

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Valor clínico de recidiva biológica en el mieloma múltiple.
Necesidad de tratamiento de rescate en esta fase precoz
Un subanálisis de los ensayos clínicos secuenciales del
pethema/grupo español de mieloma (GEM) : GEM 12 menos
65 y GEM 14 main**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José María Sánchez Pina

DIRIGIDA POR

**Juan José Lahuerta Palacios
Joaquín Martínez López
Ana Isabel Jiménez Ubieto**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

VALOR CLÍNICO DE LA RECIDIVA BIOLÓGICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. NECESIDAD DE TRATAMIENTO DE RESCATE EN ESTA FASE PRECOZ.

UN SUBANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SECUENCIALES DEL PETHEMA/GRUPO ESPAÑOL DE MIELOMA (GEM): GEM 12 MENOS 65 Y GEM 14 MAIN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

JOSE MARÍA SÁNCHEZ PINA

DIRECTORES

JUAN JOSÉ LAHUERTA PALACIOS
JOAQUÍN MARTÍNEZ LÓPEZ
ANA ISABEL JIMÉNEZ UBIETO

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

TESIS DOCTORAL

**VALOR CLÍNICO DE LA RECIDIVA BIOLÓGICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. NECESIDAD
DE TRATAMIENTO DE RESCATE EN ESTA FASE PRECOZ.**

**UN SUBANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SECUENCIALES DEL PETHEMA/GRUPO
ESPAÑOL DE MIELOMA (GEM): GEM 12 MENOS 65 Y GEM 14 MAIN**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

JOSE MARÍA SÁNCHEZ PINA

DIRECTORES

JUAN JOSÉ LAHUERTA PALACIOS

JOAQUÍN MARTÍNEZ LÓPEZ

ANA ISABEL JIMÉNEZ UBIETO

Agradecimiento y dedicatorias

A todo aquel que me ha empujado a llegar hasta aquí, con un recuerdo especial a los que hoy no me acompañan, siempre por culpa de la enfermedad, lo que nos debe enseñar que nunca debemos rendirnos de aprender a eliminarla.

Quien lea estas frases no las necesita, pues nota mi agradecimiento en el día a día, pero creo que debo recorrer a la gente que me ha marcado en un breve y emocionado recordatorio.

Me gustaría mencionar a las personas que más ilusión les produjo cada uno de mis primeros pasos, mi abuela Amparo, la persona más valiente que he conocido junto a su compañero de vida mi abuelo Diego. Y a mi tercera abuela, "la tía Antonia".

A mis padres José María y Bárbara, marcados por la enfermedad de mi padre. Papá que lección de vida das cada día. Mamá, inquebrantable.

A mi hermana Bárbara, por su determinación y aunque siempre lejos, siempre cerca.

A mis amigos Raúl, Jesús, Pepe, Belén y Fran, lo que me ata a la cordura y a lo que soy.

A aquellas personas con las que he compartido mi corazón y sin ellas no sería lo que soy.

A Nieves, mi inspiración para vivir.

A mis compañeros del hospital, por su paciencia y transmitirme tanto aprecio.

María, por sus enseñanzas y su confianza.

A mis tutores,

Juanjo, por trasmitirme el valor del razonamiento crítico.

Ana, por trasmitirme el valor por lo que hay más allá de la hematología.

Joaquín, por trasmitirme el valor de esta especialidad.

ÍNDICE

<u>Abreviaturas</u>	10
<u>Resumen</u>	12
<u>Abstract</u>	17
1. <u>Introducción</u>	22
a) El mieloma múltiple una enfermedad potencialmente curable.....	22
b) Una reflexión sobre los criterios actuales de progresión.....	25
c) Justificación del tratamiento precoz en el mieloma múltiple.....	30
d) La trascendencia en los avances en la capacidad de detectar enfermedad medible residual (EMR).....	33
e) Justificación de nuestro estudio: En el mieloma múltiple la detección precoz de la recaída clínica mejora los resultados de los tratamientos de rescate y evita la agresividad de la recaída clínica	38
f) Pronóstico de los enfermos multirrefractarios y no tan refractarios.....	40
g) Ensayos clínicos GEM12Menos 65 y GEM 14 MAIN.....	41
2. <u>Hipótesis y objetivos</u>	47
3. <u>Material y métodos</u>	49
a) Diseño del estudio	49
b) Muestra.....	51

c) Análisis estadístico	53
4. Resultados	56
a) Evolución general de los pacientes en los ensayos GEM12 y GEM14.....	56
b) Recidiva precoz basada el componente monoclonal “Progresión biológica precoz”	56
c) Análisis del “rescate precoz”	58
c.1 Características de la progresión biológica precoz en los pacientes rescatados (n=54)	61
c.2 Pacientes que no se pueden beneficiar del rescate. Enfermos que presentan la progresión biológica precoz antes del trasplante autólogo y realizan enfermedad progresiva antes del mismo.....	62
c.3 Pacientes que no se pueden beneficiar de un rescate. Pacientes que presentan progresión biológica precoz tras el trasplante autólogo.....	64
c.4 Análisis completo de landmark de la progresión biológica precoz basada en el componente M.....	66
c.5 Características de la progresión biológica precoz en los pacientes no rescatados.....	66
c.6 Pacientes en los que no se detectó la progresión biológica precoz, progresión abrupta.....	68
d) Progresión biológica precoz basada en estudios de enfermedad medible residual.....	68
d.1 La importancia de la enfermedad medible residual negativa.....	68

d.2 Cinética de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual.....	71
d.3 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual.....	73
e) La importancia de la fase del tratamiento en el que se logra enfermedad medible residual negativa.....	74
f) Tiempo desde progresión biológica precoz a enfermedad progresiva	76
g) Análisis de la mortalidad asociado a la enfermedad progresiva	77
h) Comparativa de las características biológicas de los pacientes rescatados.....	78
i) Análisis de landmark.....	80
i.1 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en el componente monoclonal.....	80
i.2 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual.....	83
i.3 Análisis de landmark según cuándo se logra la enfermedad medible residual negativa.....	88
5. <u>Discusión</u>	92
a) Resultados del GEM12MENOS65 y GEM14MAIN contra estudios similares.....	92
b) La progresión biológica precoz y estudios donde se analiza basado en componente monoclonal.....	98
c) Progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual y su valor en el mieloma múltiple.....	103

d) Comparativa utilizando de forma combinada la enfermedad residual medible y el componente monoclonal.....	111
e) El valor de alcanzar de forma precoz enfermedad residual medible negativa...	111
f) Tiempo a enfermedad progresiva y mortalidad asociada.....	112
g) Justificación GEM 21.....	114
h) Debilidades del estudio	117
6. <u>Conclusiones</u>.....	120
7. <u>Bibliografía</u>	122
8. <u>Anexos</u>.....	131

Abreviaturas y acrónimos

BCMA- B Cell Maturation Antigen

CAR-T Chimeric Antigen Receptor

CM- Componente monoclonal.

CLL- Cadenas ligeras libres

CTCs- Células tumorales circulantes

DRd- Daratumumab, lenalidomida y dexametasona

DVRd- Daratumumab, Velcade, Revlimid, dexametasona (Daratumumab, Bortezomib, lenalidomida, dexametasona)

DVTd- Daratumuman, Velcade, Talidomida, dexametasona (Daratumumab, Bortezomib, talidomida, dexametasona)

EEF- Espectro electroforético

EP- enfermedad progresiva

EMR- Enfermedad medible residual, enfermedad mínima residual

ERI- Early Rescue Intervention

GEM- Grupo Español de Mieloma

IF- Inmunofijación

IHQ- Inmunohistoquímica

IMGW- International Myeloma Working Group

ISS- International Staging System

KRd- Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona

MBRP- Muy buena respuesta parcial

MM- Mieloma múltiple

MMND- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

MRD- Minimal Residual Disease

NCI- National Cancer Institute

NGF- Next Generation Flow Cytometry, citometría de flujo de nueva generación

NGS- Next Generation Sequencing, secuenciación masiva de nueva generación

PB- Progresión biológica

PBP- Progresión biológica precoz

PE- Progresión de enfermedad

RC- Respuesta completa

Rd- Lenalidomida y dexametasona

RMN- Resonancia magnética nuclear

RP- Respuesta parcial

SG- Supervivencia global

SLP- Supervivencia libre de progresión

SPD- suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las
lesiones medidas

TAC- Tomografía axial computarizada

VRd- Velcade, Revlimid, dexametasona (Bortezomib, lenalidomida, dexametasona)

VTd- Velcade, Talidomida, dexametasona (Bortezomib, talidomida, dexametasona)

Resumen

Introducción

A pesar de los indiscutibles avances terapéuticos introducidos en las últimas décadas en el tratamiento del mieloma múltiple (MM), el segundo cáncer hematológico más frecuente-, avances que mejoran tanto los periodos de supervivencia libre de progresión (SLP) como de supervivencia, el MM permanece como una enfermedad incurable y devastadora en la que la estrategia terapéutica se basa en una secuencia ininterrumpida de líneas de tratamiento transitoriamente eficaces. La progresión de la enfermedad se asocia a una importante morbimortalidad. Los criterios vigentes de tratamiento, respuesta y progresión establecidos por el Grupo Internacional de Mieloma (IMGW), acrónimo de su nombre *International Myeloma Working Group*) en cada recaída, condicionan el inicio de los tratamientos de rescate a que el cuadro clínico-analítico del paciente alcance un estatus de recidiva sintomática.

Nuestro estudio analiza el efecto del tratamiento de rescate iniciado antes de la recaída clínica sintomática, un estatus subclínico que denominamos Progresión Biológica Precoz (PBP).

Hipótesis y objetivos

En los controles de seguimiento rutinarios de los pacientes con MM, tanto durante el tratamiento con el MM en respuesta progresiva como en el contexto de una Respuesta Parcial o Completa una vez concluido el tratamiento y dentro de los controles habituales

en los pacientes con MM, no infrecuentemente, es posible detectar la reaparición o incrementos mínimos de la banda monoclonal circunstancia que constituye una recidiva inicial aún sin trascendencia clínica directa, a la que denominaremos Progresión Biológica Precoz (PBP). El análisis del efecto en el pronóstico de la PBP en pacientes que debido al diseño del ensayo clínico mantuvieron inalterado el tratamiento, respecto al de aquellos pacientes en los que la PBP coincide con el cambio a un nuevo tratamiento, presuntamente sin resistencia cruzada con los administrados previamente debido a la coincidencia fortuita con el diseño del ensayo clínico, constituye el objetivo primario de esta tesis doctoral.

a) Objetivo primario:

1. Determinar la capacidad de detectar la PBP y la dinámica de este estatus en los enfermos incluidos en el ensayo clínico GEM12menos65. Describir la evolución de los pacientes que la desarrollaron después del trasplante, considerando que en esta parte del ensayo clínico no se incluyeron esquemas terapéuticos alternativos.
2. Analizar el resultado clínico de un cambio terapéutico durante la PBP en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

b) Objetivos secundarios:

- 1- Analizar la cinética de la recaída desde la aparición o progresión de la de EMR, positivización de la inmunofijación o el aumento del CM.
- 2- Evaluar la importancia de lograr EMR negativa y de la fase del tratamiento cuando se logra.
- 3- Evaluar la mortalidad precoz asociada a la recidiva.

Material y métodos

Los 458 pacientes que entraron a los ensayos clínicos concatenados GEM12Menos65 y GEM14MAIN.

La detección de la PBP utiliza los siguientes criterios atendiendo a la cinética de:

Componente Monoclonal (CM):

- Aumento del componente M sérico $\leq 0,5$ g/dl, o ≤ 200 mg en orina de 24h
- Positivización de la Inmunofijación negativa
- En pacientes sin niveles medibles de paraproteína en suero/orina, aumento en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre (CLL) afecta y no afecta de menos de <10 mg/dL.

Un paciente que cumpla dichos criterios una vez, en el caso de ser rescatado y volver a presentar PBP no fue incluido de nuevo en el análisis.

Enfermedad residual medible (EMR), sólo en pacientes con MBRP o superior

- La evolución desfavorable de la EMR, esto es, el aumento ≥ 1 log o pérdida del estatus EMR negativo.
- “EMR estancada” pacientes con EMR positiva estable pero que no logran conseguir estatus de EMR negativa.

Se definió como cambio terapéutico precoz al trasplante autólogo cuando los pacientes iban al mismo en recidiva precoz.

Se realizará un subanálisis del impacto pronóstico de la etapa del tratamiento en la que se logra EMR negativa: inducción, trasplante, consolidación o mantenimiento.

Resultados

104 pacientes cumplen los criterios de PBP basado en CM. 64 Realizarán PBP antes del trasplante autólogo. De ellos, 10 presentan progresión abrupta y por cumplir los criterios de enfermedad progresiva (EP) salen del ensayo antes del trasplante. Sin embargo, 54 pacientes irán en PBP al trasplante autólogo. 4 progresarán tras el mismo, pero 50 serán “rescatados”. Los pacientes rescatados tienen el mismo pronóstico que la serie global en términos de SG y SLP.

40 pacientes sufren PBP tras el trasplante, estos pacientes presentan merma su SLP con un HR (95% IC) de progresar de 6,46 (4,43-9,04) Log-rank test $p < 0,001$ y también comprometida su SG con un HR (95% IC) de fallecer de 5,37 (3,45-8,36) Log-rank test $p < 0,001$ comparado con los que no presentaron PBP tras el trasplante.

En cuanto a los estudios basados en EMR con una mediana de seguimiento de 60,81 meses (36,34-78,42) desde el final del mantenimiento; el 75,5% de los pacientes que la mantienen negativa hasta finalizar el tratamiento continua sin progresar, esto contrasta con el 54,5% de los que la mantienen “estancada”, el 23,5% de los que la negativizan pero pierden el estatus de EMR negativa y el 0% de aquellos que no la negativizaron y va en un aumento mayor de un logaritmo.

El momento (inducción, trasplante, consolidación o mantenimiento) en el que se alcanza el estatus de EMR negativa es irrelevante, con valores de SLP y SG sin diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con EP tienen una mortalidad muy elevada evento habiendo fallecido el 47,8% (98) de los 205 pacientes que han presentado EP por causas relacionadas con la progresión. El 46,9 % (46) de los pacientes lo hace en el primer año tras la progresión. La mediana de tiempo a fallecer desde EP es de 12,55 meses (0-63,2).

Discusión

Aunque escasos, todos los estudios que evalúan en la actualidad tratar a los pacientes en recaída precoz, muestran beneficios en términos de SLP y SG. Estos estudios se complementan con la gran mayoría de los ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de múltiples fármacos para mieloma en recaída donde se trata a los pacientes en progresión biológica (PB) y no en progresión clínica como dictamina el IMWG.

En cuanto a la EMR, múltiples estudios avalan el buen pronóstico de mantener la EMR constantemente negativa, pero por primera vez se ha realizado un estudio dirigido al fallo terapéutico precoz basado en la EMR.

Conclusión

Por todo ello, concluimos que se deberían revisar los criterios de progresión del IMGW incluyendo una nueva categoría llamada “Progresión biológica precoz” con los criterios de inclusión de nuestro estudio y que esto modifique los criterios actuales para iniciar tratamiento de rescate.

Abstract

Introduction

Despite the undeniable therapeutic advances introduced in recent decades in the treatment of multiple myeloma (MM), the second most common hematological cancer, advances that improve both progression-free survival (PFS) and survival periods (OS), MM remains an incurable and devastating disease in which the therapeutic strategy is based on an uninterrupted sequence of temporarily effective treatment lines. The progression of the disease is associated with significant morbidity and mortality. The current criteria for treatment, response and progression established by the International Myeloma Working Group (IMGW), conditions the start of rescue treatments to a status of symptomatic relapse.

Our study analyzes the effect of salvage treatment initiated before clinical relapse; a subclinical status we call Early Biological Progression (EBP).

Hypothesis and objectives

In routine follow-up controls of MM patients, both during treatment with progressive response or with Partial or Complete Response once treatment has concluded, it is not infrequently to detect the reappearance or minimal increases of the monoclonal band, a circumstance that constitutes an initial relapse without direct clinical significance, which we will call Early Biological Progression (EBP). The analysis of the effect on the prognosis of EBP in patients who, due to the design of the clinical trial, maintained the treatment unchanged, compared to those patients in whom EBP coincides with the change to a new treatment, presumably without cross-resistance with those previously

administered due to the fortuitous coincidence with the design of the clinical trial, constitutes our primary objective.

a) Primary objective:

1. To determine the capacity to detect EBP and the dynamics of this status in patients included in the GEM12menos65 clinical trial. To describe the evolution of patients who developed it after transplantation, considering that in this part of the clinical trial no alternative therapeutic regimens were included.
2. To analyze the clinical result of a therapeutic change during EBP in terms of response, progression-free survival and overall survival.

b) Secondary objectives:

- 1- To analyze the kinetics of relapse from the appearance or progression of MRD, positivization of immunofixation or increase in monoclonal protein.
- 2- To evaluate the importance of achieving negative MRD and the phase of treatment when it is achieved.
- 3- To evaluate the early mortality associated with relapse.

Material and methods

The 458 patients were enrolled in GEM12Menos65 and GEM14MAIN clinical trials.

The detection of EBP used the following criteria according to the kinetics of:

Monoclonal protein:

- Increase in serum monoclonal protein ≤ 0.5 g/dL, or ≤ 200 mg in 24-h urine

- Immunofixation positivity
- In patients without measurable serum/urine paraprotein levels, increase in the difference between affected and unaffected free light chain (FLC) levels of less than <10 mg/dL.

A patient who met these criteria once, in the case of being rescued and presenting EBP again, was not included in the analysis again.

Measurable residual disease (MRD), only in patients with VGPR or higher

- Unfavorable MRD evolution: ≥ 1 log increase or loss of negative MRD status.
- “Static MRD” patients without increase in positive MRD status.

Early therapeutic change to autologous transplantation was defined when patients were undergoing it in EBP.

A subanalysis will be performed of the prognostic impact of the treatment stage in which negative MRD is achieved: induction, transplantation, consolidation or maintenance.

Results

104 patients meet the criteria for Monoclonal Protein based EBP. 64 will suffer EBP before autologous transplant. Of these, 10 present abrupt progression and, because they meet the criteria for progressive disease (PD), they leave the trial before transplant. However, 54 patients will undergo autologous transplant on EBP. 4 will progress after transplant, but 50 will be “rescued”. The rescued patients have the same prognosis as the rest of the patients in terms OS and PFS.

40 patients suffered PBP after transplantation, these patients had a reduced PFS with a HR (95% CI) of progressing of 6.46 (4.43-9.04) Log-rank test $p < 0.001$ and had a

compromised OS with a HR (95% CI) of dying of 5.37 (3.45-8.36) Log-rank test $p < 0.001$ compared to those who did not present PBP after transplant.

Regarding MRD-based studies with a median follow-up of 60.81 months (36.34-78.42) from the end of maintenance, 75.5% of patients who remain MRD-negative until the end of treatment continue without progressing, this contrasts with the 54.5% of patients with “static MRD”, 23.5% of those who become negative but lose the MRD-negative status and 0% of those with an increase of more than one logarithm.

The treatment phase (induction, transplant, consolidation or maintenance) at which the MRD-negative status is achieved is irrelevant, with PFS and OS values without statistically significant differences.

Patients with PD have a very high mortality rate, with 47.8% (98) of the 205 patients who have presented PD dying due to related to progression causes. 46.9% (46) of patients die within the first year after progression. The median time to death from PD is 12.55 months (0-63.2).

Discussion

All studies currently evaluating early relapse treatment show benefits in terms of PFS and OS. These studies are complemented by most clinical trials, that have led to the approval of multiple drugs for relapsed myeloma, where patients with only biological progression (BP) can be included.

Regarding MRD, multiple studies support the good prognosis of maintaining a negative MRD status, but for the first time a study has been conducted aimed at early therapeutic failure based on MRD.

Conclusion

For all these reasons, we conclude that the IMGW progression criteria should be revised, including a new category called “Early Biological Progression” with the inclusion criteria of our study. This should modify the current criteria for starting salvage treatment.

