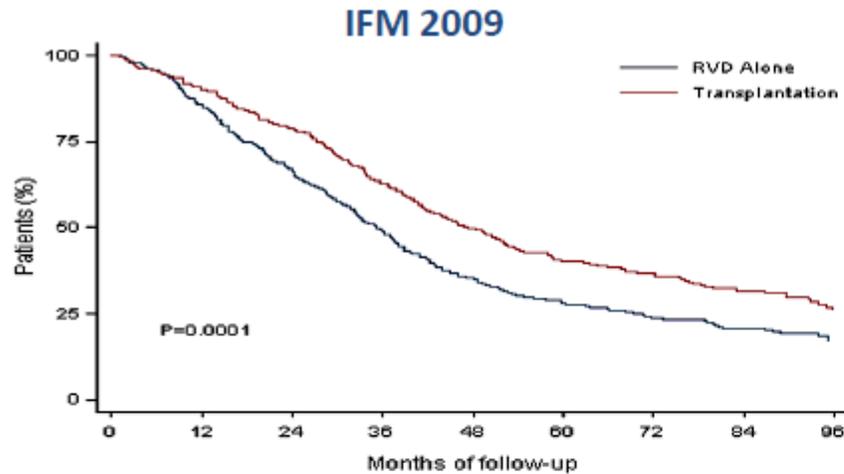
Number at risk (censored):

Isa-RVd	331 (0)	300 (6)	271 (6)	255 (6)	122 (116)	6 (111)
RVd	329 (0)	273 (17)	252 (4)	222 (8)	104 (102)	5 (92)

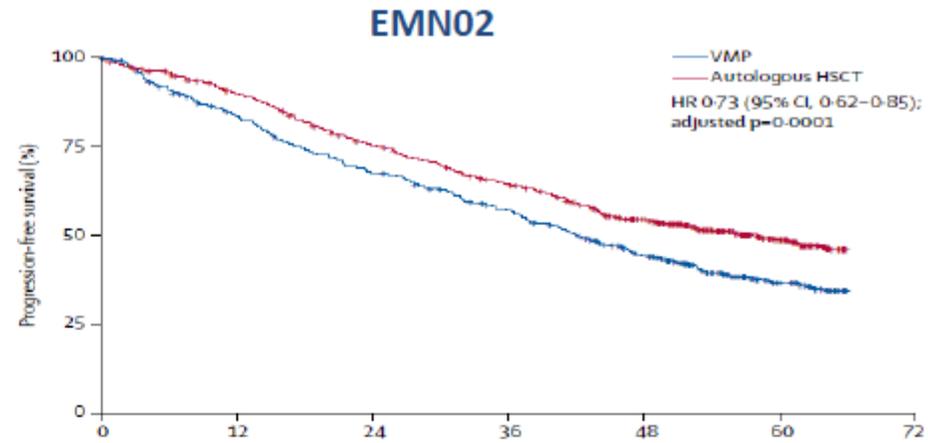


Vigencia del TASPE

Beneficio en PFS, no en OS tras VRD/KRD.



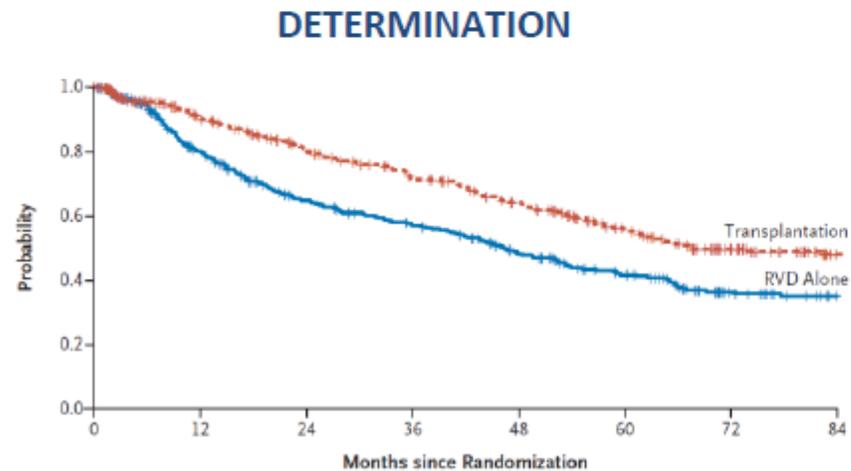
Attal M, et al. N Engl J Med. 2017;376:1311–20.



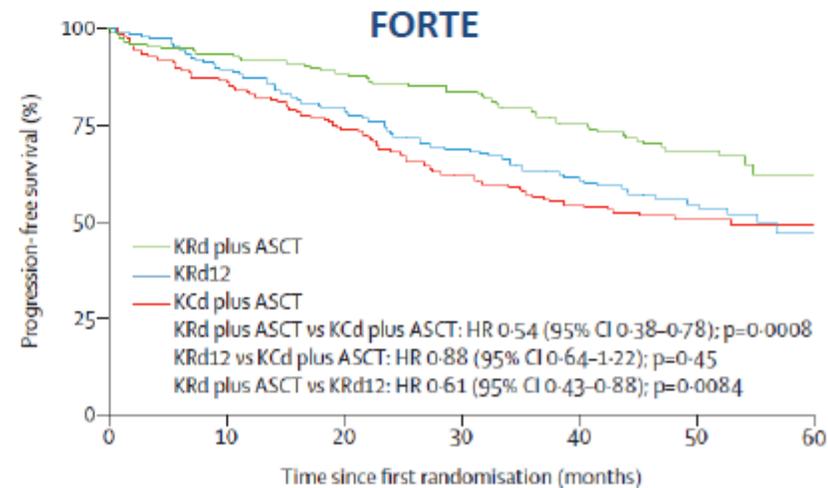
Cavo M, et al. Lancet Haematol. 2020;7:e456-e468.

Sin datos de PFS tras inducción con cuatro fármacos

Incremento en proporción de MRDneg tras cuadruplete



Richardson PG, et al. N Engl J Med. 2022;387:132-147.