1- Introducción

a) El mieloma múltiple una enfermedad potencialmente curable

El mieloma múltiple (MM), una neoplasia de la célula plasmática, es el segundo cáncer hematológico más frecuente con 3-5 casos nuevos por 100.000 habitantes/año(1). En España, aproximadamente 16.000 pacientes vivos padecen la enfermedad con una tasa de mortalidad anual aproximada del 12.5% (2.000 pacientes)(1). Aunque se han descrito incluso casos de MM en niños(2), el MM predomina en la sexta y séptima décadas de la vida, situándose la mediana de edad al diagnóstico en 69 años. En el siguiente diagrama adaptado del *National Cancer Institute* (NCI) americano se describe la distribución de las edades al diagnóstico(3):

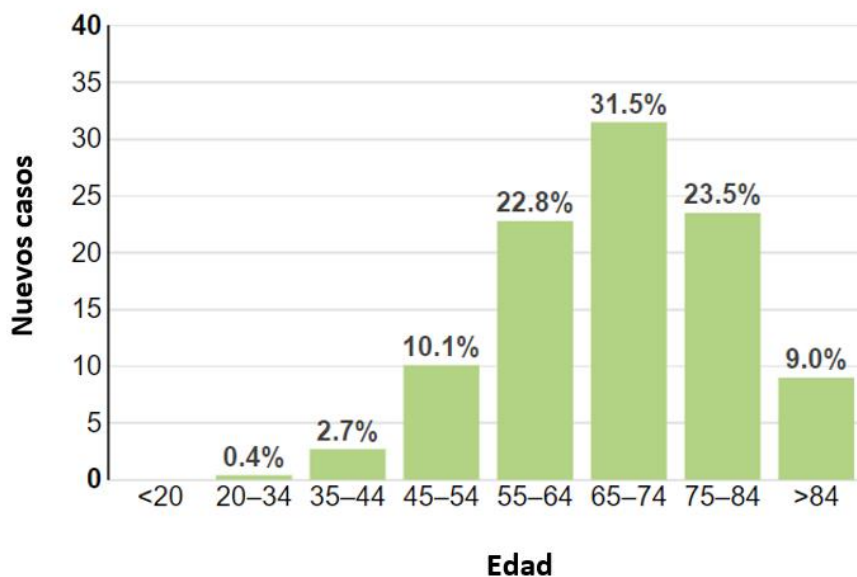


Figura 1 Distribución de la edad de los pacientes diagnosticados de MM

Según los datos de 2023 obtenidos en nuestro centro en pacientes con MM en tratamiento activo, la tasa de MM en alcanzó el 55,38% y mayor incidencia en las sexta y séptima décadas de la vida como recogen los siguientes gráficos:

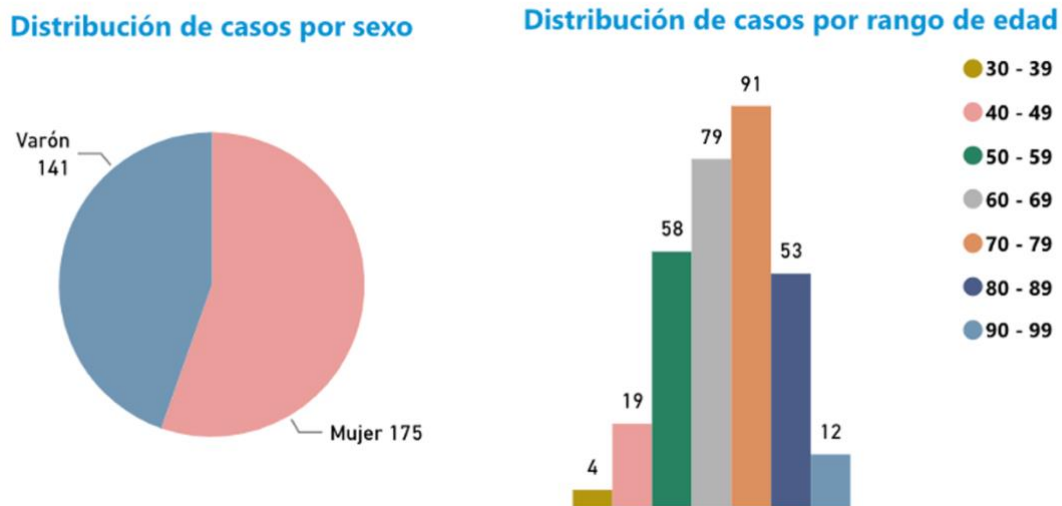


Figura 2 Distribución de la edad y sexo de los pacientes diagnosticados de MM en el Hospital 12 de Octubre

En nuestro país, el gasto farmacéutico en 2021 ascendió a 1000 millones de euros (1) con una perspectiva de constante aumento debido al desarrollo de nuevas terapias muy eficaces que vienen contribuyendo decisivamente en las mejoras de la esperanza de vida de los pacientes.

El MM, que habitualmente debuta con importantes síntomas y una tasa de diagnóstico precoz en fases asintomáticas inferior al 10%, es una enfermedad devastadora cuya mortalidad en el primer año de la enfermedad puede llegar al 9%(4).

La clínica característica del MM, representada por el acrónimo en inglés “CRAB” [*Calcium* (hipercalcemia), *Renal* (insuficiencia renal), *Anemia*, *Bone* (lesiones osteolíticas)] se asocia con comorbilidad severa en el largo plazo. Las infecciones son el origen del 45% de la mortalidad, debido tanto a la inmunosupresión asociada al tratamiento como a la inmunoparesia intrínseca a la enfermedad(5).

Con la aprobación del bortezomib(6) y de la talidomida(7) el uso de la poliquimioterapia se abandona progresivamente introduciendo tratamientos más efectivos y con menor toxicidad (8). El tratamiento actual se ajusta según las condiciones biológicas relacionadas en la mayoría de los casos por la edad, circunstancia que define si el paciente es o no candidato a trasplante autólogo. En pacientes candidatos a trasplante la secuencia terapéutica más utilizada consiste en la combinación de un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y esteroides(9), seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos acondicionado con dosis mielotóxicas de melfalán o busulfán-melfalan más una terapia de consolidación utilizando los mismos fármacos que se administraron en la inducción y un posterior tratamiento de mantenimiento con inmunomoduladores +/- dexametasona(10). Aunque regímenes terapéuticos que no incluyen anticuerpos monoclonales pueden también obtener resultados de gran calidad combinando bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) a dosis reforzadas e incrementando el número de ciclos de inducción y de consolidación tras el trasplante seguidos de mantenimiento. Modelos como el desarrollado en el ensayo clínico GEM12menos 65 han logrado supervivencias libres de progresión (SLP) de 80.8 meses con el 73% de los enfermos vivos a los 7 años, resultados inéditos en el MM y que en algunos casos quizás puedan estar relacionados con la curación(11). Los pacientes incluidos en dicho ensayo clínico (que se complementó con el tratamiento de mantenimiento del ensayo clínico GEM14MAIN) constituyen la población de pacientes analizadas en el presente estudio.

En pacientes considerados no candidatos a trasplante, el tratamiento se basa en regímenes de menor intensidad, en cuya composición las comorbilidades del paciente cobran especial importancia. Los esquemas más recientes, habitualmente la combinación de lenalidomida, esteroides con bortezomib +/- daratumumab, han obtenido mejoras muy relevante en el pronóstico de estos pacientes. (12)(13)

Los avances en el en el tratamiento del MM destacan respecto a la evolución del tratamiento de otras enfermedades neoplásicas. Más allá de los tratamientos de primera línea, gracias al desarrollo explosivo de tratamientos de rescate con nuevos inmunomoduladores(14), nuevos inhibidores del proteasoma(15), nuevos anticuerpos monoclonales(16), anticuerpos conjugados(17), anticuerpos biespecíficos(18), inhibidores de punto de control(19), pequeñas moléculas(20) o los avances en la terapia celular(21). La investigación clínica, fundamentalmente cooperativa de grupos de trabajo nacionales e internacionales como es el caso del GEM (Grupo Español de Mieloma), desarrolla tratamientos cada vez más eficaces que progresivamente se irán incorporando al manejo cotidiano de la enfermedad(22).

Con todo, actualmente los pacientes deben someterse a un tratamiento, o al menos un control hospitalario, continuo. Esta circunstancia que implica una merma en su calidad de vida (23) lógicamente se incrementa en las sucesivas recaídas cada vez más agresivas que en la mayoría de los casos implican un riesgo vital.

b) Una reflexión sobre los criterios actuales de progresión

En el MM los criterios de respuesta, progresión y recaída establecidos en 1998 por Blade et al.(24), incluyendo por primera vez el concepto de respuesta completa (RC) constituye

la primera clasificación creada para la armonización de los resultados de los ensayos clínicos que alcanzó el reconocimiento casi unánime de la comunidad clínica centrada en la investigación del MM. La clasificación fue revisada en 2006 por el Grupo Internacional de Mieloma, en inglés *International Myeloma Working Group* (25) (IMWG), manteniendo prácticamente intactas las categorías anteriores y añadiendo la de Recidiva Clínica y destacando la importancia de esta nueva categoría porque *“pueden pasar meses o años hasta la aparición de síntomas”* justificando así la abstención terapéutica con datos incipientes de progresión o recidiva ya que *“que tratar a los pacientes antes de la progresión clínica solo conduciría a una toxicidad innecesaria”*.

En el año 2011(26) una nueva revisión de estos criterios por el IMWG equiparó las condiciones para definir progresión desde RC con las de muy buena respuesta parcial (MBRP) o respuesta parcial (RP). La última revisión IMWG, publicada en 2016(27), añade nuevas categorías: recaída desde RC y recaída desde enfermedad medible residual (EMR) negativa por citometría de flujo o por técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS acrónimo del inglés *Next Generation Sequencing*), aunque su utilidad se limita al cálculo de la SLP.

Así pues, desde 2006 la diferenciación entre Recaída Clínica y Enfermedad Progresiva permanece intacta. A pesar de que estas clasificaciones se establecieron para normalizar criterios de eficacia aplicables a ensayos clínicos, su uso ha sobrepasado esta limitación y los criterios IMWG son ampliamente utilizados para establecer recomendaciones de tratamiento en la práctica clínica habitual.

Criterios IMWG de respuesta vigentes de 2016 (27)(28):

Respuesta completa (RC)
Se requieren estas 3 condiciones: <ul style="list-style-type: none">• Ausencia de CM en suero y orina, comprobada por IF.• Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea.• Desaparición de plasmocitomas de partes blandas (si existen al diagnóstico). <i>Si enfermedad sólo medible por CLL: cociente CLL normal.</i>
Respuesta completa estricta (RCs)
Remisión Completa y: <ul style="list-style-type: none">• Cociente CLL normal junto con <ul style="list-style-type: none">• Ausencia de células clonales en médula ósea por IHQ (inmunohistoquímica).
Muy buena respuesta parcial (MBRP)
CM sérico o urinario detectable por IF, pero no en electroforesis o <ul style="list-style-type: none">• Reducción mayor o igual del 90% en el CM sérico, y• CM urinario < 100mg/24h. En pacientes cuya enfermedad es medible sólo por CLL: disminución $\geq 90\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal.
Respuesta parcial
Reducción $\geq 50\%$ -<90% del CM sérico. y <ul style="list-style-type: none">• Reducción $\geq 90\%$ del CM urinario o <200 mg/24h.• En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal.• Disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas $\geq 50\%$ (si aplicable) Si el CM (s/o) y las CLL no son medibles, se requerirá una disminución $\geq 50\%$ de las células plasmáticas, suponiendo que el porcentaje basal de CP es $\geq 30\%$.
Respuesta mínima (RM)
Reducción $\geq 25\%$ y $\leq 49\%$ del CM en suero y reducción entre el 50%-89% del CM en orina de 24 horas. <ul style="list-style-type: none">• Disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas entre el 25-49% (si aplicable).
Enfermedad estable (EE)
Todos los enfermos que no cumplen criterios de RC, MBRP, RP, RM o enfermedad progresiva (EP).

Criterios de respuesta adicionales añadidos en 2016 del IMWG(27)(28):

EMR negativa por INMUNOFENOTIPO (" <i>Flow MRD-negative</i> ")
Ausencia de células plasmáticas en médula ósea clonales fenotípicamente aberrantes usando criterios EuroFlow o método equivalente validado para la detección de una EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} .
EMR negativa MOLECULAR (" <i>Sequencing MRD-negative</i> ")
Ausencia de células plasmáticas en médula ósea clonales por NGS. La definición de clonalidad requiere 2 lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado para la detección de una EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} .
Prueba de Imagen y EMR-negativas (" <i>Imaging Plus MRD-negative</i> ")
EMR-negativa (por NGS y/o Flow) + desaparición de cualquier área de captación PET/TAC respecto al diagnóstico o descenso de la captación SUV respecto al mediastino o al tejido de partes blandas adyacente.
EMR-negativa mantenida (" <i>Sustained MRD-negative</i> ")
Criterios imagen más EMR-negativa confirmados con al menos un año de diferencia. Las revaluaciones consecutivas deben especificar la duración de la negatividad (p.ej. EMR negativa a los 5 años). <ul style="list-style-type: none">• Estos estudios (MO y PET-TAC) se deberán repetir cada año para confirmar la duración de esta respuesta (Nuevo Criterio de respuesta IMWG: "<i>Sustained MRD-negative</i>").

Criterios de enfermedad progresiva (EP) vigentes de 2016 del IMWG(27)(28):

Aumento del 25% desde el valor de respuesta más bajo confirmado en uno de los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none">• Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl)• Componente monoclonal en suero ≥ 1 g/dL, si el componente M más bajo fue ≥ 5 g/dL• Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg en orina de 24 horas)• Para los pacientes con enfermedad no medible en suero y orina por componente monoclonal: incremento de $>25\%$ de la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero (el incremento absoluto debe ser >10 mg/L)• Para los pacientes con enfermedad no medible en suero y orina por componente monoclonal ni por CLL: Incremento de $>25\%$ de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $> 10\%$)• Aparición de una(s) lesión(es) nueva(s), aumento $\geq 50\%$ desde el nadir en SPD de >1 lesión, o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión anterior >1 cm en el eje corto;• $\geq 50\%$ de aumento en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si esta es la única medida de la enfermedad.

Las mediciones del plasmocitoma deben tomarse de la porción de TC de la PET/TC, o resonancias magnéticas, o tomografías computarizadas. Para los pacientes con afectación cutánea únicamente, las lesiones cutáneas deben medirse con una regla. La medición del tamaño del tumor será determinada por el SPD (SPD=suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medidas).

Criterios IMWG de Recaída Clínica, requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órganos diana (características CRAB) relacionados con el trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas subyacente.
- Desarrollo de nuevos plasmocitomas de partes blandas o lesiones óseas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión).
- Aumento del tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento se define como un incremento del 50% (y ≥ 1 cm) medido en serie por el SPD de la lesión medible.
- Hipercalcemia (>11 mg/dL);
- Disminución de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl no relacionada con la terapia u otras afecciones no relacionadas con el mieloma.
- Aumento de la creatinina sérica de 2 mg/dl o más desde el inicio de la terapia y atribuible a mieloma.
- Hiperviscosidad relacionada con la paraproteína sérica.

La Recaída clínica desde RC requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Aparición de la paraproteína en inmunofijación o electroforesis.
- Aumento a más de un 5% de células plasmáticas en médula ósea.
- Aparición de cualquier otro dato de progresión.

Recaída desde EMR negativa, requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Evidencia de células plasmáticas clonales por NGS o IMF de nueva generación o imagen compatible con recurrencia de la enfermedad.
- Aparición de la paraproteína en inmunofijación o electroforesis.
- Aumento a más de un 5% de células plasmáticas en médula ósea.
- Aparición de cualquier otro dato de progresión.

c) Justificación del tratamiento precoz en el mieloma múltiple

La afectación sistémica que produce una enfermedad neoplásica como el MM es relevante(4). El MM, además, es una enfermedad prevalente en la población mayor de 60 años, en la que sus efectos pueden ser críticos e irreversibles. Tras el abandono de los tóxicos regímenes basados en poliquimioterapia(29) los efectos adversos del tratamiento han disminuido de forma notable, por tanto, esperar a la enfermedad clínica podría mermar las posibilidades de curación ocasionando incluso complicaciones irresolubles.

Actualmente, el tratamiento temprano ha sido explorado exclusivamente en pacientes con MM indolente de intermedio y alto riesgo. En estos pacientes el ensayo clínico Quiredex (30) demostró que el tratamiento con lenalidomida y dexametasona (Rd) obtuvo beneficios significativos en SLP y supervivencia global (SG). Estos resultados fueron confirmados en un ensayo clínico aleatorizado E3A06 publicado por Lonial S et al.(31) En este estudio, con un diseño similar al estudio GEM, que comparó el tratamiento con lenalidomida contra observación, 3 años después solo el 9% de los pacientes en la rama experimental desarrollaron MM sintomático, con una tasa de mortalidad igualmente inferior a la de los pacientes sin tratamiento de mantenimiento.

Tras una mediana de seguimiento de 65.8 meses, en el ensayo clínico GEM-CESAR (32), que incluyó 90 pacientes con MM indolente de alto riesgo (de ellos 31 de ultra alto riesgo) y tratamiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, seguido de consolidación con trasplante autólogo y mantenimiento con lenalidomida, el 94% de los enfermos permanecían vivos y sin progresión a MM sintomático. En este mismo contexto de MM indolente y tratamiento precoz, el ensayo DETER-SMM del *Cancer Research Group* (ClinicalTrials.gov: NCT03937635), aún sin resultados, explora la eficacia de terapias intensivas comparando daratumumab, lenalidomida, y dexametasona contra lenalidomida más dexametasona.

Considerando estos datos, algunas guías terapéuticas ya recomiendan el inicio de tratamiento en pacientes seleccionados con MM indolente de alto riesgo(33).

Sin embargo, en el MM en recaída, la posición de consenso del IMGW mantiene los criterios ya publicados en 2006(34), esto es, que en caso de recaída o progresión, el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente cumpla criterios de recaída clínica asociada al menos a un síntoma CRAB y, aunque los criterios IMWG admiten el tratamiento en recaídas biológicas asintomáticas, también establecen, que solo deben ser tratados pacientes con un tiempo de duplicación del CM igual o inferior a 2 meses, exigiendo además un aumento absoluto del CM sérico ≥ 1 g/dL o, del CM urinario ≥ 500 mg/día, el aumento de las CLL séricas involucradas ≥ 200 mg/L, además de un cociente anormal de las mismas. Por lo tanto, la recomendación IMWG vigente indica que los pacientes en progresión biológica (PB) sin los criterios mencionados deben continuar en observación y en abstención terapéutica(35).

Aunque las posiciones de los tratamientos de rescate ante la recaída o progresión clínica respecto a la recaída biológica no han cambiado formalmente, otras recomendaciones de consenso como la *European Perspective on MM* justifican el inicio del tratamiento, incluso en la etapa de recaída y PB en pacientes con enfermedad agresiva al diagnóstico o en recidivas biológicas precoces en casos de respuesta subóptima a la línea de tratamiento anterior o riesgo inminente de disfunción orgánica como insuficiencia renal inducida por cadenas ligeras, lesiones óseas agresivas o citogenética desfavorable [t(4;14) o del17p]. (36)

En cualquier caso, todas las recomendaciones de las guías terapéuticas en vigor enfatizan que los pacientes con MM en recidiva o PB, salvando las excepciones comentadas en los párrafos anteriores, deben ser objeto, exclusivamente, de una estrecha observación.

Resulta llamativo que, en contraste con las recomendaciones internacionales de consenso, el estatus de progresión-recaída IMWG definido como “*Enfermedad Progresiva con Enfermedad Medible*”, que incluye pacientes tanto en progresión biológica como clínica, haya sido aceptado por las agencias reguladoras como criterio suficiente para iniciar el tratamiento de rescate y de hecho constituya un criterio de inclusión en los ensayos clínicos diseñados para valorar tratamientos de rescate en MM en progresión o recaída. Este criterio, ampliamente utilizado e incluido en los ensayos fase III, permite el tratamiento de pacientes con MM en progresión/recaída en estatus de PB (37)(38)(39)(40)(41). Su vigencia ha permitido uno de los escasos estudios disponible sobre tratamiento precoz durante la PB (42), un subanálisis del ensayo clínico

fase II Endeavor”, que compara la evolución de los pacientes que entraron al ensayo en recaída bioquímica con los que iniciaron el estudio en recaída clínica, demostrando que aquellos pacientes incluidos antes de la progresión clínica llegan a duplicar los periodos de SLP y SG a pesar de recibir el mismo tratamiento.

d) La trascendencia en los avances en la capacidad de detectar enfermedad medible residual (EMR).

Los avances técnicos, no solo en citometría de flujo, que incrementan hasta 10^{-6} la sensibilidad en la detección de células plasmáticas tumorales, condicionan un cambio de paradigma en el manejo del MM y en otras enfermedades hematológicas.(43)

Alcanzar un estatus EMR negativo constituye un factor pronóstico determinante, y por tanto un objetivo terapéutico prioritario en la valoración de los resultados del tratamiento en el MM que incluso desplaza a los criterios convencionales de respuesta(44)(45)(46)(47), basados en la evolución de la paraproteína, la citología o la histología de la MO, criterios estos últimos ahora relegados al control general de la evolución clínica en pacientes con MM bajo tratamiento. Ya los criterios de respuesta IMGW de 2016 incluyen la EMR indicando su evaluación ante una respuesta completa o superior con un método con sensibilidad de 10^{-5} (35).

Actualmente, el IMWG recomienda bien el empleo de la citometría de flujo de nueva generación (NGF) desarrollada por el grupo EuroFlow o alternativamente la secuenciación de nueva generación (NGS) empleando la estrategia de ClonoSEQ para la detección de EMR.

La citometría de flujo es definida como un método de laboratorio para determinar el número de células, el porcentaje de células vivas y ciertas características de las células, como el tamaño y la forma en una muestra de sangre, médula ósea u otro tejido.(48)

También puede ser utilizada para identificar marcadores celulares, como p.ej.: antígenos en la superficie celular o intracitoplasmáticos. En esta técnica las células se marcan con anticuerpos dirigidos a los receptores/proteínas de interés conjugados a fluorocromos y se suspenden en un fluido para posteriormente ser expuestas, una a una, a un haz de laser. El paso de cada célula por el haz láser provoca la dispersión de la luz, así como la excitación y emisión de fluorescencia desde los fluorocromos. Tanto la luz dispersada como la fluorescencia emitida son recogidas por sensores específicos. Hoy la citometría de flujo es imprescindible tanto en investigación básica como en el diagnóstico y la evaluación de los resultados del tratamiento en el caso de muchas enfermedades neoplásicas, y específicamente en el MM.

Los criterios de estandarización necesarios para definir la citometría de flujo de nueva generación o NGF (acrónimo del inglés *Next Generation Flow Cytometry*), publicados en 2017(49), permitieron el cambio de los habituales de 4-6 colores y una sensibilidad de 10^{-4} o la utilización de 8 colores (sensibilidad 10^{-5}) a un nuevo estándar que permite dinteles de sensibilidad entre 10^{-6} y 10^7 . Para alcanzar dicho objetivo fue imprescindible la estandarización en los métodos de trabajo no armonizados en los procedimientos iniciales y el uso de citómetros de 8 colores. El nuevo estándar incluye un panel de 12 anticuerpos contra determinados clúster de diferenciación (*CD38, CD138, CD45, CD19, CD27, CD28, CD56, CD81, CD117, Cylgκ, Cylgλ and β2-microglobulin*), complementada por la herramienta informática EuroFlow(50) y la sistematización de los métodos de eliminación de artefactos, como los eritrocitos, mediante lisis osmótica mediante *Bulk-*

lysis, un método patentado (51). La NGF, en 110 estudios de médula ósea de pacientes con MM en RC o MBRP demostró mayor sensibilidad que las técnicas de citometría anteriores citometría, logrando identificar EMR positiva en el 25% de los pacientes previamente clasificados como EMR negativos, dato complementado por la constatación de que los pacientes EMR negativos mediante NGF mostraban una SLP significativamente más prolongada respecto a los pacientes EMR negativos clasificados por citometría. Finalmente, la NGF ha sido validada para el estudio de la EMR en pacientes con MM en múltiples estudios desarrollados en pacientes incluidos en programas de evaluación de la práctica clínica real. (52)

La NGS es el método alternativo a la NGF para el seguimiento de la EMR. La NGS es capaz de detectar células tumorales con una sensibilidad de 10^{-5} a 10^{-6} . Esta técnica se basa en la evaluación molecular de reordenamientos de genes de inmunoglobulinas, principalmente en la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3), una secuencia de 30 a 70 nucleótidos en la intersección de los segmentos VDJ del gen de las inmunoglobulinas (53). Debido al fenómeno de recombinación de dicha región genética, deleciones e inserciones junto a la hipermutación somática, cada clon linfoide tiene una “firma identitaria” que permite su seguimiento amplificando de forma masiva la región. Existen dos plataformas de análisis, la más empleada, *LymphoSIGHT platform* (Sequentia Inc., San Francisco, CA, USA), ha sido validada en múltiples estudios como el IFM2009 (54) o el ensayo MAIA (12). También la plataforma *LymphoTrack-MiSeq* adecuadamente validada es utilizada con el mismo propósito. (55)(56).

En cualquier caso ambos métodos requieren muestras de médula ósea de alta calidad (57). Con técnicas actuales que permiten la selección positiva de células CD138+,

mediante bolas magnéticas conjugadas a anticuerpos o a biotina y anticuerpos biotinilados previo al análisis por NGF, se han conseguido incluso sensibilidades 10^{-7} y 10^{-8} (58)(59).

Ambas técnicas, que probablemente sean complementarias, presentan ventajas e inconvenientes:

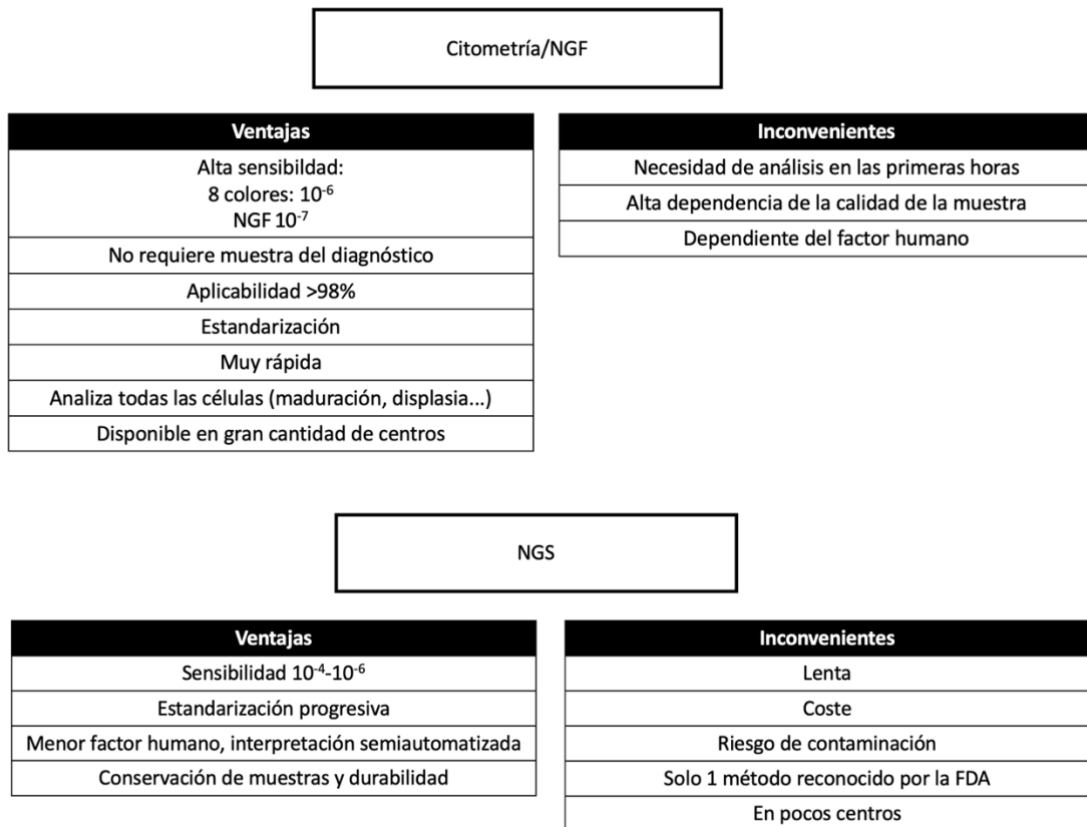


Figura 3. Ventajas e inconvenientes de la NFG vs NGS

En todo caso, la concordancia entre ambos métodos es muy elevada como se objetivó en los ensayos clínicos CASSIOPEA (83,5%)(60) y FORTE (83%)(61). En el GEM12menos65, las discordancias afectaron a 15 pacientes de 106 analizados (62).

Consolidadas las mejoras en la estandarización de las técnicas de monitorización para EMR, la obtención invasiva de las muestras mediante aspirado de médula ósea constituye uno de los principales inconvenientes en la práctica clínica diaria. Es por ello

por lo que emergen nuevos métodos no invasivos de detección de EMR como la espectrometría de masas, un método 100 veces más sensible que la inmunofijación, con límites de detección desde 0,05 a 0,00001 g/dL(63), teniendo en cuenta que la sensibilidad de la electroforesis es de 0,1 g/dL y la IF logra aproximadamente 0,01 g/dL(64). La espectrometría de masas identifica la paraproteína según su masa y carga eléctrica (ensayo de cadenas ligeras intactas) o bien mediante la secuencia de aminoácidos (ensayo clonotípico de péptidos), pudiendo diferenciarla del resto de inmunoglobulinas. Por ello destaca sobre la IF en la diferenciación de la paraproteína de las bandas oligoclonales o de los anticuerpos monoclonales utilizados como tratamiento(65). En pacientes del GEM12MENOS65, los estudios por espectrometría de masas tras el trasplante o la consolidación, -momentos en los que emergen las bandas oligoclonales-, demostró, respecto a la IF, su mayor capacidad para identificar pacientes en riesgo de recaída (66).

La detección de células tumorales circulantes (CTCs) por NGF, que se encuentra en fases muy avanzadas, logra un valor predictivo que incluso puede llegar a supera al de la EMR en médula ósea, con una obvia reducción en la agresividad respecto a las técnicas que precisan un aspirado de médula ósea. Probablemente, en un futuro próximo, estas características harán de la NGF en sangre periférica la técnica de referencia en el seguimiento de la eficacia terapéutica en el MM (67) sustituyendo a las exploraciones en médula ósea, mejorando también su utilidad como demuestra su valor en la identificación de pacientes con mieloma indolente de alto riesgo de progresión a enfermedad sintomática(68).

Igualmente, en el MM comienzan a ser exploradas las posibilidades de la biopsia líquida, basada en la detección de ADN libre tumoral circulante (69). Aunque la técnica posee la ventaja de proporcionar una imagen dinámica de la genética tumoral a lo largo de la enfermedad, hoy por sus resultados no son comparables a los métodos de elección ya mencionados (70). Con todo, los nuevo métodos o su uso combinado con los actuales alcanzan sensibilidades muy elevadas para la evaluación de la EMR en el MM lo que asegura el futuro de estas técnica en el MM (71).

En el contexto actual de nuevos y más eficaces tratamientos para el MM con respuestas de larga duración y consolidado el significado clínico de obtener EMR negativa en la enfermedad, muy recientemente la FDA ha reconocido la EMR negativa como objetivo primario válido para los ensayos clínicos en MM (72) lo que permitirá acortar los tiempos para el desarrollo de ensayos clínicos agilizando la aprobación de nuevos fármacos.

e) Justificación de nuestro estudio: En el MM la detección precoz de la recaída clínica mejora los resultados de los tratamientos de rescate y evita la agresividad de la recaída clínica

En general, en el MM, las recaídas clínicas se asocian a formas más agresivas que al diagnóstico. También los tratamientos de segunda y sucesivas líneas acentúan su toxicidad en un contexto en el que la también la proporción de pacientes con disfunción orgánica y peor estado funcional es mayor, afectando negativamente a la tolerancia y resultados del tratamiento planeado. En primera línea el 23% de los enfermos no completa el tratamiento, en contraste con el 40% de abandonos en 3ª línea debido a la mayor toxicidad. Con cada recaída se reduce tanto la profundidad como la duración de

las respuestas aumentando también progresivamente los periodos de hospitalización(4).

Un reciente metaanálisis en 10.245 pacientes en recaída clínica demuestra que los tratamientos de rescate solo logran mantener, sin mejorarla, la calidad de vida que el paciente presenta al inicio de la recaída (73).

Es evidente que en el MM serían bienvenidos estudios para mejorar la detección precoz del fracaso terapéutico y en lo posible las recaídas clínicas que frecuentemente se asocian con riesgo vital y merma la calidad de vida de los enfermos de MM, permitiendo así tratamientos enfocados al rescate precoz en PB, cuando la carga tumoral de la enfermedad es baja, por cierto en contra de las recomendaciones IMWG actuales de “esperar a la recaída clínica” manteniendo únicamente la observación puesto que “no se han demostrado mejorías en la supervivencia” (74).

Transgrediendo los criterios IMWG, sin embargo, ciertos ensayos clínicos pivótales para pacientes en recaída han permitido la inclusión de enfermos en progresiones subclínicas y con menor carga tumoral sesgando favorablemente los resultados de ciertos ensayos clínicos de registro al permitir tratamientos similares para enfermos con menor carga tumoral y mejor pronóstico(74). En todo caso, los resultados de estos ensayos clínicos en pacientes con MM demuestran el efecto favorable de iniciar los tratamientos de rescate en un contexto clínico de recidivas o progresiones subclínicas, es decir, de baja carga tumoral.

La evolución del tratamiento en el MM, hoy con un amplio abanico de fármacos aprobados, no ha ido de la mano de cambios en las recomendaciones para el inicio de los tratamientos de rescate. Por eso consideramos necesaria la exploración del beneficio clínico obtenido al rescatar pacientes en fallo terapéutico precoz con mínimos

incrementos en la banda monoclonal en recidiva incipiente o ante la pérdida de la EMR negativa mantenida.

En esta nueva línea, pretendemos revisar los datos de los ensayos clínicos secuenciales del Grupo Español de Mieloma (GEM) GEM12Menos65 y GEM14MAIN. El diseño de estos estudios permite explorar nuestra hipótesis acerca del beneficio del tratamiento de rescate ante datos subclínicos de progresión en condiciones de muy baja carga tumoral.

f) Pronóstico de los enfermos multirrefractarios y no tan refractarios.

Debido a la evolución de los tratamientos en primera línea, en la actualidad basado en cuatro fármacos (Dara-VRd) y un trasplante autólogo(75), el pronóstico de los enfermos en primera recaída se ha ensombrecido como un reflejo un reciente estudio (76), según el cual, solo el 26,3% de los pacientes que recaen en los primeros 18 meses tras el inicio del tratamiento responden a la siguiente línea con una mediana de SLP de 2,5 meses (IC del 95%: 1,5 a 3,4) y 7,1 meses de supervivencia de (IC 95%: 4,9–9,3). Con cierta mejoría, el pronóstico de los pacientes que recaen tras 18 meses del inicio del tratamiento de primera línea con los cuatro fármacos citados tampoco es brillante, con SLP de 7,0 meses (IC 95 %: 3,6–10,5) tras el inicio de la segunda línea. A pesar de que en este análisis el 22% de los pacientes recibió las nuevas terapias de redirección de células T. La principal causa de mortalidad en toda la serie fue la progresión.(76)

En el caso de pacientes en posteriores líneas de tratamiento, el pronóstico de los pacientes con MM refractario es aún peor como describe el estudio LocoMMotion (77). Este análisis en 248 pacientes con MM refractario a 3 o más líneas previas o refractariedad a un inhibidor del proteasoma y a un inmunomodulador, refleja la

práctica clínica en vida real en la época previa a la aprobación de los anticuerpos biespecíficos y de las terapias CAR-T. La mediana de la SLP en estos pacientes es de 4,6 meses (95% CI, 3,9 – 5,6) con 13,8 meses de SG (95% CI 10,8-17). Cabe destacar, que el 39% de los pacientes no recibió más tratamientos y que la causa más frecuente de muerte, también en este estudio, fue la progresión.

Es importante mantener la atención en un parámetro emergente: el alto riesgo funcional. Un concepto que carece de una estandarización plena, tampoco aceptado por el IMGW, que tiende a ser definido como el que afecta a pacientes que recaen en los 18 primeros meses tras el inicio del tratamiento de primera línea o 12 meses tras el trasplante autólogo como se indica en el análisis de Rahul Banerjee et al. (78). Estos pacientes muestran tasas de SG entre 15 y 45 meses tras el diagnóstico, valores notablemente inferiores a los pacientes no categorizado con estos criterios.

Desde nuestro punto de vista, son necesarios tanto análisis que permitan la identificación precoz de estos pacientes como el diseño de tratamientos dirigidos a mitigar su mal pronóstico.

g) Ensayos clínicos GEM12Menos 65 y GEM 14 MAIN

Los ensayos clínicos concatenados GEM 12Menos65 y GEM 14MAIN son dos estudios aleatorizados para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico en los que se basa nuestro estudio.

A continuación, explicaremos de forma resumida ambos estudios, si se desea ampliar la información tienen disponible el anexo 1 que es la publicación en producción e inminente publicación del GEM12 (de la que a continuación se reproduce un fragmento con el permiso de su autor principal el Dr. Lahuerta, director de la presente tesis) o la

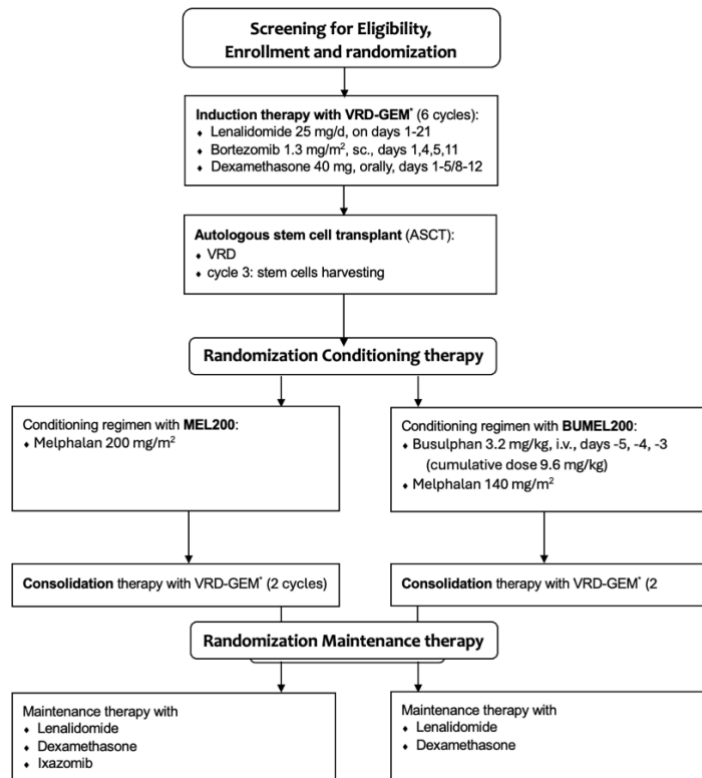
publicación del GEM14(79). En el anexo 2 encontrarán los criterios de inclusión de los estudios.

El propósito del GEM12 es discernir si tras el tratamiento de inducción estándar con Bortezomib, lenalidomida y dexametasona seguido de trasplante autólogo de células madre acondicionado con busulfán intravenoso y melfalán (BUMEL) podría conducir a una supervivencia libre de progresión (SLP) más larga que el melfalán solo (MEL200).

Para ello se realiza un ensayo clínico aleatorizado fase III para comparar los resultados a largo plazo de BUMEL frente a MEL200 en el contexto de un tratamiento VRd intensificado.

El diseño del estudio GEM12 fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de fase III para pacientes con MM elegibles para trasplante autólogo que recibieron seis ciclos de inducción VRd intensificado seguidos de trasplante acondicionado con BUMEL o MEL200 y dos ciclos de consolidación VRd similares a los de inducción. El objetivo primario fue la SLP.

Se realizaron análisis de subgrupos basados en los estadios del Sistema de Estadificación Internacional (ISS) y anomalías citogenéticas de alto riesgo. Los pacientes fueron aleatorizados con un diseño factorial 2x2 abierto y una proporción de asignación de 1:1:1:1 para garantizar un equilibrio adecuado entre la aleatorización del tratamiento GEM12 y los brazos de mantenimiento en el posterior ensayo de fase III GEM14.



Esquema 1. Diseño GEM12MENOS65.

En cuanto a los resultados, entre 2013 y 2015, se aleatorizaron 458 pacientes (BUMEL n=230, MEL200 n=228). La mediana de edad fue de 58 años, el tipo de proteína M fue más comúnmente IgG (59,6 %) y el 23,4 % presentaba un ISS III. La citogenética de alto riesgo, definida como t(4;14), t(14;16) y/o del(17p) (delección de p53), estaba presente en el 20,1 % de los pacientes. Las características basales se resumen en la siguiente tabla:

	Total (N=458)
Sexo, n (%)	
Masculino	240 (52,4)
Femenino	218 (47,6)
ECOG, n (%)	
1	195 (42,6)
2	182 (39,7)
3	62 (13,5)
4	16 (3,5)
Sin datos	3 (0,7)
Tipo de paraproteína, n (%)	
IgG	273 (59,6)
IgA	107 (23,4)
Cadenas ligeras	69 (15,1)
IgD	3 (0,7)
No secretor	6 (1,3)
ISS, n (%)	
I	179 (39,1)
II	166 (36,2)
III	107 (23,4)
Sin datos	6 (1,3)
Aclaramiento de creatinina, n (%)	
60 <mL/min	70 (15,3)
60 ≥mL/min	370 (80,8)
Sin datos	18 (3,9)
LDH aumentada, n (%)	
Si	65 (14,2)
No	376 (82,1)
Sin datos	17 (3,7)
Citogenética de alto riesgo, n (%)	92 (20,1)
t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)	

Tabla 1. Características basales de los pacientes

La tasa EMR negativa con una sensibilidad de 10^{-5} fue del 63% (67.8% para BUMEL vs. 58.3% para MEL200; odds ratio 1.51). La mediana de seguimiento fue de 101 meses y la mediana de SLP fue de 78 meses (IC del 95%, 67.5-94.5), 89 meses para BUMEL y 73.1 meses para MEL200. BUMEL mostró un beneficio para pacientes con ISS estadios 2 o 3, t(14;16), y del(1p). En el subanálisis del ISS, los estadios 2 o 3 tratados con BUMEL e ISS 1 tratados con MEL200, la mediana de SLP fue de 96.5 meses (IC del 95%, 76-NE). No se observaron problemas de seguridad significativos.

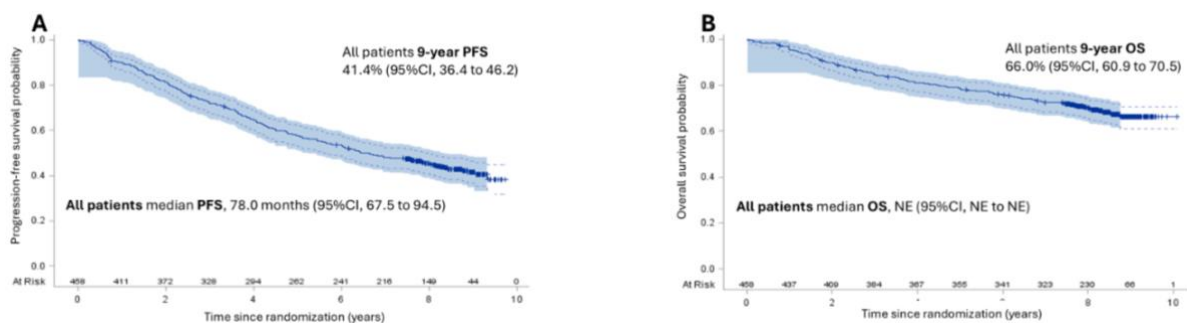


Figura 4. SLP y SG de los pacientes incluidos en el GEM12.

Y concluye con que, en pacientes con MM, después de una mediana de seguimiento de 8.4 años, este ensayo demostró una de las SLP más largas reportadas, con diferencias a favor de BUMEL en estadios ISS avanzados, y proporciona soporte para considerar el VRd intensificado con BUMEL o MEL200 más mantenimiento como un nuevo estándar.

En resumen, el estudio GEM12 demostró que el acondicionamiento con BUMEL antes del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, combinado con un tratamiento de inducción y consolidación intensivo con VRd, puede mejorar la supervivencia libre de progresión, especialmente en pacientes con enfermedad de alto riesgo.

Este estudio aporta evidencia sólida para considerar este régimen como un nuevo estándar de cuidado para los pacientes con mieloma múltiple.

El objetivo del GEM14Main es comparar si sumar ixazomib al mantenimiento con lenalidomida y dexametasona es beneficioso y si se puede guiar el fin de este basado en la EMR.

Los pacientes que finalizaron el GEM12Menos65 tuvieron la oportunidad de iniciar tratamiento de mantenimiento dentro del mismo. Consistió en un ensayo clínico

aleatorizado donde los pacientes recibían tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y dexametasona (Rd) o lenalidomida, dexametasona e ixazomib (IRd) con ciclos de 28 días. Los pacientes con EMR positiva a los dos años del mantenimiento continuaban recibiendo tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta completar 5 años de mantenimiento. Los pacientes con EMR negativa a los dos años de mantenimiento finalizaban el tratamiento.

En cuanto a sus resultados con una mediana de seguimiento de 69 meses, la SLP a los 6 años fue similar en ambos brazos, 61,3 % y del 55,6 % para y IRd respectivamente (HR, 1,136; IC del 95 %, 0,809-1,603). Después de 2 años de mantenimiento, el tratamiento se suspendió en 163 pacientes con EMR negativa, mientras que 63 pacientes con EMR positiva continuaron con Rd. La retirada del mantenimiento en pacientes con EMR negativa resultó en una baja tasa de progresión (17,2 % a los 4 años), incluso en pacientes con características de alto riesgo.

Concluyen que los resultados muestran la eficacia del mantenimiento de Rd y respaldan la seguridad de la suspensión de la terapia de mantenimiento en pacientes con EMR negativa a los 2 años del inicio del mantenimiento.