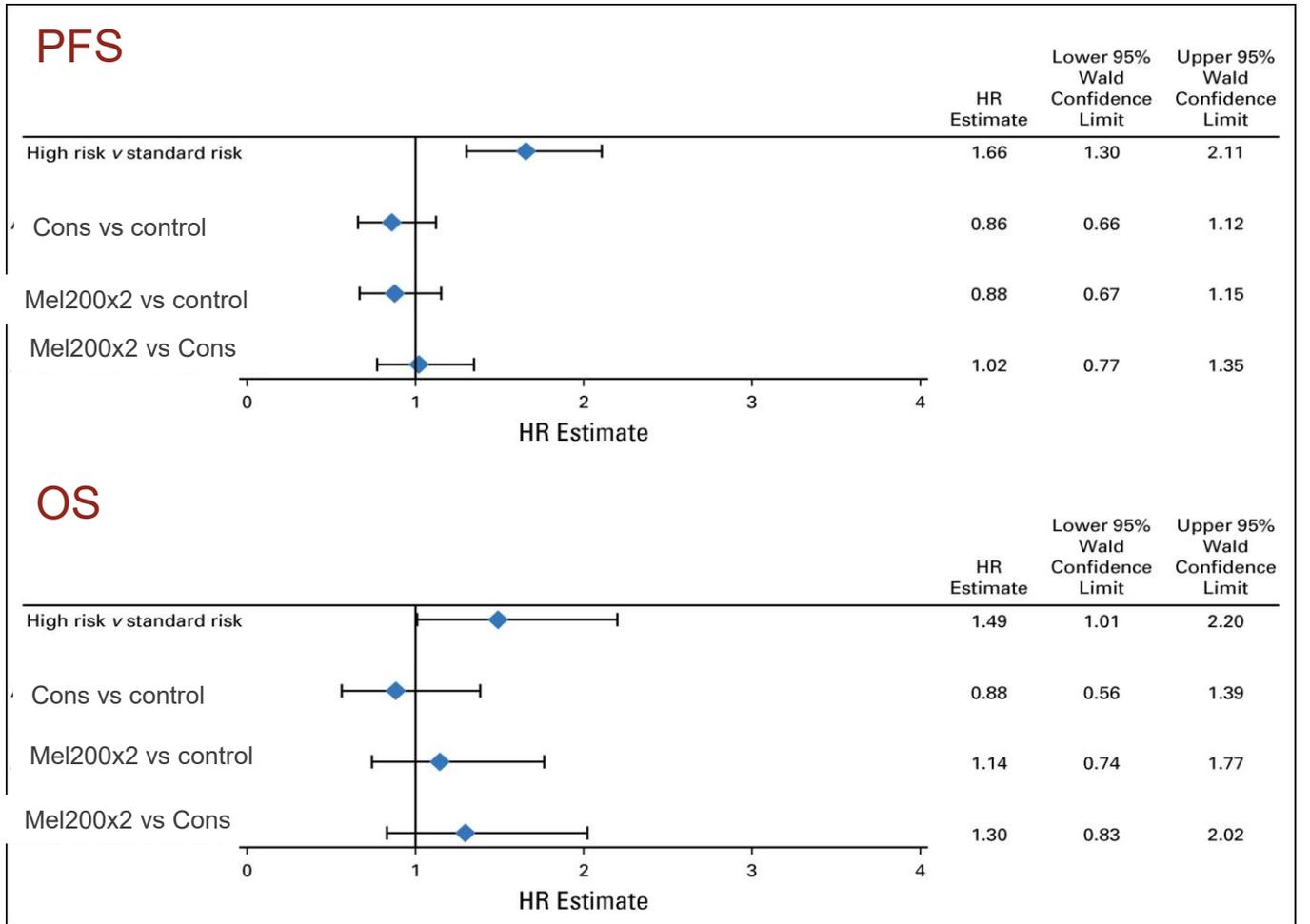
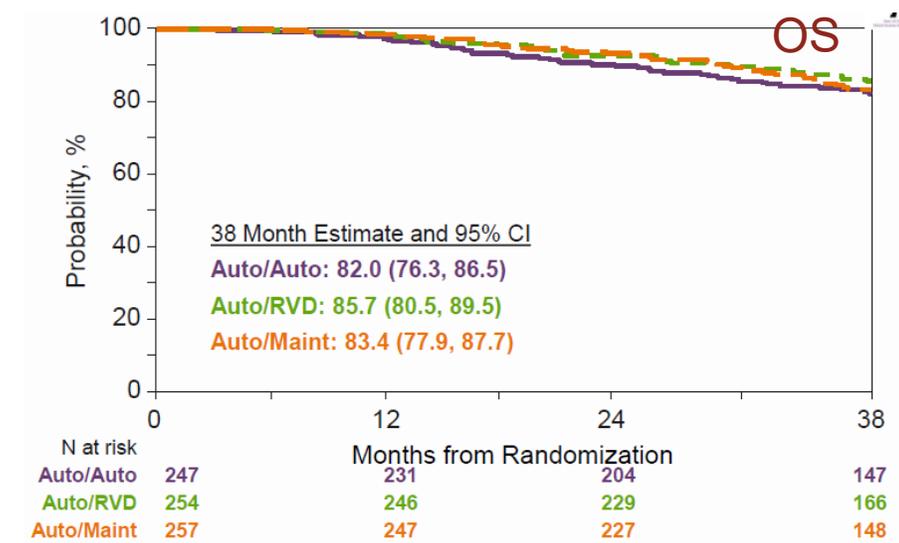
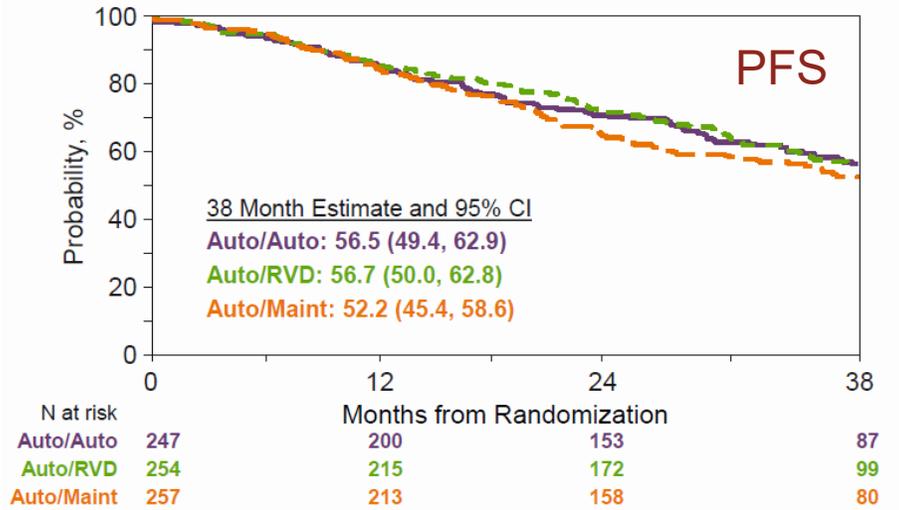


Gay F, et al. Lancet Oncol. 2021;22:1705-1720.

Consolidación y mantenimiento

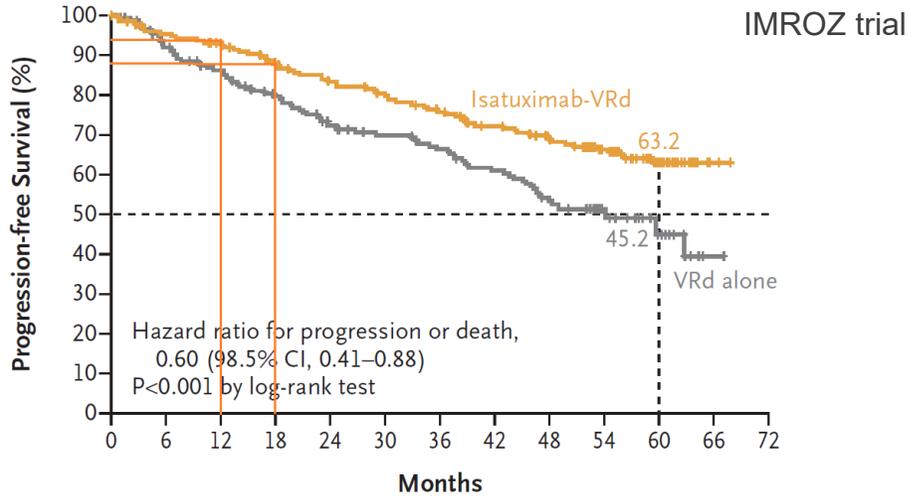
Stamina trial

73% had a triple-drug regimen as initial therapy.
18% were in complete response at enrollment.



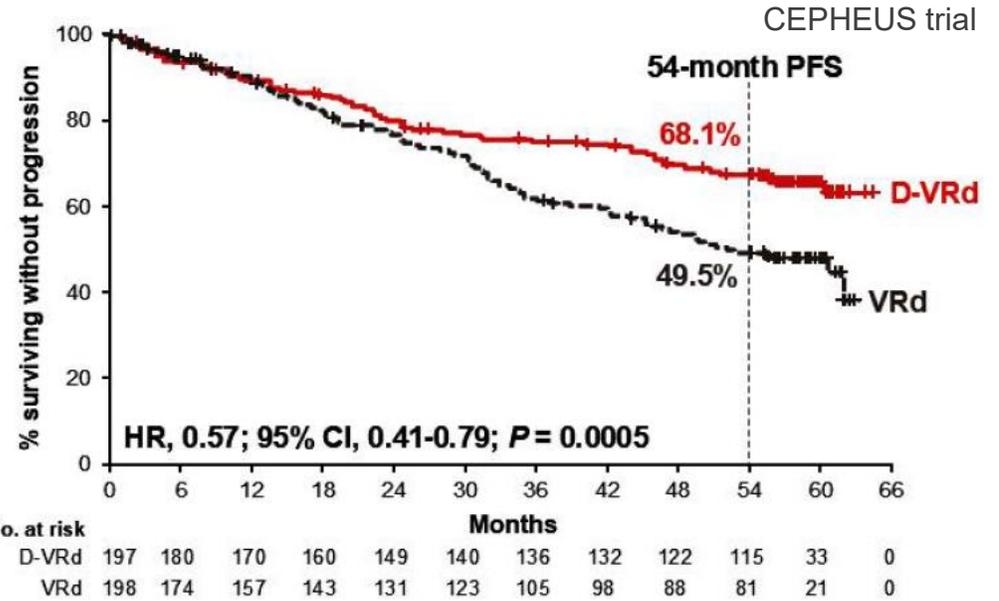
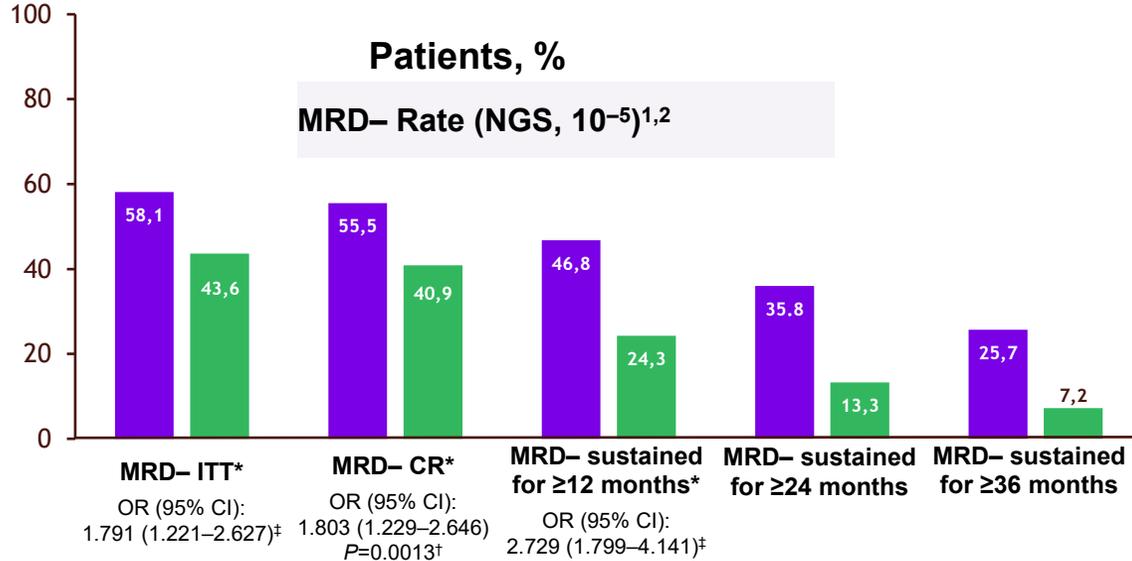
Tratamiento en paciente “no candidato” a TASPE

Cuadruplete y reducción posterior (len+antiCD38)



No. at Risk

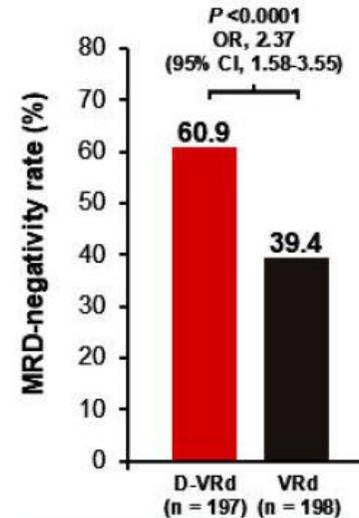
Isatuximab-VRd	265	243	234	217	201	190	177	164	153	104	43	2	0
VRd alone	181	155	141	121	104	96	89	81	70	51	20	2	0



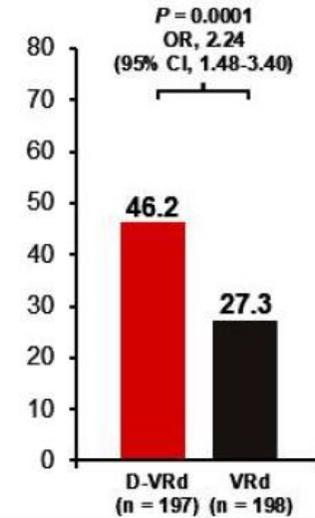
No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	
D-VRd	197	180	170	160	149	140	136	132	122	115	33	0	
VRd	198	174	157	143	131	123	105	98	88	81	21	0	

MRD negativity ≥CR (10⁻⁵)



MRD negativity ≥CR (10⁻⁶)



Adaptación del tratamiento en el paciente frágil

Cuadruletes en “vida real”

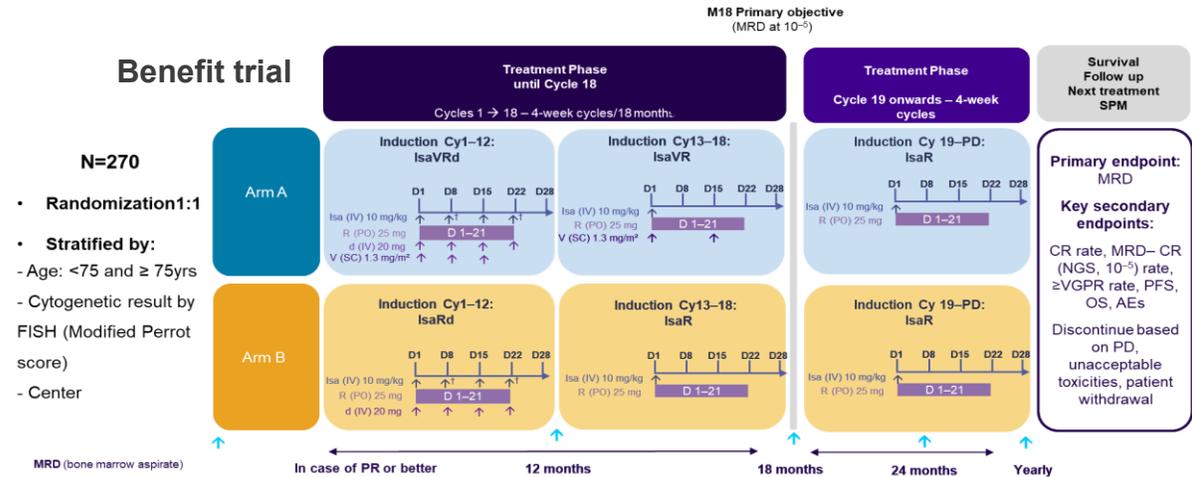


Bortezomib:	neuropatía, hipotensión, tox digestiva.
Carfilzomib:	hipertensión, insuficiencia cardíaca.
Lenalidomida:	tromboembolismo, neutropenia, toxicidad digestiva astenia.
Anti-CD38:	neutropenia, infecciones
Dexametasona:	agitación, hiperglucemia, sarcopenia, alt metabólicas.