2- Hipótesis y objetivos

En el MM, en el contexto de pacientes en Remisión Completa o Superior obtenida bajo un tratamiento dado, la progresión va precedida de una recidiva biológica subclínica no siempre detectada y en un porcentaje por el momento desconocido, a la que denominamos Progresión Biológica Precoz (PBP). Evaluar la posibilidad de detectar la progresión biológica precoz en pacientes sometidos a esquemas terapéuticos asistenciales, su consecuencia en el pronóstico y la valoración de la eficacia de la intervención terapéutica en un estatus de muy baja carga tumoral constituyen los objetivos generales de nuestro estudio.

a) Objetivo primario:

1. Determinar la capacidad de detectar la PBP y la dinámica de este estatus en los enfermos incluidos en el ensayo clínico GEM12menos65. Describir la evolución de los pacientes que la desarrollaron después del trasplante, considerando que en esta parte del ensayo clínico no se incluyeron esquemas terapéuticos alternativos.
2. Analizar el resultado clínico de un cambio terapéutico durante la PBP en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

b) Objetivos secundarios:

- 1- Analizar la cinética de la recaída desde la aparición o progresión de la de EMR, positividad de la inmunofijación o el aumento del CM.
- 2- Evaluar la importancia de lograr EMR negativa y de la fase del tratamiento cuando se logra.

3- Evaluar la mortalidad precoz asociada a la recidiva.

3- Material y métodos

a) Diseño del estudio

Nuestro primer objetivo es detectar pequeñas progresiones (PBP) antes de que los pacientes cumplieran los criterios de enfermedad progresiva (EP) por los que saldrían del estudio.

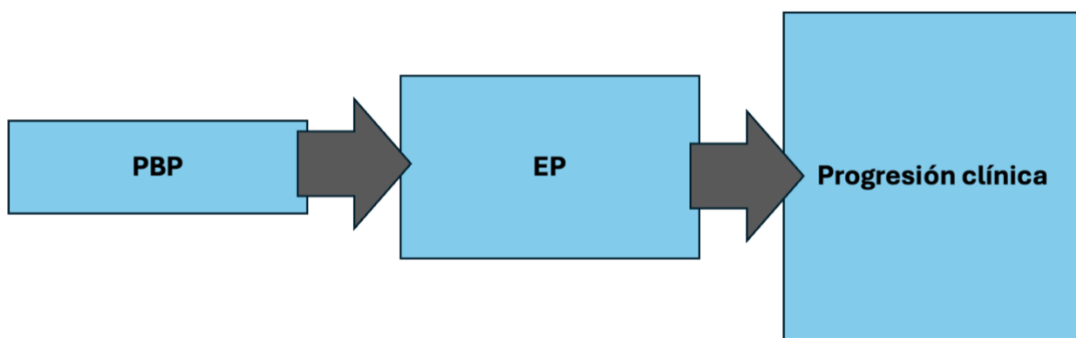


Figura 5. Evolución de la progresión. PBP (Progresión biológica precoz), EP (enfermedad progresiva)

En los estudios GEM12 y GEM14 se realizaba un estudio del CM sérico y en orina después de cada ciclo, así como en la reevaluación tras el trasplante autólogo.

Se revisará en cada paciente la evolución en todas las evaluaciones del CM patológico correspondiente a su tipo de MM en busca de cualquier aumento antes de cumplir criterios de EP.

Para la comprensión del presente estudio es importante recordar los criterios para abandonar este ensayo clínico, esto es, la EP.

Criterios de EP del protocolo del GEM12 y 14:

Incremento de $\geq 25\%$ con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros:

- Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl) y/o
- Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg en orina de 24 horas) y/o
- Incremento de $\geq 25\%$ de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$).
- Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o aumento del tamaño de los previamente existentes.
- Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero >11.5 mg/dl) que pueda ser atribuido exclusivamente al mieloma.

El diseño de este protocolo permite que pacientes en PBP que no cumplan criterios de EP puedan continuar el tratamiento establecido. Es decir, habrá pacientes que en esa circunstancia tengan un "rescate" o "cambio terapéutico precoz", en este caso con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con altas dosis de quimioterapia. Por lo que permitirá evaluar nuestro segundo objetivo primario.

Por el contrario, habrá pacientes que realicen PBP, pero no se puedan beneficiar del rescate, bien porque realizan EP antes del trasplante autólogo, bien porque la realizan posteriormente durante la consolidación o el largo mantenimiento. Estos grupos nos servirán para poder medir el impacto del rescate.

En los pacientes con PBP sin rescate podremos buscar los objetivos secundarios correspondientes a ver si somos capaces de detectar la PBP, atender a cuánto tiempo la separa de la EP y si tiene un impacto en la supervivencia de los pacientes.

En cuanto a los estudios de EMR, al precisar de aspirado de médula ósea, se realizaron de forma más limitada: para confirmar RC, antes y después del trasplante autólogo, al inicio del mantenimiento y posteriormente de forma anual. Se realizaron mediante

citometría de flujo de nueva generación (NGF) de 8 colores con capacidad de alcanzar una sensibilidad de 10^{-6} siguiendo los procedimientos estándar de EuroFlow. Las evaluaciones de la EMR se realizaron en los 3 laboratorios de referencia PETHEMA/GEM, y los datos se centralizaron para su análisis. De acuerdo con su límite de detección (es decir, 2×10^{-6}), los estados de los pacientes se consideraron negativos o positivos si los niveles de EMR eran $<2 \times 10^{-6}$ o $\geq 2 \times 10^{-6}$, respectivamente.

Al ser tan limitados antes del trasplante autólogo no hemos podido buscar una cinética ascendente de EMR pretrasplante que nos permitiese objetivar el efecto de un posible rescate.

Por ello, se utilizarán los estudios de EMR para valorar la cinética recaídas con aun menos carga tumoral que el CM. También se realizará un subanálisis del impacto que pueda tener conseguir EMR negativa en cualquiera de las etapas del estudio.

b) Muestra:

Los 458 pacientes que entraron a los ensayos clínicos concatenados GEM12Menos65 y GEM14MAIN.

Para detectar los enfermos en PBP utilizaremos los siguientes criterios atendiendo a la cinética de:

a) Componente Monoclonal (CM):

- Aumento del componente M sérico $\leq 0,5$ g/dl, o ≤ 200 mg en orina de 24h
- Positivización de la Inmunofijación negativa

- En pacientes sin niveles medibles de paraproteína en suero/orina, aumento en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre (CLL) afecta y no afecta de menos de <10 mg/dL.

Un paciente que cumpla dichos criterios una vez, en el caso de ser rescatado y volver a presentar PBP no fue incluido de nuevo en el análisis.

b) Enfermedad residual medible (EMR), sólo en pacientes con MBRP o superior

- La evolución desfavorable de la EMR, esto es, el aumento ≥ 1 log o pérdida del estatus EMR negativo.
- “EMR estancada” pacientes con EMR positiva estable pero que no logran conseguir estatus de EMR negativa.

Se definió como cambio terapéutico precoz al trasplante autólogo cuando los pacientes iban al mismo en PBP.

Se realizará un subanálisis del impacto pronóstico de la etapa del tratamiento en la que se logra EMR negativa.

c) Tamaño muestral:

La muestra son los pacientes del ensayo GEM12 que cumplan los criterios mencionados.

Para establecer la muestra del ensayo GEM12 se calculó de la siguiente manera: con el objetivo de obtener una potencia estadística mínima del 80% con un error alfa predefinido de 0,05 para la comparación de supervivencia libre de progresión en los dos grupos comparadores del GEM. Para ello se asumió un 20% de pérdida de pacientes durante el período de inducción debido a progresiones, toxicidad o muerte, 368

pacientes (184 por rama) de los 460 pacientes iniciales serán aleatorizados. Esta muestra nos permitirá obtener una potencia estadística del 80%.

Adicionalmente, se consideró que el tamaño muestral tendría la misma potencia estadística para comparar la supervivencia global y un 5% de intervalo de confianza en la estimación de la proporción de pacientes en remisión completa con EMR negativa. Datos que extrapolamos a nuestro subanálisis de este. Para lograr la estimación de la proporción de pacientes que tras sufrir recidiva experimentaron progresión. Adicionalmente, el tamaño muestral tendrá la misma potencia estadística para comparar supervivencia libre de progresión y calidad de respuesta de los pacientes que en recidiva fueron rescatados mediante trasplante autólogo contra los que no presentaron recidiva en el GEM 12 Menos 65. También esta muestra permitirá estimar la cinética de la recaída de los enfermos hasta alcanzar la progresión.

d) Análisis estadístico

Se realizarán tablas-resumen donde se mostrará el número de observaciones, la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo para las variables continuas, y el número y porcentaje por categoría cuando se trate de datos categóricos. Los datos de tiempo hasta el evento se resumirán mediante los percentiles 25, 50 (mediana) y 75 además de los intervalos de confianza del 95% de dos lados relacionados y el porcentaje de observaciones excluidas. Las pruebas de hipótesis estadística formal relativa a la superioridad de la no recidiva comparada contra la recidiva y rescate mediante el trasplante se realizarán con el nivel de significación de 0,05 de dos lados.

Las categorías de la respuesta de la enfermedad que serán usadas para los análisis de eficacia serán: PBP, RC estricta con EMR+, RC estricta con EMR-, RC, MBRP, RP, EE, recidiva y EP.

SG: duración en meses desde la fecha de inicio del tratamiento de inducción hasta la fecha de la muerte o última visita. Los pacientes que tengan una pérdida de seguimiento serán censurados en la fecha de la última visita. Este análisis consistirá en un análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

SLP: la supervivencia libre de progresión se calculará como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o la muerte. La SLP se censará como la última fecha en que se supo que el paciente no tenía progresión de la enfermedad para: 1) los pacientes cuya enfermedad no haya progresado en el momento del análisis y 2) para los pacientes que se hayan retirado de la fase de tratamiento del estudio antes de documentar la progresión (incluidos aquellos que murieran por causas no relacionadas con el MM). Los pacientes a quienes se les administre otro tratamiento contra el MM antes de objetivar la progresión o toxicidad inaceptable, su SLP será censada en el día anterior al inicio del nuevo tratamiento.

Los análisis descriptivos de eficacia consistirán en evaluar los cambios que se han producido desde la visita de selección en los siguientes valores de importancia en el mieloma hasta el final del segundo año de mantenimiento:

- Componente monoclonal en suero y/u orina. Mediante electroforesis e inmunofijación.

- Porcentaje de células plasmáticas en aspirado de médula ósea mediante morfología y citometría de flujo.
- Análisis de cadenas ligeras
- Medida de los plasmocitomas en tejidos blandos y hueso mediante estudios radiológicos

Para esclarecer el impacto de los eventos analizados en el tiempo se realizarán análisis de landmark estableciendo puntos de corte. Para la selección de los puntos de corte se ha tenido en cuenta que la N de pacientes remanente en el análisis sea valorable y que sean puntos de corte fáciles de interpretar:

- En el caso de los estudios de PBP por CM: trasplante, fin de consolidación o inicio del mantenimiento, fin de los primeros seis meses de mantenimiento, fin del primer año de mantenimiento y final del segundo año de mantenimiento.
- En el caso de los estudios de PBP por EMR: trasplante, fin de consolidación o inicio del mantenimiento, fin del primer año de mantenimiento y del segundo año de mantenimiento.

4 Resultados

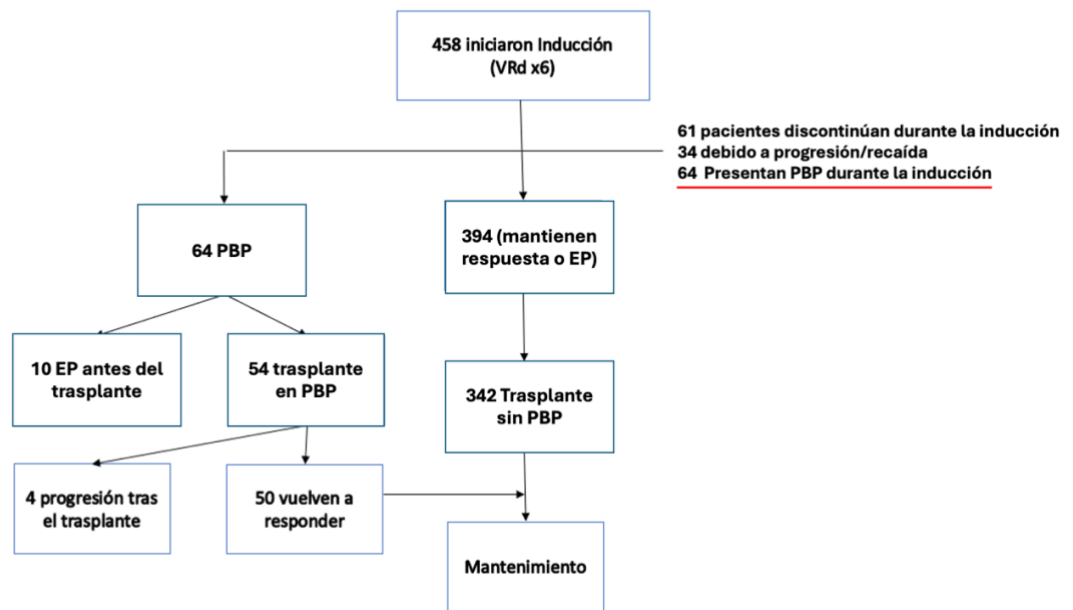
a) Evolución general de los pacientes GEM12 y GEM14

458 pacientes iniciaron el esquema de inducción. Sesenta y un pacientes (13,3%) discontinuaron durante la inducción, 34 debido a enfermedad progresiva, 10 por toxicidad, 9 por decisión del investigador, 5 por muerte y 3 por retirar el consentimiento. El 86,7 % de los pacientes que comenzaron la inducción recibieron el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y el 81,0 % completaron todas las fases del tratamiento.

Posteriormente, 332 pacientes fueron incluidos en el ensayo GEM14MAIN y 230 completaron los 2 años de mantenimiento, de ellos 163 finalizaron el tratamiento en ese momento por presentar EMR negativa.

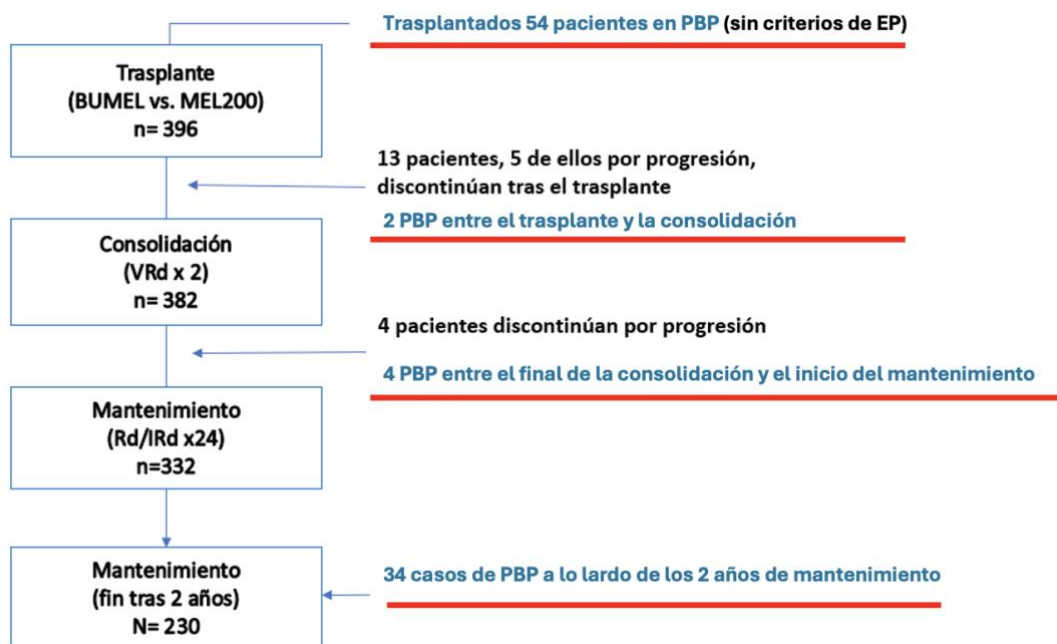
b) Recidiva precoz basada en el componente monoclonal “progresión biológica precoz (PBP)”

Durante los ensayos clínicos GEM12MENOS65 y GEM14MAIN cumplen los criterios de PBP 104 pacientes. En 64 la PBP ocurre antes del trasplante autólogo durante la inducción:



Esquema 2. PBP durante la inducción.

Y 40 cumplirán criterios de PBP tras el trasplante autólogo o durante los 2 primeros años de mantenimiento: 2 tras el trasplante y la consolidación, 4 durante la consolidación y 34 enfermos durante los 2 años de mantenimiento:



Esquema 3. PBP tras el trasplante.

Como se muestra en el esquema 2, el de la inducción, al no cumplir los criterios de EP del IMWG por los que saldrían del ensayo, 54 de los 64 pacientes que empezaron a tener una mínima progresión pudieron ir en esta situación, de PBP, al trasplante autólogo. Recibiendo un cambio terapéutico alternativo al que hemos caracterizado como “rescate precoz”. Denominaremos pacientes “rescatados” aquellos que reciben el trasplante autólogo tras realizar PBP durante la inducción. En cambio, 10 pacientes de los 64 con PBP pretrasplante presentaron criterios de EP antes del trasplante autólogo por lo que salieron del ensayo.

Las características biológicas de los pacientes rescatados y su comparativa con el resto de pacientes se recogen al final de los resultados con el fin de no entorpecer la lectura de los resultados principales, en el apartado h.

c) Análisis del “rescate precoz”

50 (92.6%) de los 54 pacientes que recibieron el trasplante en PBP no continuaron progresando tras el mismo, mejorando la profundidad de su respuesta (esquema 2).

El 59,3% de los pacientes trasplantados en PBP continua sin haber realizado EP a casi ocho años y medio de seguimiento comparable al 58,7% del resto de la serie.

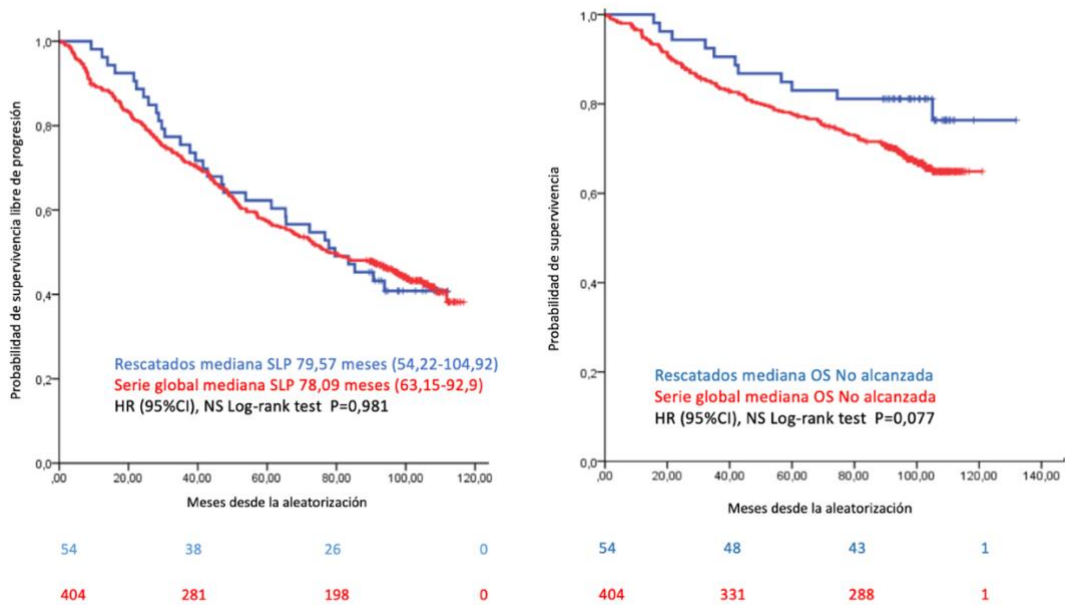


Figura 6. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes rescatados (azul) con el resto de la serie (rojo).

Con una mediana de seguimiento de 100,34 meses (9,23-116,76) la SLP desde la aleatorización de los pacientes que se rescatan es de 79,57 meses (54,22-104,92) y la del resto de pacientes es de 78,09 meses (63,15-92,9). El riesgo de progresar es el mismo al comparar los dos grupos (HR (95% IC) es de 0,995 (0,684-1,45) no significativo p=0,981).

En términos de SG desde el inicio del ensayo las medianas no están alcanzadas, pero con una mediana de seguimiento de 100,73 meses (9,23-131,88), el 79,2% de los pacientes rescatados y el 67,4% del resto de pacientes continua con vida. Tampoco existen diferencias en el riesgo de fallecer (HR (95% IC) es 0,578 (0,312-1,069) no significativo p=0,077).

Por lo tanto, recalcar que en términos de SLP (p=0,981) y SG (p=0,077) no existen diferencias significativas entre el resto de los enfermos del GEM12MENOS65 y los enfermos “rescatados” comparados desde el inicio del ensayo.

Aun sin diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, se objetiva una tendencia a favor de los pacientes rescatados. Este hecho se explica porque en la cohorte general se incluyen los pacientes con EP antes del trasplante y como veremos enfermos de muy mal pronóstico.

Para atestiguar de forma más fidedigna el efecto del rescate, se ha realizado un análisis de landmark utilizando como punto de corte el trasplante y así retirar del análisis a los pacientes con EP antes del mismo. En este análisis tampoco existen diferencias estadísticamente significativas comparando la SLP ($p=0,224$) y la SG ($p=0,544$) de los pacientes rescatados con los no rescatados:

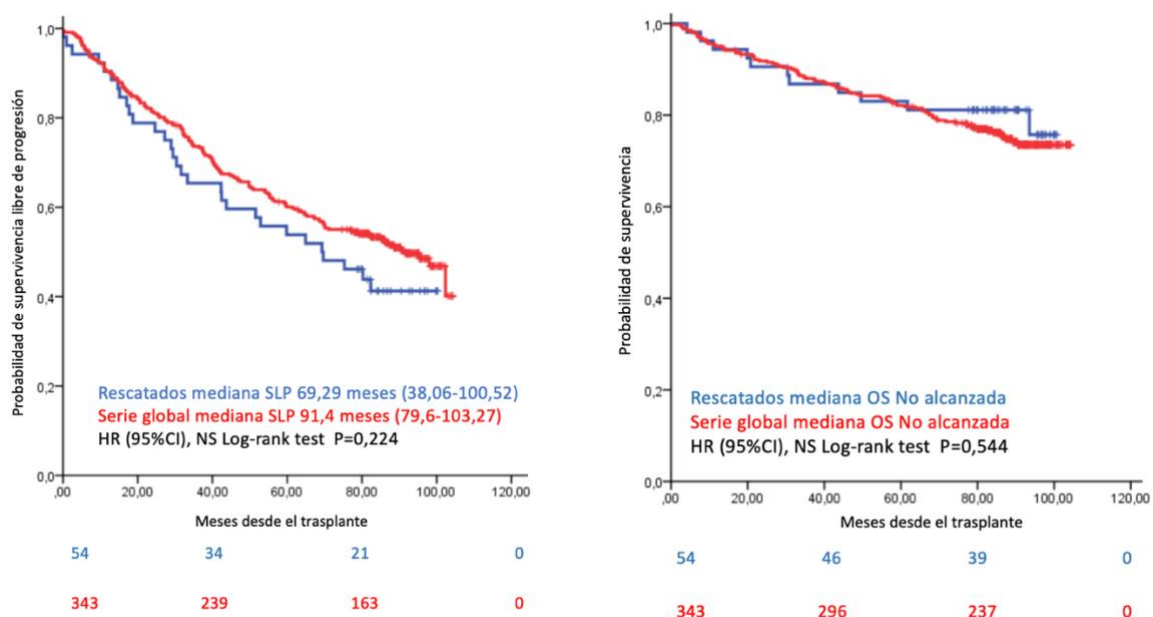


Figura 7. Comparativa de la SLP y SG desde la fecha del trasplante de los pacientes rescatados (azul) con el resto de la serie (rojo).

La mediana de SLP en los pacientes rescatados desde el trasplante es de 69,29 meses (38,06-100,52) y la del resto de la serie es de 91,4 meses (79,6-100,52) con una mediana de seguimiento de 88,69 meses (18,27-104,31). No existen diferencias en el riesgo de progresar entre los dos grupos (HR (95% IC) de 1,272 (0,862-1,877) no significativo Log-rank test $p=0,224$).

Si atendemos a la SG, las medianas no se alcanzan. Con una mediana de seguimiento de 88,8 meses (16,79-104,31) el 79,2% de los enfermos rescatados continua sin fallecer y el 75,2% del resto de la serie. No existen diferencias en el riesgo de fallecer al comparar los dos grupos (HR (95% IC) de 0,824 (0,439-1,543) no significativo Log-rank test $p=0,544$).

c.1 Características de la progresión biológica precoz en los pacientes rescatados

(n=54):

Se ha cuantificado el primer aumento de CM en los pacientes con PBP y trasplantados con el fin de establecer su valor clínico:

- a) En 25 pacientes el aumento es menor de 0,1. Se rescatan 24 de 25. El único no rescatado entra al trasplante con 0,36 g/dl y en la reevaluación posterior presenta un CM de 1,76 g/dl.
- b) En 29 pacientes es mayor o igual a 0,1. Se rescatan 26 de 29. Los 3 en los que el trasplante no funciona se caracterizaron por:
 - El primer caso entra al trasplante con 0,96 g/dl y sale con 2,38 g/dl presentaba aumento de CM desde el ciclo 5º de la inducción.

- El segundo caso no rescatado entra al trasplante con 0,36 g/dl y presenta en la reevaluación posterior 0,17 g/dl, pero tras 1 ciclo de consolidación tiene más de 2 g/dl.
- El tercer caso no rescatado entra al trasplante con proteinuria de BJ importante, de 0,447 g en 24h, presenta tras el trasplante un aumento a 1,63 g en 24h. La proteinuria de BJ iba en aumento desde el ciclo 4º de la inducción.

Primer aumento CM	Pacientes	Desarrollo de EP tras el trasplante
Menos de 0,1	25	1 (4%)
Más de 0,1	29	3 (10,34%)

Tabla 2. Características del primer incremento de CM y desarrollo de EP los pacientes rescatados

c.2 Pacientes que no se pueden beneficiar del rescate. Enfermos que presentan la progresión biológica precoz antes del trasplante autólogo y realizan enfermedad progresiva antes del mismo

10 pacientes de los 64 que realizan PBP antes del trasplante presentan EP antes del mismo y salen del ensayo (esquema 2). Estos 10 pacientes presentan una mediana de tiempo a la EP desde PBP de 2,18 meses (1-4,24). Con una mediana de seguimiento de 95,54 meses (92,65-98,43) han fallecido el 80%. De los pacientes que fallecen la mediana de tiempo desde la PBP a fallecer es de 15,18 meses (2,04-30,36) .

Su SLP desde el inicio del ensayo es de 7,46 meses (6,69-8,22) y su SG es de 27,35 meses (5,7-48,97).

Si atendemos al momento del primer aumento del CM: 2 pacientes realizaron PBP tras el segundo ciclo de la inducción, 2 tras el tercer ciclo, 3 tras el cuarto ciclo y 3 tras el quinto. El primer aumento de paraproteína fue positivización de IF en 1 paciente, en 2 pacientes menor de 0,1 y en el resto igual o superior.

Realizamos una comparativa de estos pacientes desde el inicio del ensayo con los que si pudieron ser rescatados:

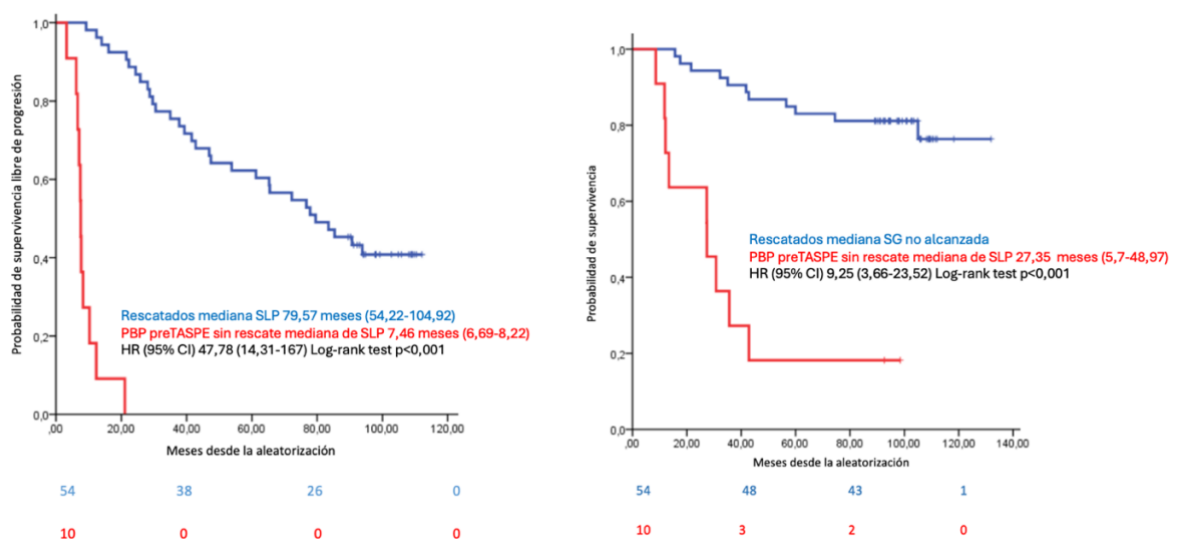


Figura 8. Comparativa de la SLP y SG desde el inicio del GEM12MENOS65 de los pacientes rescatados (azul) con los que presentaron PBP y EP antes del trasplante (rojo).

La mediana de SLP en los pacientes que sufren PBP y EP antes del trasplante es de 7,46 meses (6,69-8,22) y la de los pacientes que si se rescatan es de 79,57 meses (54,22-104,92) con una mediana de seguimiento de 93,14 meses (91,65-98,43). El HR (95% IC) de progresar si no se recibe el rescate es de 48,78 (14,31-167) Log-rank test p<0,001.

La mediana de SG en los pacientes que sufren PBP y EP antes del trasplante es de 27,35 meses (5,7-48,97) y la de los pacientes que si se rescatan no se alcanza con una mediana

de seguimiento de 95,54 meses (92,65-98,43) pero el 79,2% continua con vida. El HR (95% IC) de fallecer si no se recibe el rescate es 9,25 (3,66-23,52) Long-rank test $p < 0,001$.

Si atendemos a los datos de citogenética y otros factores de alto riesgo, el 70% de los pacientes con PBP y EP pretrasplante presentaba ganancia/amplificación de 1q, el 50% deleción del cromosoma 17p y el 40% presentó la t(4;14). El 60% presentaba 1 o más alteraciones citogenéticas y 1 paciente presentaba 3 alteraciones. El 60% presentaba citogenética de alto riesgo. De estos pacientes 2 tenían ISS I, 7 ISS II y 1 paciente ISS III. En cuanto a la LDH, 3 la tenían aumentada.

c.3 Pacientes que no se pueden beneficiar de un rescate. Pacientes que presentan progresión biológica precoz tras el trasplante autólogo

Se han identificado 40 pacientes con PBP tras el trasplante autólogo: 2 inmediatamente después del mismo, 4 durante la consolidación, 30 durante el primer año de mantenimiento y 4 durante el segundo año (Esquema 3).

De los 40, el 92,5% de los pacientes ha progresado con una mediana de seguimiento de 91,63 meses (21,52-107,99) comparado con el 46% de los que no realizó PBP postrasplante.

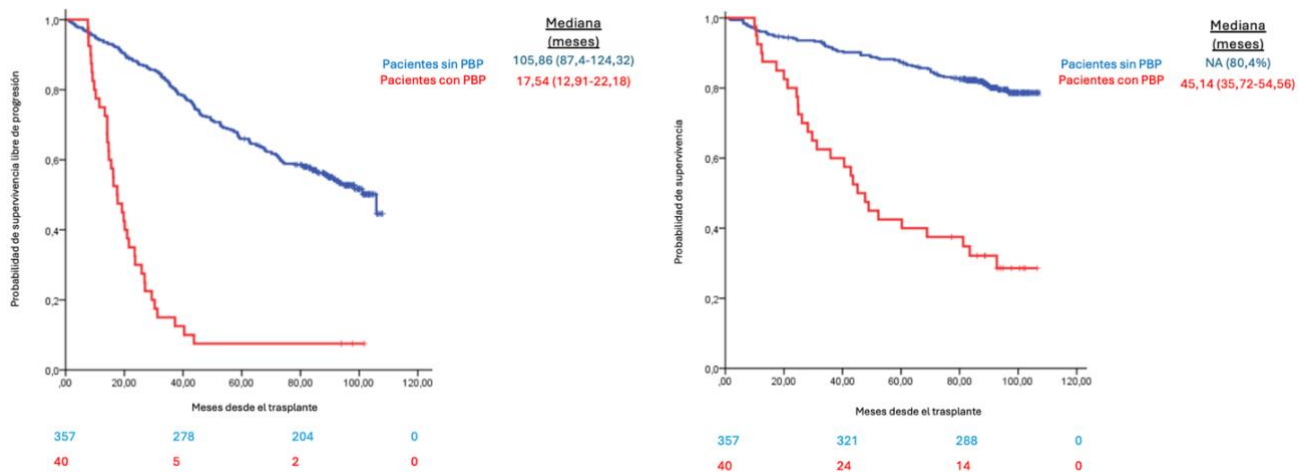


Figura 9. Comparativa de la SLP y SG desde el trasplante de los pacientes que no presentan PBP durante el mantenimiento (azul) con los que si la presentaron (rojo).

Los pacientes con PBP postrasplante presentan una SLP desde el mismo de 17,54 meses (13,1-22,1) comparado con una mediana estimada de 105,86 meses (87,4-124,32) de los pacientes que nunca realizan PBP. El HR (95% IC) de realizar EP si presentan la PBP tras el trasplante es de 6,46 (4,43-9,04) Log-rank test $p < 0,001$ comparado con los que no realizaron PBP.

En cuanto a la SG, el 80,4% de los pacientes sin PBP postrasplante continua con vida con una mediana de seguimiento de 91,76 meses (18,17-107,99). La mediana de SG de los enfermos con PBP postrasplante o durante el mantenimiento se sitúa en 45,14 meses (35,72-54,56), con un HR (95% IC) de fallecer si presentan PBP tras el trasplante de 5,37 (3,45-8,36) Log-rank test $p < 0,001$.

c.4 Análisis completo de landmark de la progresión biológica precoz basada en el componente M

Para facilitar la comprensión lectora de este documento, se han desplazado a la parte final de los resultados los análisis de landmark para objetivar el riesgo real de presentar EP tras PBP en ausencia de un tratamiento alternativo de rescate. Se puede revisar en el apartado i.1.

c.5 Características de la progresión biológica precoz en los pacientes no rescatados

Se ha caracterizado el primer aumento de CM, la evolución del CM y el pronóstico con el objetivo de determinar el valor clínico del primer cambio del CM. Se ha incluido en el análisis a los 10 que presentaron PBP y EP antes del trasplante (n=50).

- a) **12 pacientes positivizan IF desde IF negativa** de ellos 11 de 12 acabaran en EP. La mediana de tiempo a EP desde el evento es de 3,19 meses (0,92-27,17). El único paciente que no realiza EP, tras 5 meses después de positivizar la IF presenta un CM de 0.13 g/dl, se mantiene en niveles parecidos hasta el final del seguimiento sin EP. En el resto de los casos, tras la positivización de la IF, en el siguiente ciclo se cuantifica la paraproteína.

- b) **7 pacientes presentan un primer aumento menor de 0.1:** 7 de 7 desarrollarán EP. La mediana de tiempo a EP es de 4,3 meses (1.61-30.65).
 - 2 pacientes tardan 4 ciclos en realizar un aumento de más de 0,1
 - 1 paciente tarda 6 ciclos en realizar un aumento de más de 0,1
 - 4 pacientes tardan 1-2 ciclos en realizar un aumento de más de 0,1

- c) **24 pacientes desde 0,1 o más** desarrollando 22 de 24 EP. La mediana de tiempo desde el primer aumento a EP es de 3,33 meses (0,92-16,10).

Los datos se resumen en la siguiente tabla donde se muestra la distribución según el primer aumento de CM y la mediana de tiempo en meses a EP desde este primer aumento.

Primer aumento de CM	Pacientes	Desarrollo de EP	Mediana de tiempo a EP (meses)
Positivización de Inmunofijación	12	11 (91,7%)	3,19 (0,92-27,17).
Menos de 0,1	7	7 (100%)	4,3 (1.61-30.65).
Más de 0,1	24	22 (91,7%)	3,33 (0,92-16,10).

Tabla 3. Características del primer incremento de CM y desarrollo de EP los pacientes no rescatados.

- d) **7 pacientes con MM de cadenas ligeras.** El primer aumento en todos los casos es muy pequeño en torno a 10-20 mg/dl (previo indetectable). Recordemos que esta técnica es más sensible que la electroforesis. La mediana de tiempo desde el primer aumento a EP es de 1,84 meses (1-8,08).

e) Pacientes en PBP que nunca acaban en EP. Patrón indolente.

En nuestro estudio existen 3 pacientes que a pesar de realizar PBP tras el trasplante nunca han progresado (7.5% de los pacientes con PBP postrasplante). Ocurre durante el mantenimiento y su CM oscila constantemente sin llegar nunca a cumplir los criterios de EP. Dos de esos

pacientes presentaban EMR persistentemente negativa y uno de ellos la positivizó al final del mantenimiento. Siempre fueron PET negativos.

c.6 Pacientes en los que no se detectó la progresión biológica precoz, progresión

abrupta

19 pacientes presentaron progresión de forma abrupta sin presentar previamente un aumento progresivo del componente monoclonal y 2 pacientes fueron refractarios primarios. La progresión abrupta ocurrió en 4 pacientes durante el mantenimiento y el resto durante la inducción. De ellos, 5 (26,3%) presentaban alto riesgo citogenético.

d) Progresión biológica precoz basada en estudios de enfermedad medible residual

d.1 La importancia de la EMR negativa:

Es importante volver a destacar que los análisis de la EMR se realizaron solamente en los pacientes con MBRP o superior. Realizamos un primer análisis sobre lo relevante de alcanzar en algún punto del estudio EMR negativa, este estudio ya se ha publicado antes, pero lo actualizamos con los nuevos datos de seguimiento.

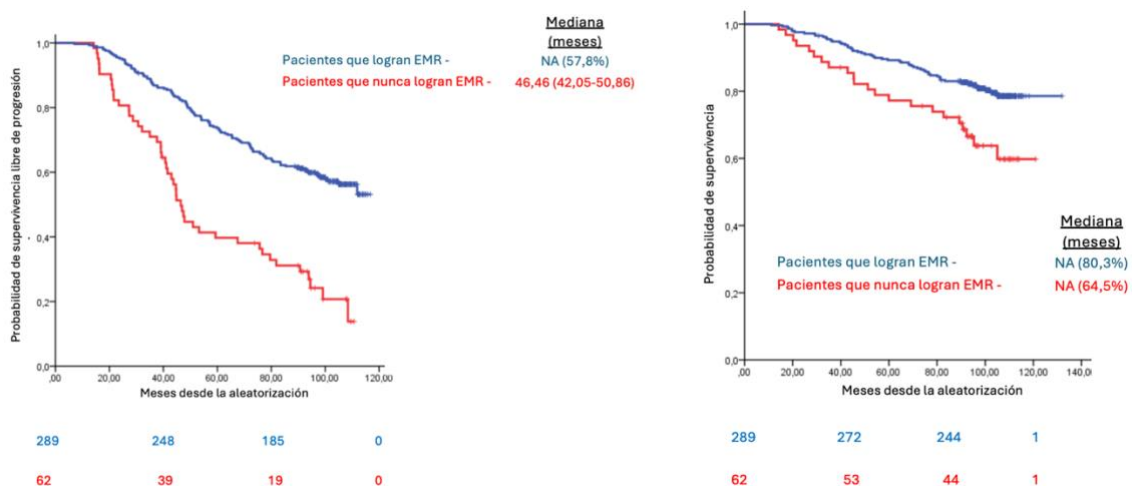


Figura 10. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes que logran en algún punto del estudio EMR negativa (azul) con los que no (rojo).

Con una mediana de seguimiento 100,63 meses (30,78-116,76) el riesgo de progresar si no se alcanza EMR negativa en algún momento del estudio es de 2,83 (2,01-3,97) Log-rank test $p < 0,001$. La mediana de SLP de los pacientes que alguna vez presentaron EMR negativa no se ha alcanzado, continuando el 57,8% en remisión con dicha mediana de seguimiento en contraposición de la mediana de 46,46 meses (42,05-50,86) de los pacientes que no lograron nunca el estatus de EMR negativa.

Con una mediana de seguimiento 100,98 meses (30,78-131,88), el riesgo de fallecer si no se alcanza EMR negativa en algún punto del estudio es de 2,07 (1,27-3,92). Log rank test $p = 0,003$. Las medianas no se alcanzan, pero con dicho seguimiento, el 80,3% de los pacientes que alcanzaron alguna vez EMR negativa continua con vida comparado con el 64,5% de los que no la alcanzaron.

Debido a que en la mayoría de pacientes la primera determinación de EMR es antes del trasplante, tras acabar la inducción, no hemos podido objetivar un aumento de la EMR antes del trasplante como con el CM y así determinar si un rescate precoz también mejora la respuesta. En los casos que contamos con dos evaluaciones (se realizaba para confirmar RC y después otra vez antes del trasplante) en ningún caso se objetivó empeoramiento en el nivel de EMR.

Realizamos un análisis de landmark comparando los pacientes que han presentado EMR negativa en algún momento del estudio, utilizando el final del mantenimiento como punto de corte, podemos observar:

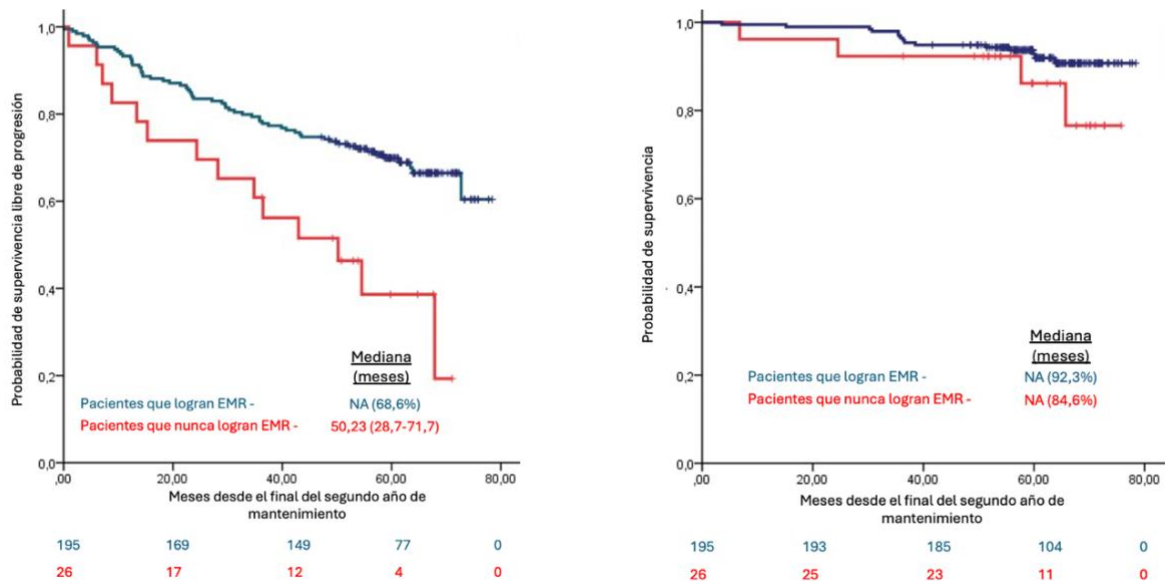


Figura 11. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes que logran en algún punto del estudio EMR negativa (azul) con los que no (rojo) utilizando como landmark el final del mantenimiento.

Con una mediana de seguimiento de 60,81 (36,34-78,42) tras el segundo año de mantenimiento el 68,8% de los pacientes que han alcanzado en algún control EMR negativa continua sin progresar. Sin embargo, los que nunca obtuvieron el estatus de EMR negativa presentan una mediana de SLP de 50,23 meses (28,7-71,7). Esto hace que el HR (95% IC) progresar a partir de los dos años de mantenimiento si no se ha logrado EMR negativa antes sea de 2,511 (1,4-4,5) Log rank test p=0,005.

Si atendemos a la supervivencia, el HR (95% IC) de fallecer si no se ha logrado EMR negativa durante el tratamiento de 2,151 (0,713-6,48), Log rank test p=0,21 con una mediana de seguimiento de 61,3 (36,34-78,42). Las medianas de SG no se alcanzaron, pero con dicha mediana de seguimiento el 92,3% y el 84,6% de los pacientes continua con vida.

d.2 Cinética de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible

residual:

El análisis de la EMR se ha realizado en pacientes con MBRP o superior atendiendo a 4 supuestos: EMR negativa sostenida, positivización de EMR, estable en el mismo logaritmo y aumento de 1 logaritmo o más.