Esquemas adaptados

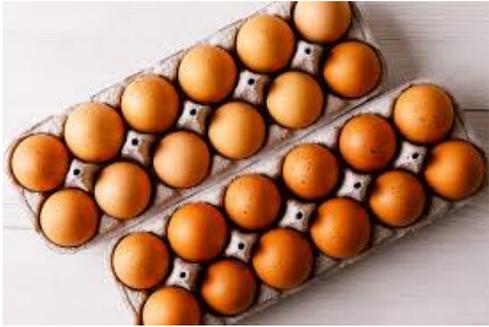
Fragilidad / Vulnerabilidad es multifactorial

- Estado nutricional
- Estado cognitivo
- Soporte social
- Comorbidades
- Polifarmacia
- Situación funcional
- Síndromes geriátricos



Adaptación del tratamiento en el paciente frágil

Cuadruletes en “vida real”

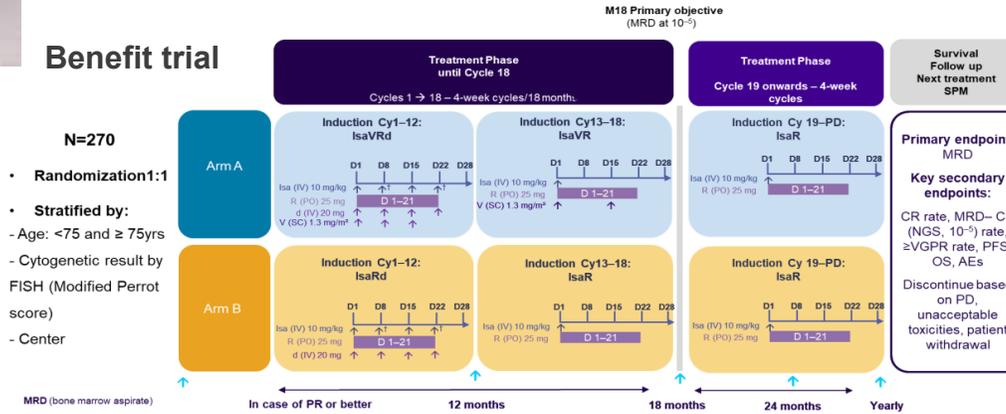


Bortezomib: neuropatía, hipotensión, tox digestiva.
Carfilzomib: hipertensión, insuficiencia cardíaca.
Lenalidomida: tromboembolismo, neutropenia, toxicidad digestiva, astenia.
Anti-CD38: neutropenia, infecciones
Dexametasona: agitación, hiperglucemia, sarcopenia, alt metabólicas.

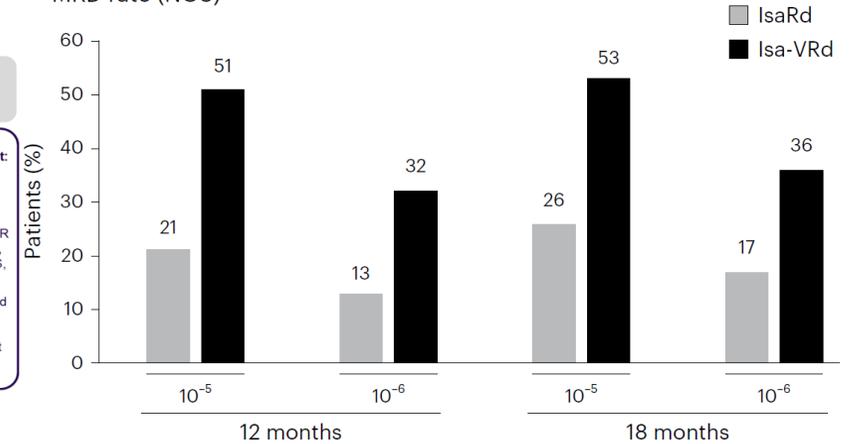
Fragilidad / Vulnerabilidad es multifactorial

- Estado nutricional
- Estado cognitivo
- Soporte social
- Comorbidades
- Polifarmacia
- Situación funcional
- Síndromes geriátricos

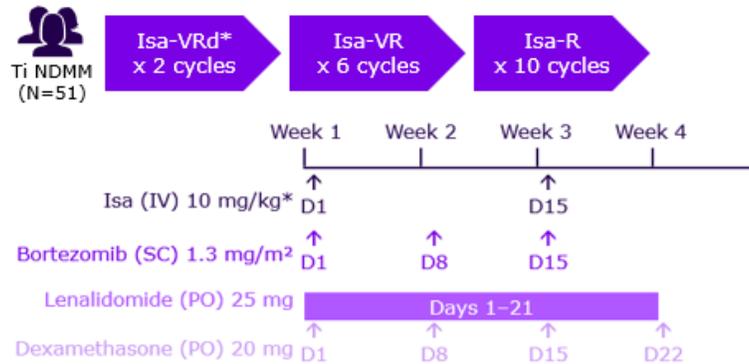
Benefit trial



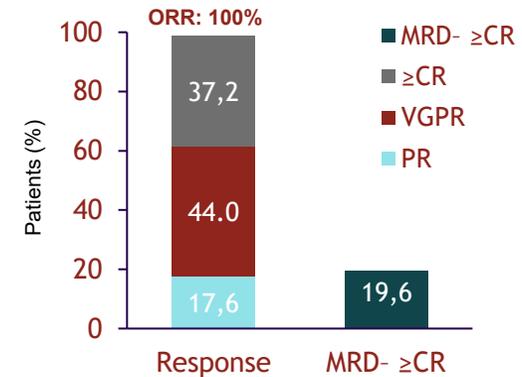
MRD rate (NGS)



Rest trial



Median follow-up: 19 months



Adaptación del tratamiento en el paciente frágil

Perfil de seguridad de los cuádrupletes en el paciente frágil

IMROZ trial	Isa-VRd (n=263)		VRd (n=181)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Hematologic laboratory abnormalities				
Neutropenia	230 (87.5)	143 (54.4)	145 (80.1)	67 (37.0)
Nonhematologic adverse events				
Infections	240 (91.3)	118 (44.9)	157 (86.7)	69 (38.1)
Pneumonia	79 (30.0)	53 (20.2)	35 (19.3)	23 (12.7)
Upper respiratory tract infection	90 (34.2)	2 (0.8)	61 (33.7)	2 (1.1)
Diarrhea	144 (54.8)	20 (7.6)	88 (48.6)	15 (8.3)
Peripheral sensory neuropathy	143 (54.4)	19 (7.2)	110 (60.8)	11 (6.1)
Cataract	100 (38.0)	41 (15.6)	46 (25.4)	20 (11.0)
Invasive second primary malignancies				
Solid tumors	22 (8.4)	14 (5.3)	8 (4.4)	6 (3.3)
Hematologic	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.1)	2 (1.1)

Principales efectos adversos, causa de discontinuación o muerte precoz.

Infecciones.

Prioritariamente de foco pulmonar.

Más frecuentes durante tres primeros meses.