Volver a recalcar aquí los puntos en los que se estudia la EMR: para confirmar RC, antes y después del trasplante autólogo, al inicio del mantenimiento y posteriormente de forma anual. Por lo tanto, los análisis se han realizado desde la determinación de EMR tras el trasplante autólogo con el fin de tener al menos dos mediciones y así poder observar variación en la EMR.

Como hemos recalado, no hubo ninguna modificación en la EMR entre los pacientes que se les realizó médula ósea durante la inducción para confirmar RC y la médula pretrasplante. Por lo tanto, la primera vez que se aprecia una variación de EMR es desde antes a después del trasplante, por lo que nuestro análisis empieza tras el mismo. Los pacientes en los que no se disponía de todas sus evaluaciones no han sido excluido del análisis. Han sido evaluados un total de 351 pacientes.

Recordemos también para facilitar la comprensión del análisis que se ha atendido a 4 supuestos:

- 1- Enfermos con EMR mantenida durante todas las evaluaciones
- 2- Viraje desde EMR negativa a positiva
- 3- EMR positiva y estable en el mismo logaritmo en todas las evaluaciones
- 4- Pacientes que nunca alcanzaron EMR negativa, pero ésta sufre un aumento en 1 logaritmo o más.

Desde el trasplante autólogo la mediana de seguimiento para la SLP fue de 88,94 meses (18,27-104,31) y de SG de 88,02 (18,27-104,31).

1. 227 pacientes alcanzaron en algún momento EMR negativa y la mantuvieron así hasta el control de EMR que se realizó tras el segundo año de mantenimiento. Su mediana de SLP no está alcanzada. Permaneciendo el 64,2 % sin presentar EP. El 82,8% continúan con vida con la citada mediana de seguimiento.
2. 63 pacientes perdieron el estatus EMR negativo. Mediana de SLP 49,8 (34,77-64,85). Con el seguimiento actual el 71,4% continua con vida.
3. 39 pacientes tenían EMR positiva y estable en el mismo logaritmo. Mediana de SLP de 33,28 (22,82-43,74). Su SG es de 66,7% con la mediana de seguimiento.
4. 22 paciente con aumento en 1 logaritmo o más. Mediana de SLP de 32,16 meses (24,6-39,7). Continua con vida el 81,8% con la mencionada mediana de seguimiento.

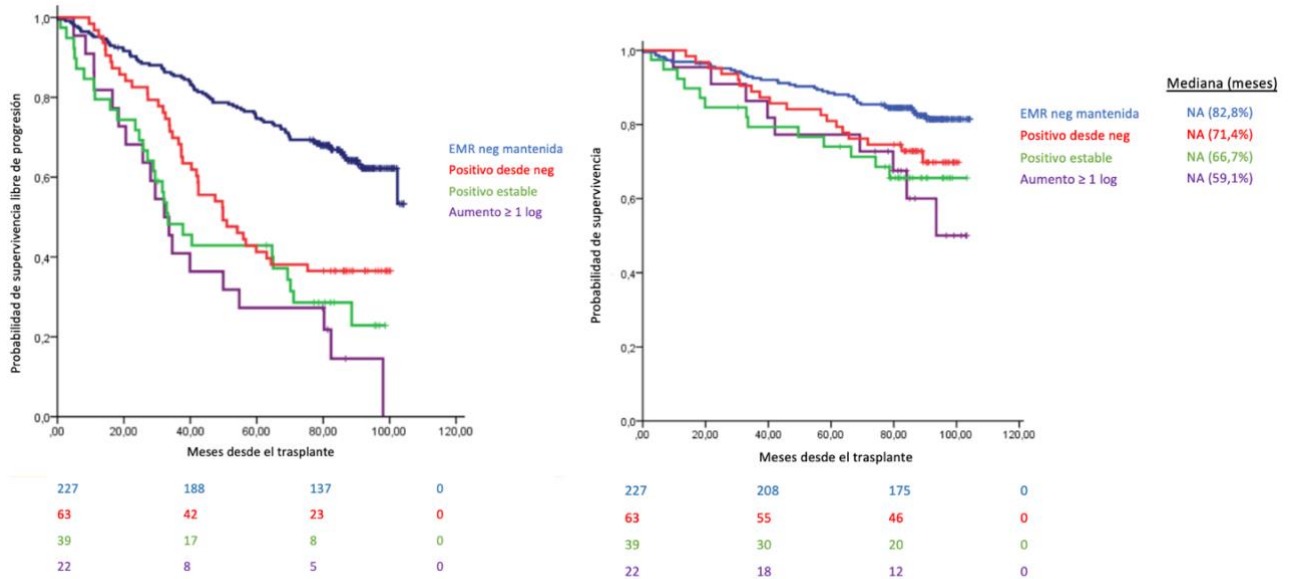


Figura 12. SLP y SG atendiendo a la cinética de la EMR tras el trasplante.

Riesgo de presentar EP según la cinética de la EMR comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%IC) **positivización** vs **EMR neg** 2,23 (1,59 a 5,14) Log-rank test $p < 0,001$

HR (95%IC) **estabilidad** vs **EMR neg** 3,34 (2,16 a 3,4) Log-rank test $p < 0,001$

HR (95%IC) **aumento** vs **EMR neg**, 4,33 (2,61 a 7,16) Log-rank test $p < 0,001$

No existen diferencias estadísticamente significativas comparando aumento, positivización o estabilidad.

Mediana de seguimiento de 88,94 meses (18,27-104,31)

Riesgo de presentar fallecer según la cinética de la EMR comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 2,23 (0,99 a 3,05) Log-rank test $p = 0,051$

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 2,33 (1,24 a 4,37) Log-rank test $p = 0,008$

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 2,66 (1,29 a 5,48) Log-rank test $p = 0,008$

Mediana de seguimiento 88,02 (18,27-104,31)

En estas comparaciones de SLP y SG podemos objetivar el beneficio de alcanzar EMR negativa y mantenerla durante todo el estudio.

d.3 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual

Para poder objetivar de forma precisa el efecto de la cinética del aumento de EMR, hemos analizado los 4 supuestos realizando un análisis de landmark. De nuevo para

facilitar la lectura, se facilita el análisis en la parte final de los resultados, en el apartado i.2.

e) **La importancia de la fase del tratamiento en el que se logra enfermedad medible residual negativa.**

Hemos realizado un estudio dirigido a dilucidar si alcanzar estatus de EMR negativa en la inducción, trasplante, consolidación o mantenimiento tiene impacto.

Se ha analizado la incidencia acumulada de pacientes que realiza EP tras lograr una primera determinación con EMR neg.

	N	Incidencia acumulada de EP desde EMR neg	Mediana de seguimiento
EMR - desde inducción	123	42,7%	90,58 (78,29-108,81)
EMR - desde TPH	55	50,9%	93,3 (72,05-104,25)
EMR - desde consolidación	32	53,1%	85,95 (16,43-97,58)
EMR - desde Mante 1	59	27,1%	71,52 (59,33-87,9)
EMR - desde Mante 2	10	40%	60,6 (49,61-72,41)

Tabla 4. Incidencia de progresión según cuándo se logre EMR negativa. Mante 1: primer año de mantenimiento. Mante 2: segundo año de mantenimiento.

Para facilitar la comprensión, teniendo en cuenta que se pierden pacientes antes del inicio del mantenimiento, pues no todos entraron al GEM14, hemos comparado el hecho de empezar el GEM 14 con EMR negativa o lograrlo durante el mismo, es decir,

hemos comparado la importancia de lograr EMR negativa antes o durante el mantenimiento:

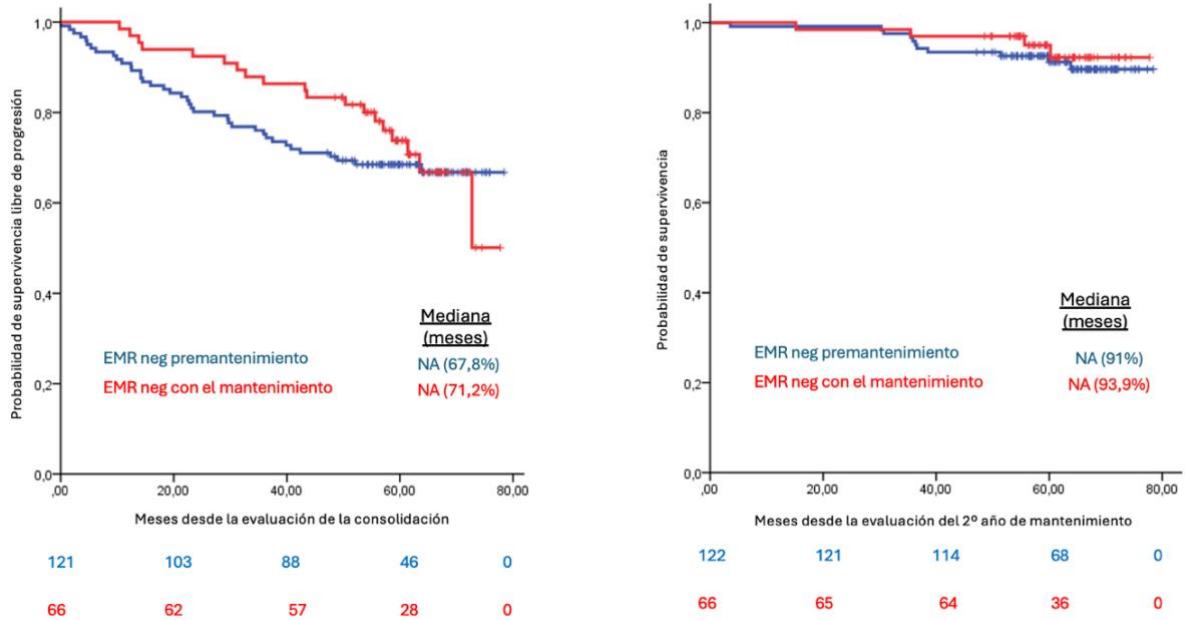


Figura 13. Comparativa de SLP y SG atendiendo si se logra EMR negativa antes de empezar el mantenimiento (azul) o durante el mismo (rojo).

Atendiendo a la SLP objetivamos que no existen diferencias en términos de SLP desde el final del mantenimiento si se ha logrado la EMR negativa antes del mantenimiento o durante el mismo. HR de lograrlo en el mantenimiento (95% IC) 0,81 (0,47-1,4) p=0,451.

Atendiendo a la SG objetivamos que no existen diferencias en términos de SG desde el final del mantenimiento si se ha logrado la EMR negativa antes del mantenimiento o durante el mismo. HR de lograrlo en el mantenimiento (95% IC) 0,69 (0,22-2,16) p=0,519.

Análisis de landmark según cuándo se logra la enfermedad medible residual negativa

negativa

Para poder comprobar el verdadero impacto del momento en que se logra el estatus de EMR negativa se ha realizado un análisis de landmark utilizando como puntos de corte los momentos en que se realizaron estudios de médula ósea: trasplante, consolidación y fin del mantenimiento. Al ir haciendo cortes en el tiempo, se perderán los enfermos que no tengan reevaluación en ese punto en concreto. De nuevo el resultado lo podremos encontrar en la parte final de los resultados, en el apartado i.3.

f) Tiempo desde progresión biológica precoz a enfermedad progresiva

Se ha estudiado la mediana de tiempo desde que aparece la PBP a la EP en los enfermos no rescatados. Por una parte, en los 50 pacientes que hacen PBP aumentando componente M (10 antes del trasplante y 40 después) y por otra en aquellos en MBRP o superior que presentan esta progresión desde el aumento de EMR (63 que realizan conversión de negativa a positiva y 22 que pierden la profundidad de la respuesta aumentando 1 logaritmo o más).

f.1 Atendiendo al componente M:

La mediana de tiempo desde que los 10 pacientes presentan antes del trasplante la PBP y se desarrolla EP es de 2,42 meses (95% CI: 1,14-3,9) y en los 40 que la presentan tras el mismo la mediana es de 3.9 meses (95% CI: 1,9-6,5).

f.2 Atendiendo a la EMR:

63 pacientes donde se positiviza la EMR hasta EP pasan una mediana de 23,1 meses (95% CI: 16,8-29,9) y en los 22 en los cuales aumenta 1 logaritmo o más la mediana se sitúa en 14,17 meses (95% CI: 8,8-34,5).

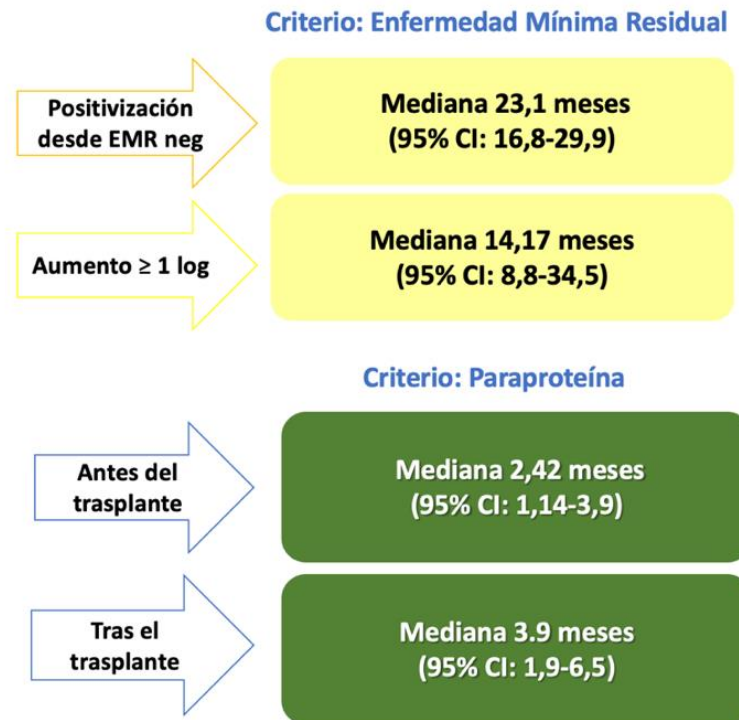


Gráfico 4. Mediana de tiempo a EP desde PBP basado en EMR y en CM.

g) Análisis de la mortalidad asociada a la enfermedad progresiva

Ha fallecido el 47,8% (98) de los 205 pacientes que han presentado EP hasta el último seguimiento por causas relacionadas con la progresión. El 46,9 % (46) de los pacientes lo hace en el primer año tras la progresión. La mediana de tiempo a fallecer desde EP es de 12,55 meses (0-63,2).

h) Comparativa de las características biológicas de los pacientes rescatados

A continuación, mostramos las características biológicas de los pacientes rescatados.

Encontramos diferencias en cantidad de pacientes con citogenética de alto riesgo, siendo menor en los que reciben el trasplante en PBP:

	Serie Global 404 (100%)	Pacientes "rescatados" 54 (100%)	Significación
ISS, n (%)			0,7
I	155 (38,4%)	24 (44,4%)	
II	148 (36,6%)	18 (33,3%)	
III	95 (23,5%)	12 (22,3%)	
Sin datos	6 (1,5%)	0	
LDH aumentada, n (%)			0.08
Si	61 (15,1%)	4 (7,4%)	
No	326 (80,7%)	50 (92,6%)	
Sin datos	17 (3,7%)	0	

Tabla 5. Características biológicas de los pacientes con rescatados vs serie global

	Serie Global 404 – 85 sin datos 319	Pacientes "rescatados" 54 – 6 sin datos 48	Significación
t(4;14)	50 (15,7%)	4 (8,3%)	0,18
t(14;16)	14 (4,4%)	2 (4,2%)	0,94
del(17p)	55 (17,2%)	4 (8,3%)	0,12
Ganancia 1q	147 (46,1%)	16 (33,3%)	0,1
Delección 1p	24 (7,5%)	1 (2,1%)	0,16
Citogenética de alto riesgo, n (%) t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)	93 (29,2%)	7 (14,6%)	0,02

Tabla 6. Citogenética de los pacientes con rescatados vs serie global

Si realizamos esa misma comparación de características biológicas entre los pacientes rescatados con los que realizan PBP tras el trasplante, volvemos a objetivar la menor proporción de pacientes con citogenética de alto riesgo entre los “rescatados”:

	Pacientes “rescatados” 54 (100%)	PBP tras trasplante 40 (100%)	Significación
ISS, n (%)			0.19
I	24 (44,4%)	10 (25%)	
II	18 (33,3%)	17 (42,5%)	
III	12 (22,3%)	12 (30%)	
Sin datos	0	1 (2,5%)	
LDH aumentada, n (%)			0.11
Si	4 (7,4%)	6 (15%)	
No	50 (92,6%)	80 (80%)	
Sin datos	0	2 (5%)	

Tabla 7. Características biológicas de los pacientes con rescatados vs los que realizan PBP tras el trasplante

	Pacientes “rescatados” 54 – 6 sin datos 48	Pacientes “No rescatados” 40 – 10 sin datos 30	Significación
t(4;14)	4 (8,3%)	7 (23,3%)	0,06
t(14;16)	2 (4,2%)	1 (3,3%)	0,85
del(17p)	4 (8,3%)	7 (23,3%)	0,06
Ganancia 1q	16 (33,3%)	19 (63,3%)	0,01
Delección 1p	1 (2,1%)	0	0,43
Citogenética de alto riesgo, n (%) t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)	7 (14,6%)	13 (43,3%)	0.005

Tabla 8. Citogenética de los pacientes con rescatados vs los que realizan PBP tras el trasplante

i) Análisis de landmark

i.1 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en el CM

Riesgo de acabar en enfermedad progresiva en función del momento en el que ocurra la progresión biológica precoz postrasplante

Se ha realizado un análisis de landmark para objetivar el riesgo real de presentar EP tras PBP en ausencia de un tratamiento alternativo de rescate. Para realizar el análisis se ha utilizado como puntos de corte el final de la consolidación (o inicio del mantenimiento), los primeros 6 meses de mantenimiento, fin del segundo semestre del mantenimiento y el final del mantenimiento. Estos puntos de corte se han establecido para tener una muestra representativa.

1- Riesgo de presentar EP y de fallecer en los pacientes que hacen PBP **entre el trasplante y el final de la consolidación** comparado con los pacientes que no presentan este evento.

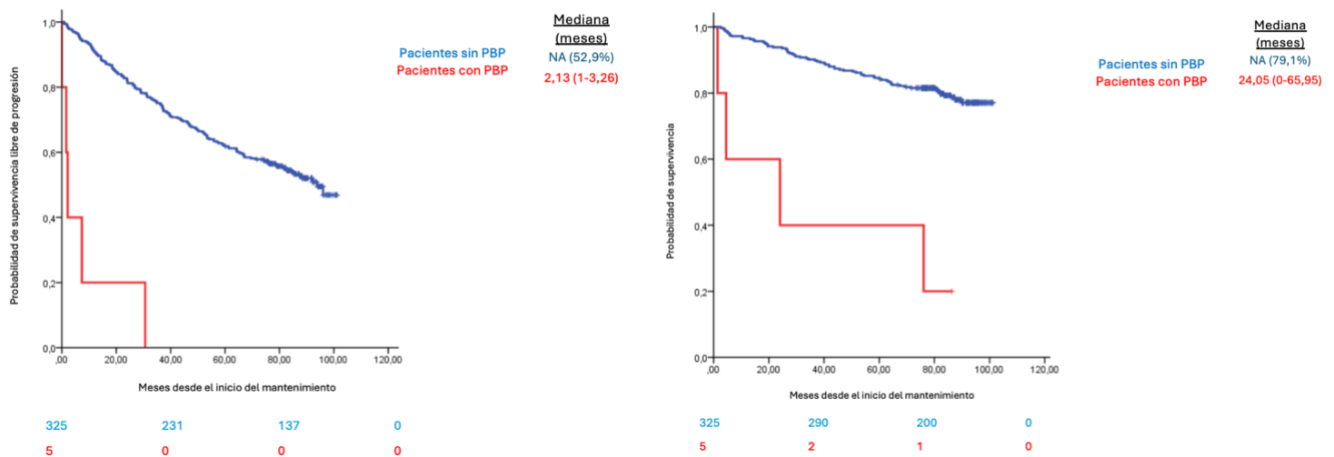


Figura 14. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes que no presentan PBP entre el trasplante y el final de la consolidación (azul) con los que si la presentaron (rojo).

La mediana de SLP de los pacientes que presentan PBP entre el trasplante y final de la consolidación es de 2,13 meses (1-3,26) comparado con que el 52,9% de los que no presentan PBP no han progresado con una mediana de seguimiento 86,07 meses (60,22-101,26). El HR (95% IC) de presenta EP si se produce durante este periodo PBP es de 14,62 (5,87-36,46) Log-rank test $p < 0,001$.

Para la SG el HR (95%CI) de fallecer si se produce PBP durante este periodo es de 7,54 (2,74-20,71) Log-rank test $p < 0,001$. Mediana de seguimiento 85,08 (60,22-101,26).

2- Riesgo de presentar EP y fallecer en los pacientes con PBP en **los 6 primeros meses del mantenimiento** comparado con los pacientes que no presentan dicho evento:

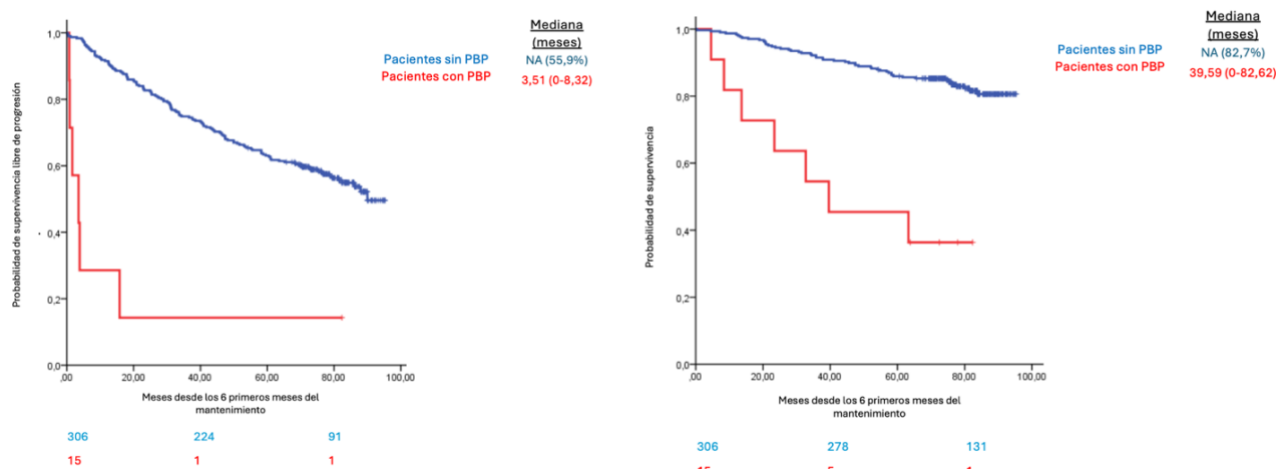


Figura 15. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes que no presentan PBP durante los primeros 6 meses del mantenimiento (azul) con los que si la presentaron (rojo).

La mediana de SLP de los pacientes con PBP durante los primeros 6 meses del mantenimiento es de 3,51 meses (0-8,32) con un riesgo (HR 95%CI) de presentar EP de 7,28 (3,19-16,59) Log-rank test $p < 0,001$. Mediana de seguimiento 80,07 (54,28-95,28).

En cuanto a la SG, el HR (95%CI) de fallecer es de 6,1 (2,76-13,5) Log-rank test $p < 0,001$ si se presenta PBP durante este periodo con una mediana de seguimiento 80 (54,28-95,28). Esto hace que la mediana de SG para los pacientes con PBP se sitúe en 39,59 meses (0-82,62).

3- Riesgo de hacer progresión y fallecer en los pacientes que hacen PBP desde los 6 meses tras el inicio del mantenimiento al inicio del segundo año de este, comparado con los pacientes que no presentan dicho evento:

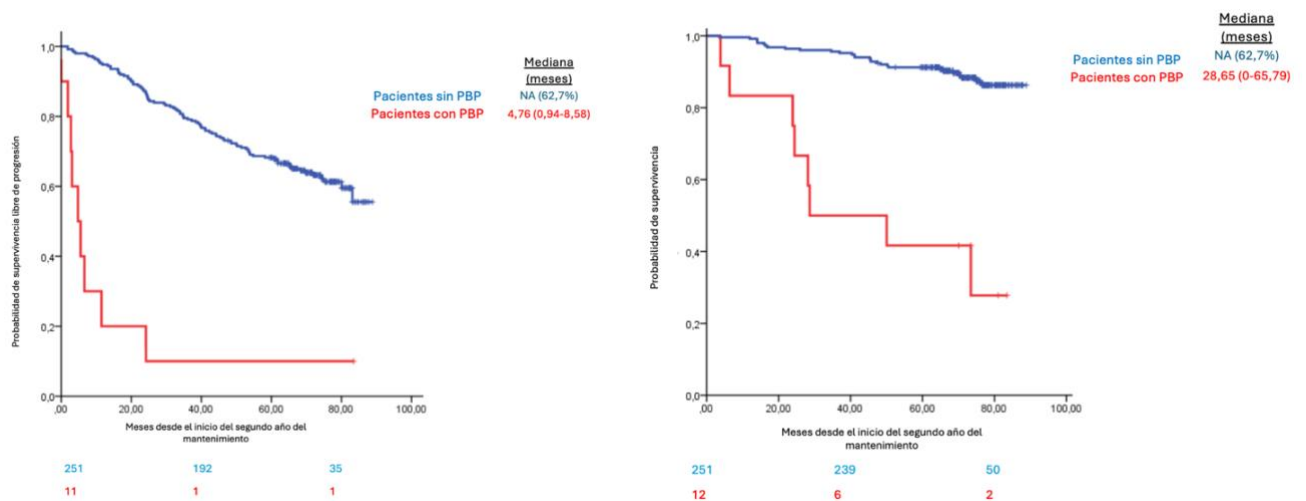


Figura 16. Comparativa de la SLP y SG de los pacientes que no presentan PBP durante el segundo semestre del mantenimiento (azul) con los que si la presentaron (rojo).

El riesgo de EP si se ha presentado PBP durante este periodo es de HR (95%CI) 9,76 (4,84-19,7) Log-rank test $p < 0,001$. Mediana de seguimiento 72,41 (47,61-88,84). La SLP de los pacientes con PBP es de 4,76 meses (0,94-8,58).

El riesgo de fallecer si se produce PBP durante este periodo es HR (95%CI) 8,75 (3,99-19,22) Log-rank test $p < 0,001$. Mediana de seguimiento 72,67 (47,61-88,84). La SG de los pacientes con PBP es de 28,65 meses (0-65,79).

- 4- Riesgo de presentar EP y fallecer en los pacientes con PBP durante el **segundo año de mantenimiento** comparado con los pacientes que no presentan dicho evento.

El último año de mantenimiento solo 2 presentan PBP antes de llegar al corte. Además, 2 de esos pacientes son de los 3 que se comportan con patrón indolente (ver más adelante), a pesar de presentar PBP no han realizado EP ni han fallecido aún. Por ello carece de sentido hacer comparaciones de SLP y SG.

i.2 Análisis de landmark de la progresión biológica precoz basada en la enfermedad medible residual

Se ha realizado el análisis tomando como puntos de corte el final de la consolidación, el fin del primer año de mantenimiento y el final del segundo año de mantenimiento.

A la hora de interpretar los datos, debemos tener en cuenta las características de este tipo de análisis por tramos, donde los eventos ocurren antes del punto de corte (T0).

Por ello el pronóstico de los pacientes con EMR negativa sostenida será peor que en el anterior análisis, habrá pacientes que en los primeros tramos tengan EMR negativa sostenida, pero la positivicen después y estos son pacientes de peor pronóstico como hemos demostrado.

1- Riesgo de hacer progresión y fallecer en los pacientes con MBRP o superior que hacen la progresión biológica precoz basándonos en la positivización, aumento o estabilidad de la EMR **entre el trasplante y la consolidación** comparado con los pacientes que no presentan dicho evento:

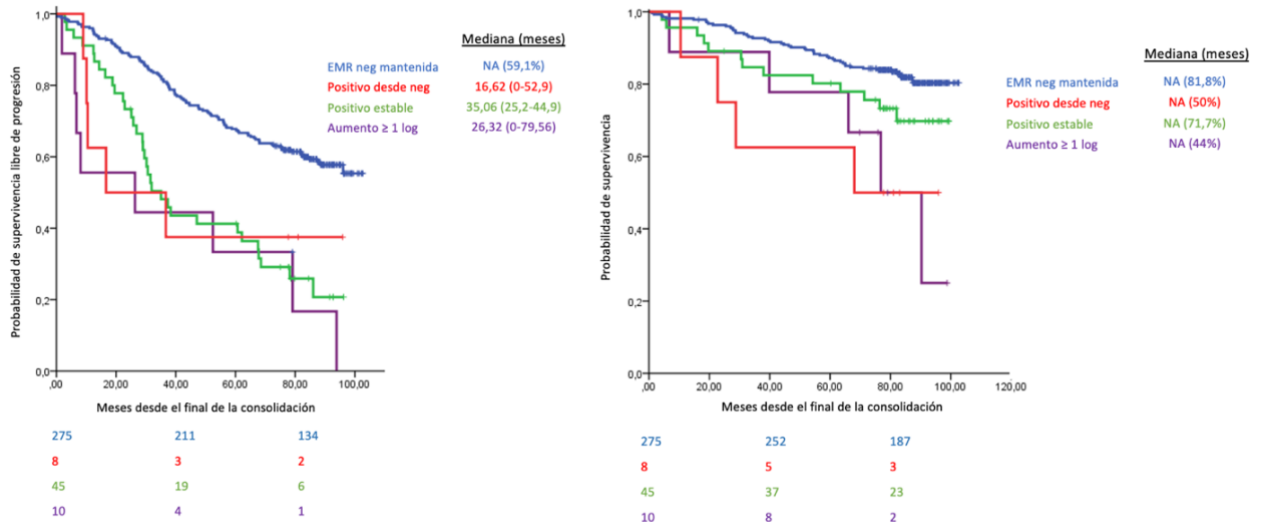


Figura 17. SLP y SG atendiendo a la cinética de la EMR entre el trasplante y la consolidación.

Riesgo de presentar EP según la cinética de la EMR entre el trasplante y la consolidación comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 2,51 (1,02 a 6,15) Log-rank test p=0,045

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 2,77 (1,88 a 4,07) Log-rank test p<0,001

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 3,76 (1,83 a 7,7) Log-rank test p<0,001

Mediana de seguimiento 86,18 meses (16,43-102,7)

Riesgo de presentar fallecer según la cinética de la EMR entre el trasplante y la consolidación comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 3,8 (1,37 a 10,53) Log-rank test p=0,01

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 1,74 (0,95 a 3,2) Log-rank test p=0,075

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 3,61 (1,44 a 9,07) Log-rank test p=0,006

Mediana de seguimiento 86,28 (16,43-102,70) meses

2- Riesgo de hacer progresión y fallecer en los pacientes con MBRP o superior que hacen la progresión biológica precoz basándonos en la positivización, aumento o estabilidad de la EMR **durante el primer año de mantenimiento** comparado con los pacientes que no presentan dichos evento:

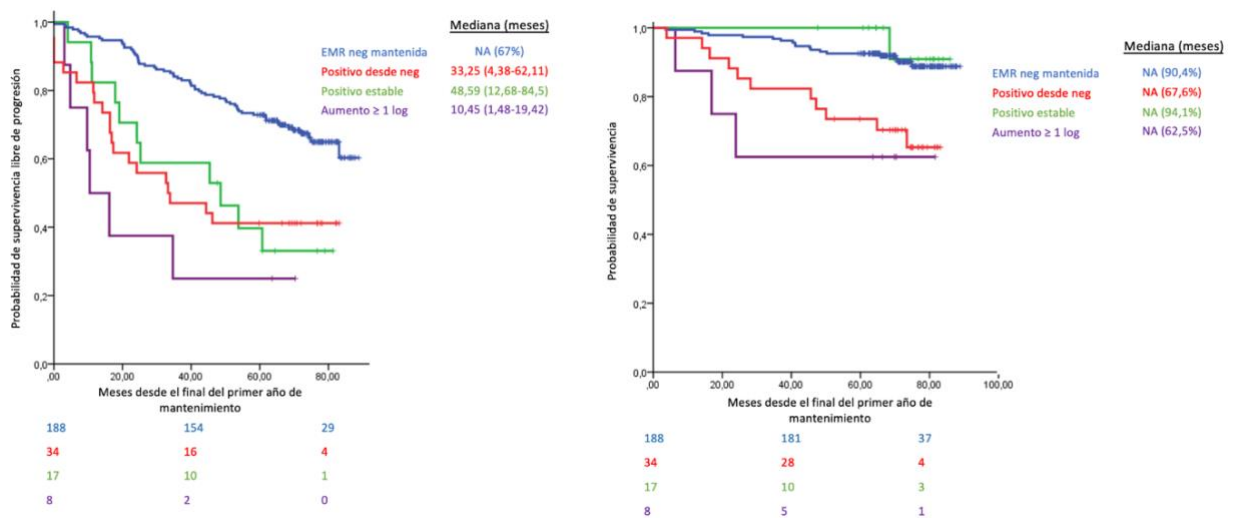


Figura 18. SLP y SG atendiendo a la cinética de la EMR durante el primer año de mantenimiento.

Riesgo de presentar EP según la cinética de la EMR durante el primer año de mantenimiento comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 2,67 (1,61 a 4,43) Log-rank test p<0,001

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 2,75 (1,45 a 5,24) Log-rank test p=0,002

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 5,18 (2,23 a 12,05) Log-rank test p<0,001

Mediana de seguimiento 72,41 meses (47,61-88,84)

Riesgo de presentar fallecer según la cinética de la EMR durante el primer año de mantenimiento comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 3,74 (1,77 a 7,92) Log-rank test p=0,001

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 0.6 (0,8 a 4,46) Log-rank test p=0,614

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 5,69 (1,67 a 19,37) Log-rank test p=0,005

72,4 meses de mediana de seguimiento (47,6-88,84)

- 3- Riesgo de presentar progresión y fallecer en los pacientes con MBRP o superior que hacen la progresión biológica precoz basándonos en la positivización, aumento o estabilidad de la EMR **durante el segundo** año de mantenimiento comparado con los pacientes que no presentan dichos evento:

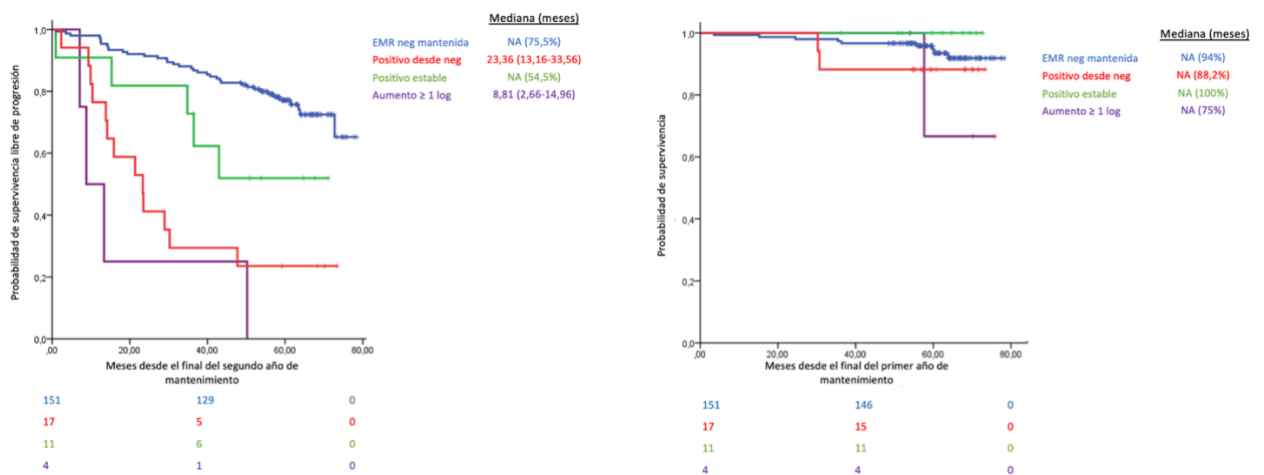


Figura 19. SLP y SG atendiendo a la cinética de la EMR durante el segundo año de mantenimiento.

Riesgo de presentar EP según la cinética de la EMR durante el segundo año de mantenimiento comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 5,7 (3 a 10,81) Log-rank test $p < 0,001$

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 2,37 (0,93 a 6,05) Log-rank test $p = 0,071$

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 12,93 (4,53 a 36,95) Log-rank test $p < 0,001$

Mediana de seguimiento 60,81 meses (36,34-78,42)

Riesgo de presentar fallecer según la cinética de la EMR durante el segundo año de mantenimiento comparado con EMR negativa sostenida:

HR (95%CI) **positivización** vs **EMR neg** 2,06 (0,45 a 9,57) Log-rank test $p = 0,353$

HR (95%CI) **estabilidad** vs **EMR neg** 0 Log-rank test $p = 0,983$

HR (95%CI) **aumento** vs **EMR neg**, 4,06 (0,51 a 32,05) Log-rank test $p = 0,184$

Mediana de seguimiento 61,11 meses (36,34-78,42)

Como podemos objetivar, en todos los puntos de corte se ve claramente el beneficio de mantener negativa la EMR, la potencia estadística se diluye conforme avanzamos en el tiempo debido a que cada vez hay menos casos y el tiempo de seguimiento es menor. La potencia estadística es aún menor en los análisis de supervivencia debido a que es menos frecuente que ocurra el fallecimiento que la progresión.

i.3 Análisis de landmark según cuándo se logra la enfermedad medible residual

negativa

Lograr EMR negativa en inducción vs lograrlo en el trasplante. SLP y SG

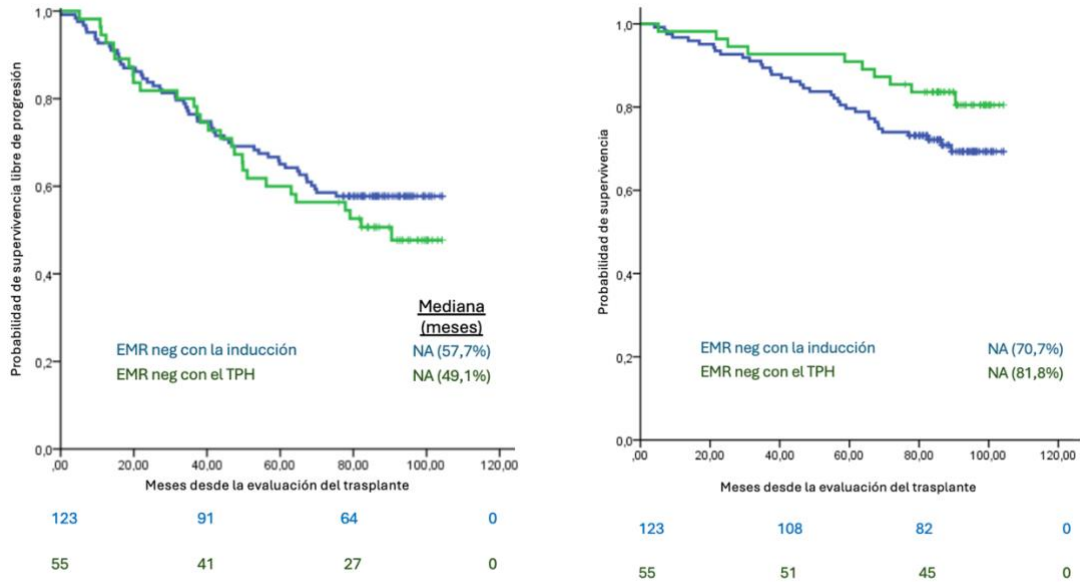


Figura 20. Comparativa de SLP y SG atendiendo si se logra EMR negativa con la inducción (azul) o con el trasplante (verde).

Desde la evaluación del trasplante el riesgo (HR 95% IC) de progresar si se alcanza la EMR negativa con el trasplante vs lograrla durante la inducción es de 1,22 (0,77-1,94) Log-rank test $p=0.395$ con una mediana de seguimiento de 89,71 meses (75,99-104,31).

Desde la evaluación de EMR tras el trasplante, no existen diferencias significativas en la SG en los pacientes que logran EMR negativa en el trasplante vs con la consolidación HR (95% IC) de 0,56 (0,28-1,13) Log-rank test $p=0,108$ con una mediana de seguimiento de 90,68 meses (75,99-104,31).

Lograr EMR negativa en la consolidación vs alcanzar EMR negativa durante la inducción o con el trasplante. SLP y SG.

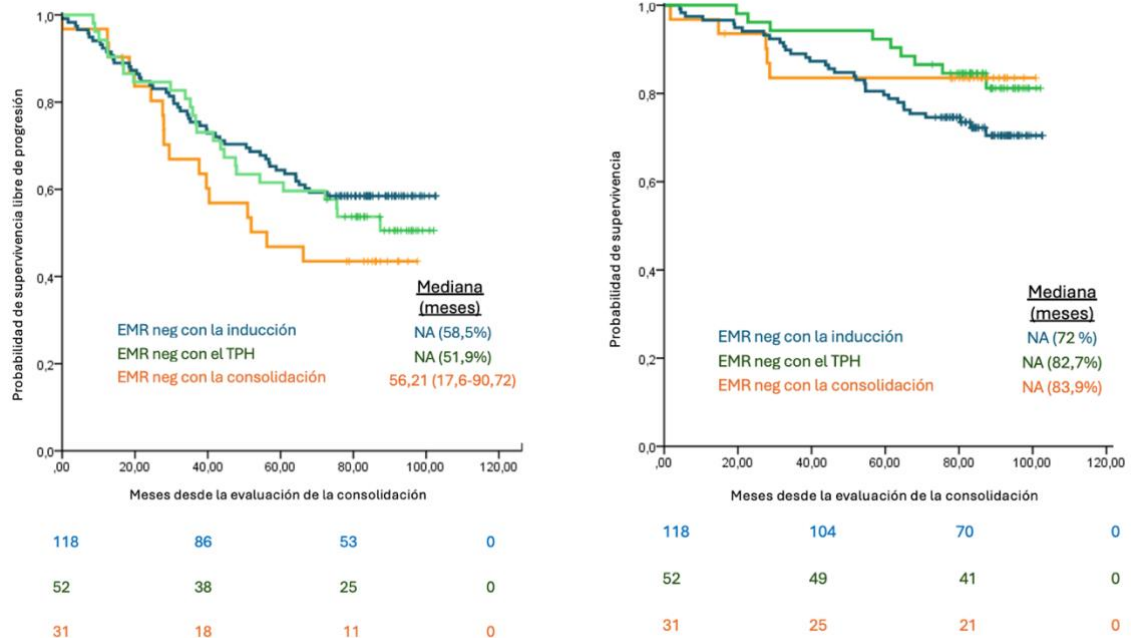


Figura 21. Comparativa de SLP y SG atendiendo si se logra EMR negativa con la inducción (azul), con el trasplante (verde) o con la consolidación (naranja).

Desde la evaluación de la consolidación no existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo (HR 95% IC) de progresar si se alcanza la EMR negativa en la inducción vs consolidación 0,65 (0,37-1,12) Log-rank test $p=0.122$.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas si se logra la EMR con el trasplante vs la consolidación. HR (95% IC) 0,75 (0,41-1,4) Log-rank test $p=0,369$.

La mediana de seguimiento de 86,9 meses (16,4-102,7).

No existen diferencias estadísticamente significativas comparando la SG comparando si se logra durante la inducción vs consolidación (HR 95% IC 1,69 (0,66-4,33) NS Log-rank

test $p=0,274$), o vs el trasplante (HR 95% IC 0,95 (0,32-2,82) NS Log-rank test $p=0,92$).

Con una mediana de seguimiento de 86,94 meses (16,4-102,7).

Lograr EMR negativa durante el mantenimiento vs lograrlo durante consolidación, durante la inducción o con el trasplante. SLP y SG.