	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone group (n=364)				Lenalidomide and dexamethasone group (n=365)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematological treatment-emergent adverse events								
Anaemia	93 (26%)	60 (16%)	1 (<1%)	0	71 (19%)	79 (22%)	0	0
Thrombocytopenia	47 (13%)	23 (6%)	9 (2%)	0	43 (12%)	23 (6%)	11 (3%)	0
Leukopenia	31 (9%)	37 (10%)	5 (1%)	0	18 (5%)	20 (5%)	3 (1%)	0
Neutropenia	26 (7%)	136 (37%)	61 (17%)	0	30 (8%)	97 (27%)	38 (10%)	0
Lymphopenia	12 (3%)	41 (11%)	19 (5%)	0	7 (2%)	35 (10%)	6 (2%)	0
Non-haematological treatment-emergent adverse events								
Diarrhoea	207 (57%)	32 (9%)	0	0	165 (45%)	22 (6%)	0	0
Constipation	151 (41%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	135 (37%)	2 (1%)	0	0
Arthralgia	94 (26%)	11 (3%)	0	0	71 (19%)	8 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	92 (25%)	0	0	0	66 (18%)	0	0	0
Decreased appetite	90 (25%)	3 (1%)	0	0	63 (17%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	89 (24%)	6 (2%)	0	0	50 (14%)	4 (1%)	0	0
Pyrexia	86 (24%)	10 (3%)	0	0	58 (16%)	9 (2%)	0	0
Headache	75 (21%)	2 (1%)	0	0	43 (12%)	0	0	0
Pain in extremity	74 (20%)	6 (2%)	0	0	57 (16%)	1 (<1%)	0	0
Dizziness	74 (20%)	4 (1%)	0	0	64 (18%)	2 (1%)	0	0
Vomiting	71 (20%)	4 (1%)	0	0	48 (13%)	2 (1%)	0	0
Cataract	50 (14%)	40 (11%)	0	0	43 (12%)	39 (11%)	0	0
Hypokalaemia	49 (13%)	41 (11%)	5 (1%)	0	34 (9%)	28 (8%)	8 (2%)	0
Pneumonia	40 (11%)	62 (17%)	5 (1%)	3 (1%)	27 (7%)	31 (8%)	5 (1%)	3 (1%)
Hypertension	30 (8%)	29 (8%)	2 (1%)	0	14 (4%)	16 (4%)	0	0
Hyperglycaemia	25 (7%)	24 (7%)	4 (1%)	0	14 (4%)	12 (3%)	2 (1%)	0
Pulmonary embolism	0	23 (6%)	3 (1%)	0	0	16 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Second primary malignancy*	74 (20%)	46 (13%)

Data are n (%). Grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 20% or more of patients and grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events that occurred in more than 5% of patients in either treatment group are shown. Appendix pp 14-26 shows grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 10% or more of patients in either treatment group and all grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events. *Second primary malignancies were prespecified in the statistical analysis plan as adverse events of clinical interest.

Table 3: Most common treatment-emergent adverse events in the safety population

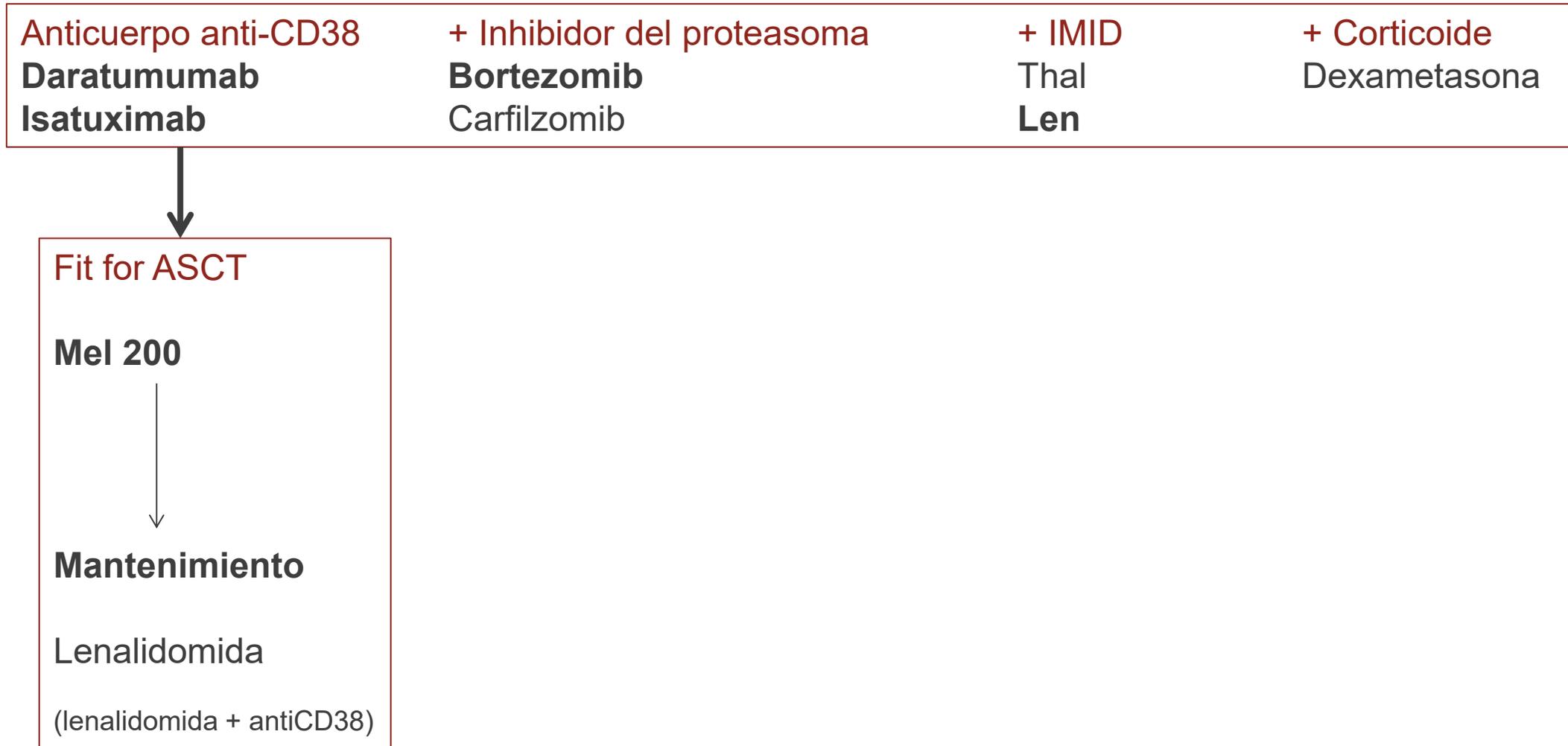
Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

Inducción

Anticuerpo anti-CD38	+ Inhibidor del proteasoma	+ IMiD	+ Corticoide
Daratumumab	Bortezomib	Thal	Dexametasona
Isatuximab	Carfilzomib	Len	

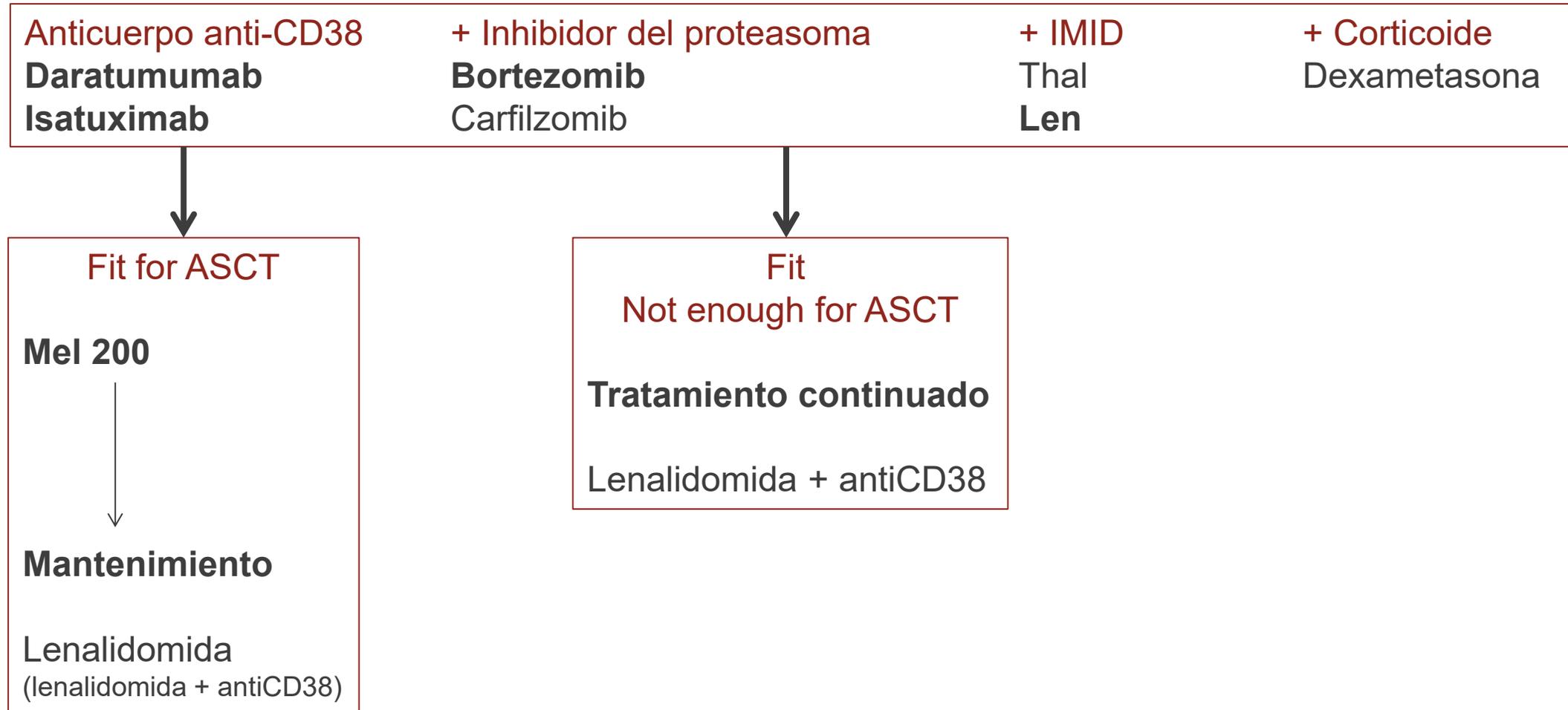
Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

Tras la inducción



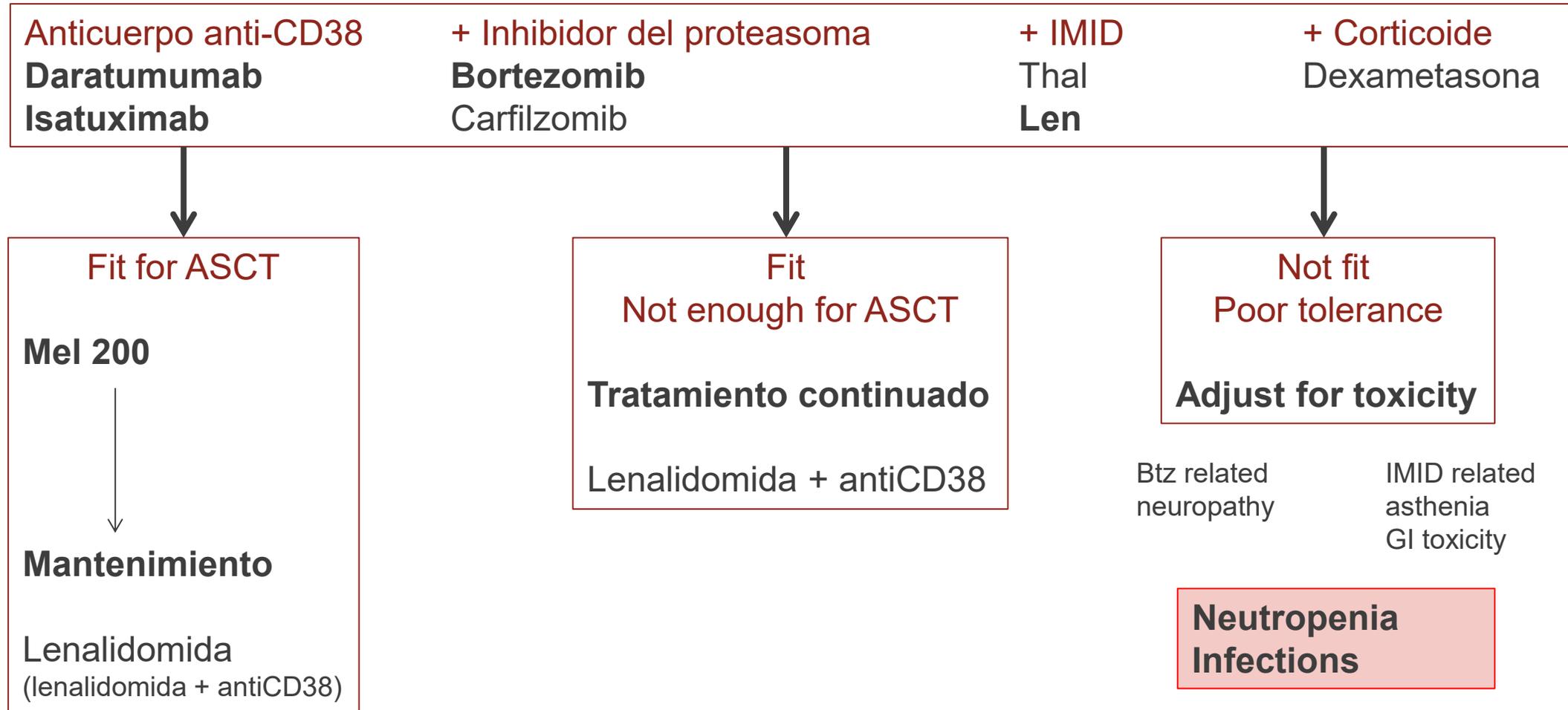
Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

Tras la inducción



Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

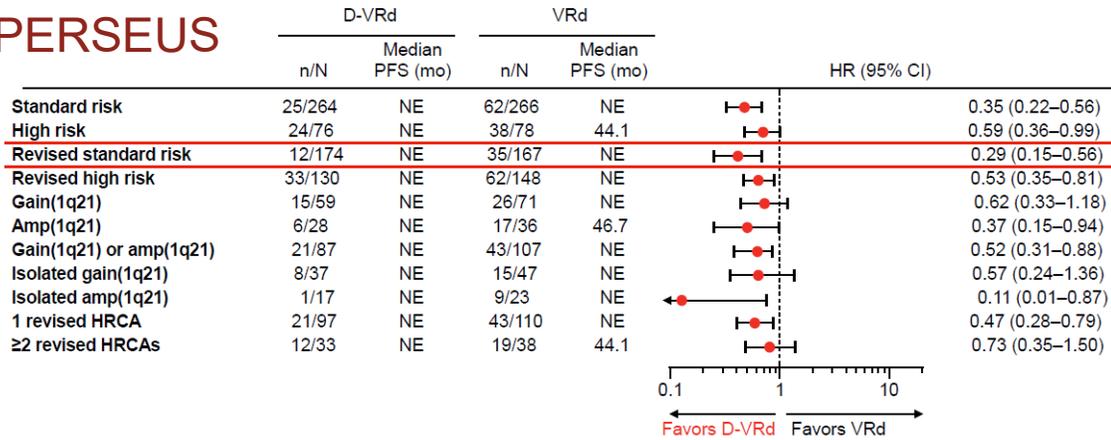
Tras la inducción



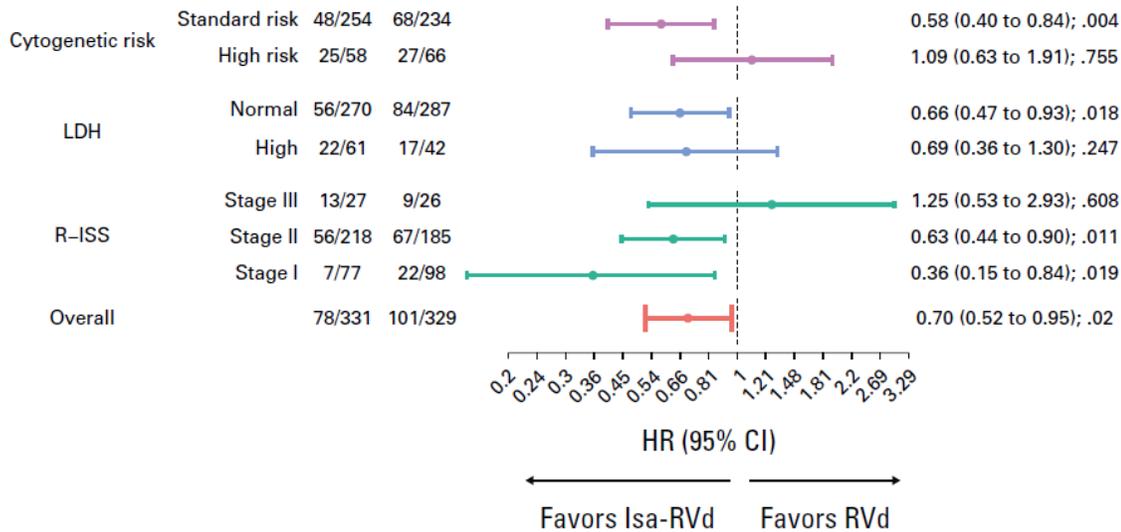
Pacientes de alto riesgo y ultra-alto riesgo (≥ 2 HRCA)

Beneficio menos importante de los cuadrupletes

PERSEUS

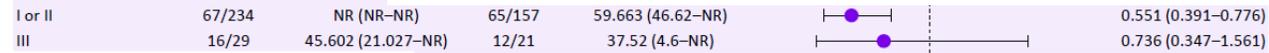


GMMG-HD7



IMROZ

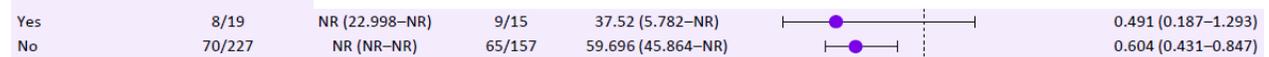
R-ISS stage at study entry



Cytogenetic risk at baseline



HRCA[†] and 1q21+[‡]



A pesar de todo:

Los pacientes de alto riesgo que responden tienen respuestas más profundas y duraderas con cuadrupletes

Pacientes de alto riesgo y ultra-alto riesgo (≥ 2 HRCA)

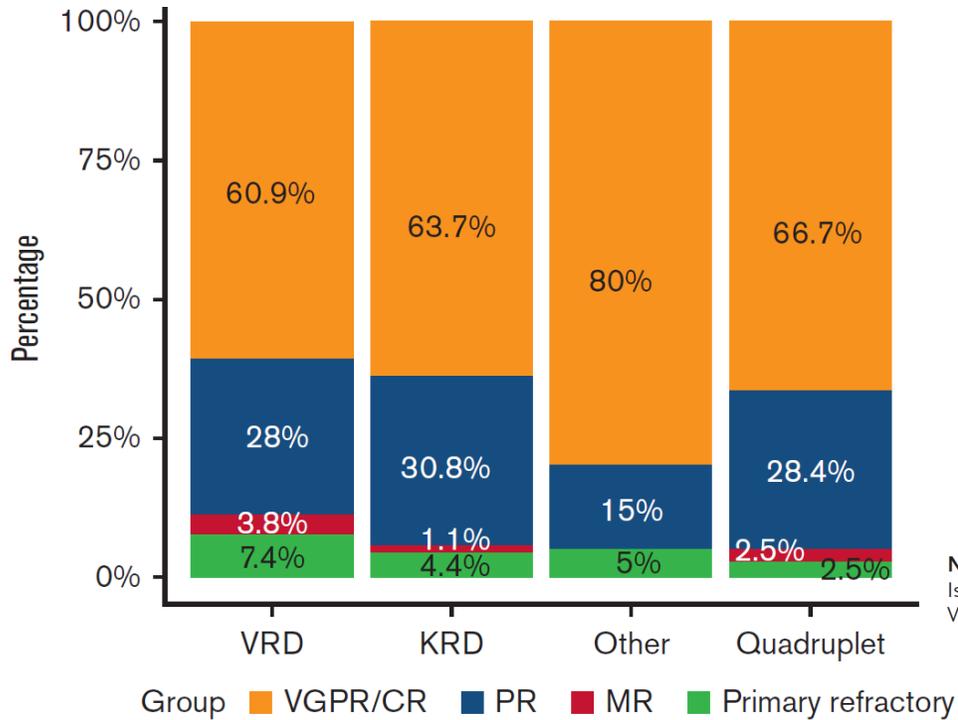
Beneficio menos importante de los cuadrupletes

- Consolidación intensiva/extendida: ISKIA trial, MASTER trial
- Incorporar nuevos fármacos a la inducción:
 - Belantamab DREAMM-9
 - Talquetamab MONUMENTAL-2
 - Teclistamab MAJESTEC-5
- Incorporar nuevos fármacos tras inducción:
 - Teclistamab MAJESTEC-4
 - Elranatamab MAGNETISMM-6
 - Cilta-cel CARTITUDE-6

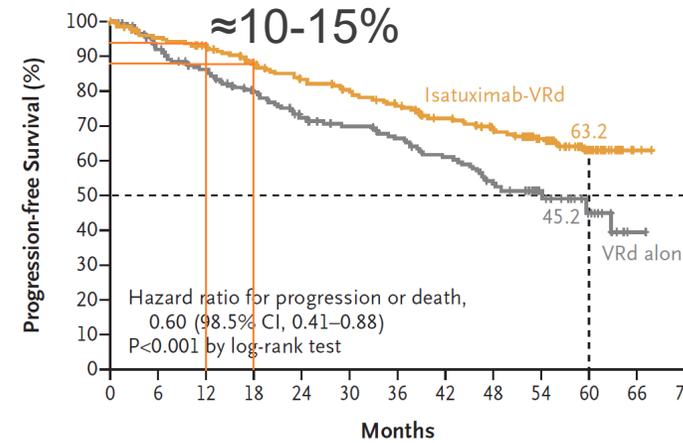
Pacientes de alto riesgo funcional

Un grupo de pacientes al que es importante identificar

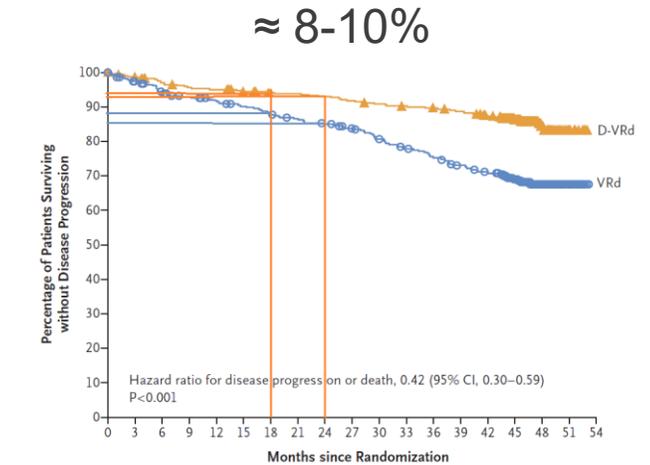
Progresión durante la inducción.



Progresión durante los 12-18 meses de tratamiento continuo o 12-18 meses tras TASPE



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Isatuximab-VRd	265	243	234	217	201	190	177	164	153	104	43	2	0
VRd alone	181	155	141	121	104	96	89	81	70	51	20	2	0



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0
VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0

* 30% of patients presenting early progression lack HRCAs or traditional risk factors

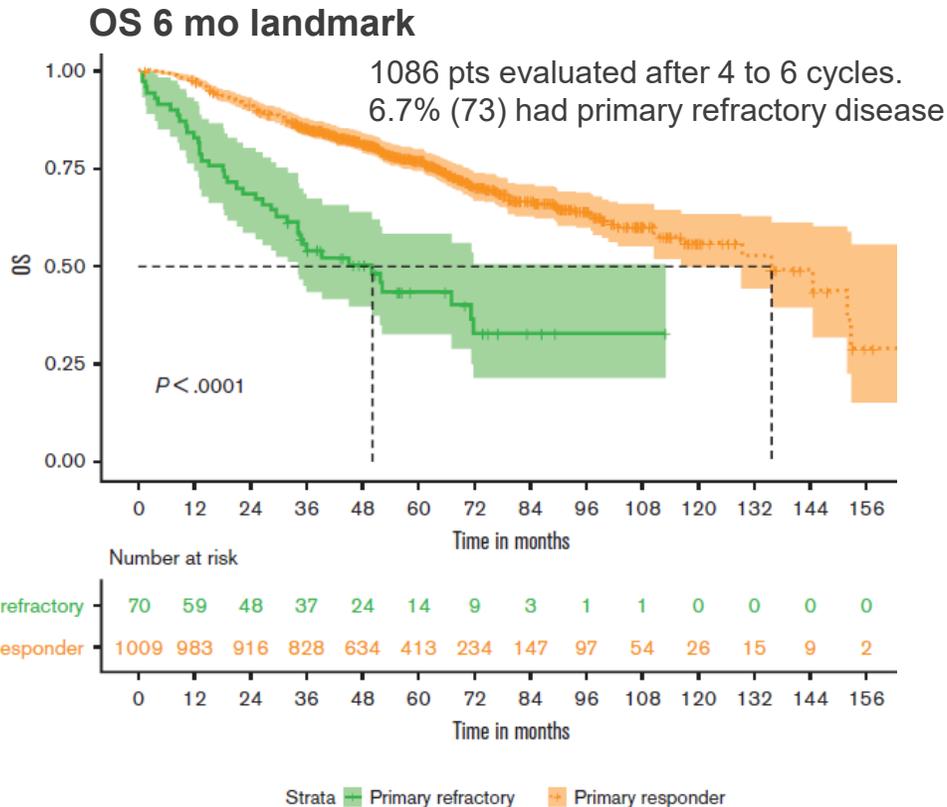
* Soekojo CY, et al. Blood Cancer Journal 2022;12:24

Mayo Clinic Registry. Retrospective, unicentric.
1127 patients
1086 evaluated for hematologic responses after 4-6 cycles

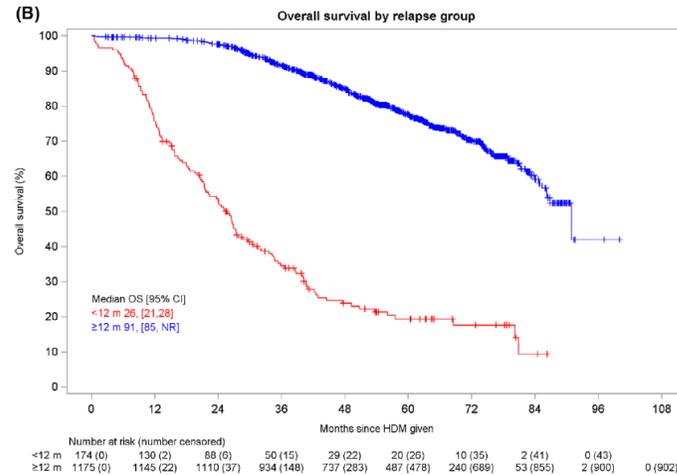
Pacientes de alto riesgo funcional

Un grupo de pacientes al que es importante identificar

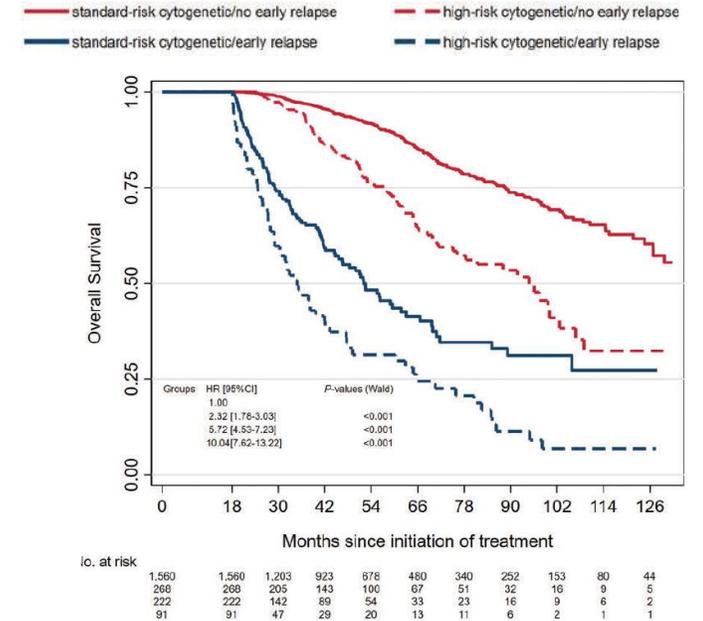
30% of patients presenting early progression lack HRCAs or traditional risk factors



OS from ASCT



Myeloma XI trial.



N=2627 pts IFM trials, 2004-2018.

Median OS 2 to 3 years in early relapsers

Conclusiones

Lo que se os teneis que llevar a casa

- Tratamiento de primera línea del mieloma: combinación de anti-CD38, IP, IMiD y corticoide.
- Objetivo: una respuesta profunda y temprana (MRD neg).

- Melfalan alta dosis: mejora tasa de respuestas, mejora la PFS (ya no la OS).

- Tandem-TPH, consolidaciones: mejoran la respuesta, PFS en pacientes seleccionados (no OS).

- Mantenimiento: estándar post-TPH lenalidomida (dara o isa+len posiblemente mejor)
- Si tratamiento continuado sin TPH → anti-CD38 + len tras cuadruplete.

**Dara-VRD
Isa-VRD**

Mel200

**Len
(len+MoAb)**

Conclusiones

Lo que se os teneis que llevar a casa

- Tratamiento de primera línea del mieloma: combinación de anti-CD38, IP, IMiD y corticoide.
- Objetivo: una respuesta profunda y temprana (MRD neg).
- Melfalan alta dosis: mejora tasa de respuestas, mejora la PFS (ya no la OS).
- Tandem-TPH, consolidaciones: mejoran la respuesta, PFS en pacientes seleccionados (no OS).
- Mantenimiento: estándar post-TPH lenalidomida (dara o isa+len posiblemente mejor)
- Si tratamiento continuado sin TPH → anti-CD38 + len tras cuadruplete.
- Retos en el futuro próximo:
 - Tratamientos complejos → Importancia de un manejo adecuado en el paciente frágil.
 - Tratamiento aún muy mejorable particularmente en ultra alto riesgo. ¿Cómo?
 - Mayor intensidad → Máxima respuesta → Eventualmente tratamiento limitado. ¿Quién y Cuando?

Dara-VRD
Isa-VRD

Mel200

Len
(len+MoAb)

Agradecimientos

Coordinadores de ensayos de mieloma

Natalia Saez
Cristina Garcia
Samuel Olives
Guillem Tur

Enfermeras unidad de ensayos

Elena Lopez
Silvia Puyalto
Claudia Villacorta

Equipo clínico de mieloma

Laura Abril
Gladys Ibarra
Olga Fernandez

Muchas gracias por vuestra atención.

Albert Oriol.
Institut Català d'Oncologia.
Josep Carreras Research Institute
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.
aoriol@iconcologia.net