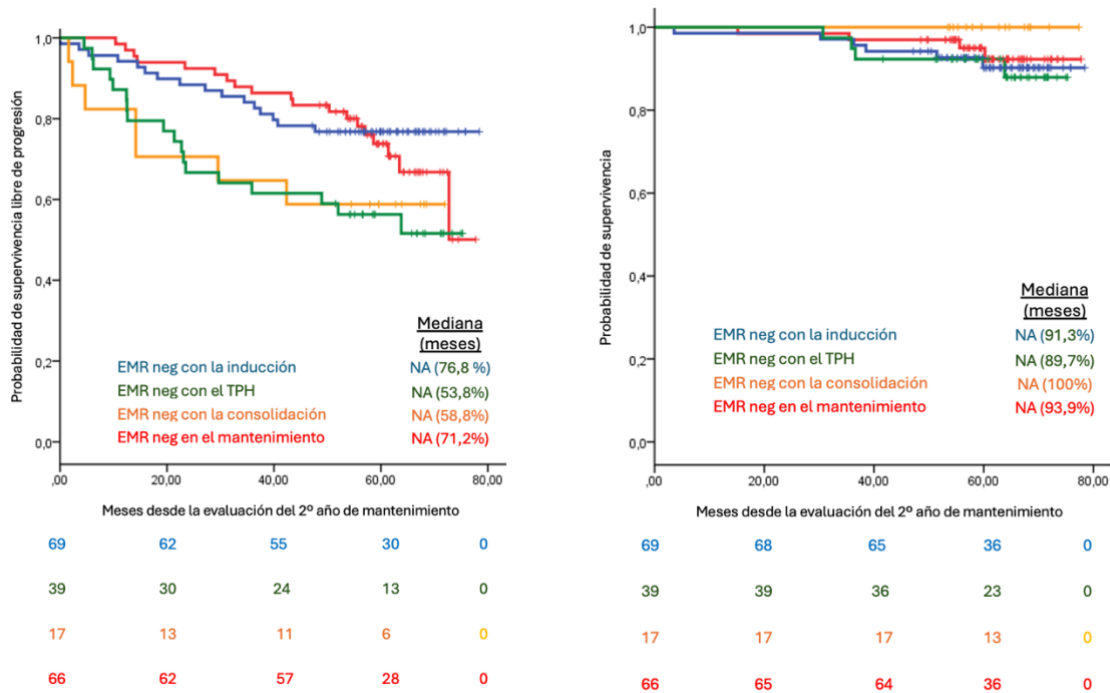


Figura 22. Comparativa de SLP y SG atendiendo si se logra EMR negativa con la inducción (azul), con el trasplante (verde), con la consolidación (naranja) o con el mantenimiento (rojo).

Atendiendo a la SLP, con una mediana de seguimiento de 61,21 (47,15-78,42):

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento no hay diferencias en el riesgo de progresar si se alcanza la EMR negativa en la inducción vs mantenimiento.

HR (95% IC) 0,85 (0,43-1,63) Log-rank test $p=0,594$.

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento el riesgo (HR 95% IC) de progresar si se alcanza la EMR negativa con el trasplante vs mantenimiento es de 1,95 (1,02-3,71) Log-rank test $p=0,043$.

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento no hay diferencias en el riesgo (HR 95% IC) de progresar si se alcanza la EMR negativa en la consolidación vs mantenimiento es de 1,81 (0,76-4,3) Log-rank test $p=0,18$.

Atendiendo a la SG con una mediana de seguimiento 61,64 meses (41,63-78,42):

Desde la evaluación del segundo año de mantenimiento no existen diferencias, en términos de SG, según cuando se alcance la EMR:

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento el riesgo de fallecer si se alcanza la EMR negativa en la inducción vs mantenimiento es NS Log-rank test $p=0,575$.

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento el riesgo de fallecer si se alcanza la EMR negativa con el trasplante vs mantenimiento es NS Log-rank test $p=0,493$.

Desde la evaluación del final del segundo año del mantenimiento el riesgo de fallecer si se alcanza la EMR negativa en la consolidación vs mantenimiento es NS Log-rank test $p=0,983$.

5- Discusión:

a) Resultados del GEM12MENOS65 y GEM14MAIN contra estudios similares

Los resultados del GEM12MENOS65 y su estudio concatenado GEM14MAIN no guardan precedente en el mieloma. Se ha obtenido una mediana de SLP de 84,4 meses (82,1-85,6) y un 68,8% de pacientes continua con vida con una mediana de seguimiento 100,73 meses (9,23-131,88).

Para dilucidar el impacto real de los resultados del ensayo del GEM es necesario compararlo con ensayos clínicos de diseño actual y similar, empezamos atendiendo al ensayo clínico aleatorizado de estructura similar DETERMINATION (80). En él se propone comparar 2 ramas; la primera con 8 ciclos de VRd sin trasplante y la segunda rama con 3 ciclos de VRd seguidos de trasplante autólogo acondicionado con melfalán y consolidación con otros dos ciclos de VRd. Los pacientes de ambas ramas recibieron mantenimiento con lenalidomida hasta progresión. En la rama sin trasplante, la SLP se situó en 46,2 meses y en la rama con trasplante en 67,5 meses. La superioridad de los resultados del GEM12MENOS65 probablemente se puedan atribuir al denominado “VRdGEM” consistente en una inducción previo al trasplante autólogo con 6 ciclos de VRd de 28 días de duración, con 21 días de lenalidomida, seguidos de otros 2 ciclos iguales en la consolidación tras el trasplante. Los resultados del GEM12 son superiores incluso a pesar de que el mantenimiento en el GEM14MAIN no era indefinido.

La cuestión más actual radica en la adición de un cuarto fármaco al esquema de inducción. Por ello, los estudios más modernos incorporan un anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD38 al esquema de inducción y están empezando a arrojar resultados muy prometedores, si bien su seguimiento aun es corto.

El ensayo clínico fase 3 CASSIOPEIA (81) cuyo diseño consiste en comparar de forma aleatorizada la adición de daratumumab a cuatro ciclos de VTd, seguido de trasplante y consolidación con otros 2 ciclos de Dara-VTd. Posterior mantenimiento consistente en que los pacientes con respuesta parcial o superior fueron aleatorizados (en proporción 1:1) a daratumumab cada 8 semanas u observación. Con una mediana de seguimiento de 44,5 meses el 60% de los pacientes de la rama con daratumumab continúan sin progresar frente a la rama control donde la mediana de SLP es de 51,5 meses. Aun con las diferencias del diseño del estudio, estos resultados no parecen ser superiores al ensayo GEM12 a pesar del cuarto fármaco. Es más, en la última actualización de los datos de este ensayo (82) se muestra que la rama control presenta 52,8 meses de mediana de SLP comparado con los 83,7 meses de la rama experimental, resultados parecidos al GEM12 sin el cuarto fármaco.

Más recientemente, con el estandarizado VRd, también se ha analizado el beneficio de añadir el antiCD38. Primeramente, en el ensayo clínico GRIFFIN en Estados Unidos (83) con ciclos de VRd de 21 días con 14 días de lenalidomida. El esquema de tratamiento de dicho ensayo consiste en 4 ciclos de inducción con daratumumab semanal, trasplante autólogo acondicionado con MEL200 y 2 ciclos de consolidación con una sola dosis de daratumumab el primer día de cada ciclo seguido de 2 años de mantenimiento con Rd

o DRd según la rama inicial, sin existir otra aleatorización como en el estudio CASSIOPEIA. Finalizados los 2 años de mantenimiento se podía continuar con lenalidomida según la política de cada centro. En el análisis final, la tasa de respuestas completas en la rama experimental fue del 83% comparado con el 60% de la rama control. La tasa de SLP a los 4 años fue del 87,2% en la rama con el antiCD38 y del 70% en la rama control sin encontrar diferencias en la SG debido al corto seguimiento y a la eficacia de ambos esquemas. Como dato relevante, los pacientes que no continuaron con lenalidomida tras los dos años de mantenimiento no tuvieron impacto pronóstico en términos de SLP. Realizando una comparativa de estos resultados con el GEM12/14, lo cual es complejo debido a la diferencia del diseño de los ensayos, la tasa de RC tras el autólogo en el GEM12 es del 48,25% vs el 52% de este ensayo. (11) Esta tasa aumenta en el GEM12/14 al 84,4% (Rd) y 89,4% (IRd) tras el mantenimiento (79) mientras que en la rama con antiCD38 del estudio GRIFFIN esta tasa es del 83%. Hay que tener en cuenta, que no todos los pacientes del GEM12 prosiguieron en el GEM14 y que el 100% de los pacientes que ingresó en el GEM14 lo hizo al menos en RP. Aun así, la tasa de SLP del GEM14 a los 4 años es menor y se sitúa en torno el 70%. Debemos esperar a un mayor seguimiento del estudio con el anti-CD38 para confirmar su superioridad. En cuanto a las tasas de EMR negativa son muy similares, en el GEM12 tras el trasplante son del 53,6% comparado con el 52% para la rama del ensayo GRIFFIN con daratumumab. El ensayo GEM14 finaliza con unas tasas de EMR negativa del 72% vs 64% del DVRd. Llama la atención, la baja tasa de RC y EMR negativa de la rama control, 60% y 30% respectivamente, orientando una vez más a la importancia de los 8 ciclos del VRd-GEM.

Más actual es el ensayo clínico PERSEUS, en Europa (9). Con un diseño más parecido al del GEM12/14. Busca analizar también el beneficio de añadir el anticuerpo contra el CD38, daratumumab, al esquema de VRd, pero con ciclos de 28 días. También se realizaron 4 ciclos de inducción, trasplante autólogo, dos ciclos de consolidación seguidos de mantenimiento hasta progresión. Los pacientes aleatorizados al antiCD38 en la inducción también lo recibieron durante el mantenimiento. Después de al menos 24 meses de mantenimiento, se retiraba el daratumumab en pacientes con RC o superior con EMR negativa sostenida con una sensibilidad de 10^{-5} durante al menos 12 meses, estos pacientes continuaron recibiendo lenalidomida hasta EP o toxicidad inaceptable. De forma muy interesante, se reanudaba el tratamiento con daratumumab si los participantes presentaban una pérdida de RC sin llegar a EP o una reaparición de la EMR. Con una mediana de seguimiento de 47,5 meses, la tasa de SLP se sitúa en la rama experimental en el 89,9% y en la rama control en el 70,9%. Las tasas de EMR negativa fueron del 75,2% para la rama con el antiCD38 y 47,5% para la control con una sensibilidad de 10^{-5} mientras que para una sensibilidad de 10^{-6} fue del 65,1% vs 32,2% respectivamente. La tasa de EMR negativa sostenida durante 12 meses fue del 64,8% vs 29,7%. Estos resultados positivos para daratumumab son acordes a lo visto en los anteriores ensayos clínicos y aunque la SLP parece superior a la del GEM12/14 habrá que esperar a la mayor madurez de los resultados. Sobre la rama con daratumumab que incluye un “rescate precoz” basado en el componente M y la EMR aún no se han publicado datos.

Reflejar también estudios donde se han incorporado otros fármacos a la primera línea del tratamiento del MM como es el caso de carfilzomib en el ensayo fase II del IFM(84).

El esquema planteado en este estudio consiste en 4 ciclos de KRd, trasplante autólogo acondicionado con MEL200, 4 ciclos de consolidación con KRd y mantenimiento con un año de lenalidomida. En este estudio la mediana de SLP se sitúa en 56,4 meses.

Reseñar también el estudio BENEFIT(85) añadiendo isatuximab a la primera línea. Aquí se compara Isa-VRd con el mismo esquema sin bortezomib, si bien es un estudio para pacientes no candidatos a trasplante y con una mediana de seguimiento aun corta de 23,5 meses, muestra una PFS estimada a los 24 meses del 80% para la rama sin el inhibidor del proteasoma y del 85,2% para la rama con los cuatro fármacos.

Con isatuximab en primera línea en pacientes candidatos a trasplante, el grupo alemán de MM en el estudio GMMG-HD7 explora su combinación con VRd (86). Sus resultados han sido actualizados en EHA 2024 (87). En este ensayo aleatorizado se compara una inducción de 3 ciclos de 42 días de Isa-VRd con VRd, seguidos de un trasplante autólogo acondicionado con MEL200 o dos trasplantes autólogos en caso de no lograr RC o si el paciente presentaba citogenética de alto riesgo, seguido de una nueva aleatorización para continuar con 36 meses de mantenimiento con lenalidomida en monoterapia o combinada con isatuximab. Los resultados muestran que los pacientes lograron mejores respuestas en el grupo Isa-VRd frente al grupo VRd (MBRP o superior en el 82,8% frente al 68,7% y RC o superior en el 43,5% frente al 34%). Además, la tasa de EMR negativa tras el trasplante en el grupo Isa-VRd fue del 66,2% en comparación con el grupo VRd donde se situó en el 47,7%. Entre los pacientes que finalizaron el estudio las tasas de EMR negativa fueron del 72,0% después de Isa-VRd y del 56,5% después de VRd, una vez más resultados con la misma magnitud de los del GEM12/14.

A pesar de todo, el panorama del tratamiento del MM en los próximos años será radicalmente distinto gracias a la incorporación de agentes novedosos que con gran efectividad ya empiezan a aparecer como rescate en pacientes multirrefractarios, como es la terapia celular y los anticuerpos biespecíficos. Un ejemplo es el ensayo clínico de la European Myeloma Network CARTITUDE 6 (88) donde se compara el trasplante autólogo acondicionado con MEL200 contra la terapia CAR-T contra BCMA con Cilta-cel tras inducción con D-VRd. En la rama CAR-T, este se infunde tras 6 ciclos de inducción y se continua con un mantenimiento con lenalidomida por 2 años. La rama control consiste en 4 ciclos de inducción, 2 de consolidación tras el trasplante seguido del mantenimiento por 2 años con lenalidomida. En ambas ramas se puede continuar de forma indefinida con el mantenimiento a criterio del investigador.

También de forma muy interesante, se está estudiando el empleo de la terapia CAR-T como “rescate” de los pacientes con respuesta insuficiente tras el trasplante autólogo como es el ensayo KARMMA9. En dicho ensayo se compara el mantenimiento estándar con lenalidomida con el tratamiento con Ide-Cel (otro CAR-T frente a BCMA) (89).

También la incorporación de los anticuerpos biespecíficos a la primera línea como es el ensayo MajesTEC-7 en el que se compara en primera línea en pacientes no candidatos a trasplante autólogo la combinación de teclistamab (un anticuerpo biespecífico BCMA/CD3), lenalidomida y daratumumab contra el estándar de tratamiento DRd(90). Mencionar aquí el ensayo GEM-TECTAL en el que se busca la efectividad de combinar dos anticuerpos biespecíficos, teclistamab y talquetamab (un anticuerpo biespecífico

frente a GPRC5D), en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de alto riesgo (91).

b) La progresión biológica precoz y estudios donde se analiza basado en el componente monoclonal

El diseño de este ensayo clínico, así como la rigurosidad de los datos que se recogen, ha permitido realizar múltiples subestudios clínicos y biológicos de enorme valor entre los que se engloba el presente estudio.

Recordemos que se registra la reevaluación de la enfermedad tras cada ciclo, atendiendo al CM en suero y orina junto con la inmunofijación. Esto nos ha permitido revisar cada ciclo para detectar cualquier aumento del CM o positivización de la IF dando pie a la posibilidad de detectar la PBP. También, nos ha permitido evaluar si el cambio terapéutico precoz, el trasplante autólogo, puede mejorar el pronóstico gracias a que hemos podido identificar qué pacientes fueron al trasplante en PBP.

Hemos considerado el trasplante como un cambio terapéutico al tratarse de una modalidad de tratamiento totalmente diferente a los fármacos que integran la inducción, además las altas dosis de quimioterapia ha sido un tratamiento independiente establecido en el MM durante más de diez años(92).

El objetivo final del presente estudio es dar lugar a una primera evidencia que suponga la revisión de los criterios para iniciar tratamiento del IMGW, porque recordemos que el posicionamiento actual es *“pueden pasar meses o años hasta la aparición de síntomas”* y por ello se justifica la abstención terapéutica con datos incipientes de progresión o recidiva ya que *“que tratar a los pacientes antes de la progresión clínica*

solo conduciría a una toxicidad innecesaria”(25). El IMWG mantiene que el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente cumpla criterios de recaída clínica asociada al menos a un síntoma CRAB junto con recaídas biológicas asintomáticas agresivas(35).

En esta dirección se publicó por parte del GEM en diciembre 2020 una carta al editor de la revista *Blood Advances* (74) recalcando la necesidad imperiosa de buscar una definición para fallo terapéutico precoz y que la intervención en ese momento mejora el pronóstico de los pacientes. Esta publicación reflejaba un análisis preliminar de los datos del presente estudio.

Si analizamos los pacientes en PBP pretrasplante, encontramos primeramente los 10 pacientes que realizan la PBP antes del trasplante y no pueden llegar al mismo por salir del ensayo por protocolo al realizar EP. Estos presentan un pronóstico ominoso, al fin y al cabo, son pacientes refractarios primarios al tratamiento de inducción. Asocian una gran tasa de mortalidad temprana, del 80%, y recordemos que la mediana de tiempo desde que presentan la PBP a fallecer es de 15,18 meses (2,04-30,36) con una SLP desde el inicio del ensayo es de 7,46 meses (6,69-8,22) con una SG es de 27,35 meses (5,7-48,97).

Salvando las distancias, pues se trata de un estudio en pacientes con al menos tres líneas pero explorando la misma premisa, Kumar et al.(93) realizaron un estudio multicéntrico para indagar sobre el pronóstico de los pacientes verdaderamente refractarios a inhibidor del proteasoma e inmunomodulador como es nuestro caso. Encontraron que la mediana de SG fue de 13,0 meses (11.1 a 14.5) y la mediana de SLP de 5,0 meses (4,3 a 5,7).

Recordar que en nuestro estudio de estos 10 pacientes el 60% se considera de alto riesgo por citogenética. El mal pronóstico de este tipo de pacientes hace fundamental una rápida reorientación atendiendo a los factores de riesgo dinámicos, como es la refractariedad al tratamiento de inducción.

Si atendemos a los pacientes que, si llegaron al trasplante en PBP y fueron “rescatados”, hasta la actualidad sólo existen unas pocas publicaciones que analicen las ventajas del tratamiento precoz, todas ellas en recaída bioquímica. Un ejemplo es el subanálisis del ensayo Endeavor donde se refleja el mencionado beneficio al tratar a los pacientes antes de la recaída clínica. Sin embargo, cabe de nuevo recordar que sistemáticamente prácticamente la totalidad de los ensayos clínicos en recaída permiten la inclusión de enfermos en progresión bioquímica(42) lo que lleva a aprobación de fármacos que se benefician de las ventajas de tratar a pacientes con baja carga tumoral en contra de los criterios de inicio de tratamiento del IMGW.

Sorprendentemente, siguiendo esta corriente de pensamiento se publicó un primer estudio de la Clínica Mayo por S. Sidana et al(94). En él se analiza el patrón de recaída en enfermos que logran RC. En 59 (25%) pacientes la recaída ocurre como recidiva bioquímica, en 58 (24%) como recaída sintomática, en 88 pacientes (37%) con inmunofijación positiva o aumento de CM que no cumplió con los criterios de recaída/progresión y en 34 (14 %) pacientes con proporción anormal de cadenas ligeras libres. En este estudio la SG desde el inicio del tratamiento de primera línea fue superior en los pacientes que comenzaron el tratamiento de segunda línea en recaída bioquímica frente a los que iniciaron el rescate en recaída sintomática (125 meses frente a 81, $p=0,001$). También se especula sobre si empezar el tratamiento de forma más precoz,

puede hacer que los enfermos toleren mejor el tratamiento y se pueda administrar de forma completa, al contrario de si tienen daño orgánico.

Un segundo estudio también de la Clínica Mayo(95), más actual, en el que se compara el pronóstico de los pacientes tratados en progresión bioquímica con los que fueron tratados en recaída clínica. El 60,4% de 1347 pacientes incluidos en el estudio fue tratado en progresión bioquímica y este grupo de pacientes presentó una mejor SLP desde el inicio del tratamiento de segunda línea en comparación con los pacientes fueron tratados en progresión clínica (17,0 meses frente a 9,6; $p < 0,001$), así como una mediana de SG más prolongada medida desde la primera recaída (59,4 frente a 26,2 meses; $p < 0.001$). También se refleja en la publicación que 94 de las 534 recaídas clínicas (17,6%) fue agresiva (considerado como nueva enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas o hiperviscosidad que requirió plasmaféresis en el momento de la recaída). Se señala en el texto la siguiente cita: *“en nuestra institución hay un consenso general de iniciar tratamiento cuando aparezcan los síntomas CRAB”*, pero los datos de la publicación reflejan que el 60,4% de los enfermos con mieloma en recaída en la Clínica Mayo entre el 15 de febrero de 2001 y el 15 de diciembre de 2018 inició el tratamiento de forma más precoz y que conllevó un beneficio clínico. Sin embargo, a pesar de su propia evidencia, continúan sin recomendar el tratamiento en fases precoces de la recaída.

Otra interesante revisión de los patrones de progresión nos la da el GEM(96) en pacientes no candidatos a trasplante autólogo. Se trata de una revisión de 2015 cuando los tratamientos de alta eficacia en pacientes mayores no existían y por lo tanto la tasa

de respuestas profundas era muy baja. Esto condicionaba una mayor agresividad de las recaídas, ocurriendo de forma sintomática en la mayoría de los pacientes (113 de 145). Sin embargo, en nuestro estudio donde la tasa de RC es mayor del 50% tras la inducción, existe un intervalo de tiempo antes de la progresión bioquímica que como hemos demostrado podemos detectar. Esta pérdida de respuesta anterior a la progresión bioquímica es lo que proponemos llamar PBP y consideramos que es el momento en el que se debería iniciar el tratamiento de rescate.

En nuestro estudio, el 92,6% los pacientes que reciben el trasplante en PBP son rescatados igualando su pronóstico con el resto de la serie, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP ($p=0,5$) y SG ($p=0,194$). Esto es especialmente relevante debido a que las progresiones en el seno de la inducción suelen ser de mayor agresividad pues traducen refractariedad al tratamiento, recordemos que esto se refleja en los 10 pacientes que presentaron la PBP precozmente y no pudieron llegar a trasplante por presentar EP y salir del ensayo con una mediana a EP desde el inicio de la PBP de 2,42 meses (95% CI: 1,14-3,9).

De 40 pacientes que presentaron PBP tras el trasplante, y por lo tanto tampoco pudieron beneficiarse de un cambio terapéutico, el 92% de los pacientes ha progresado con una mediana de seguimiento de 60,7 meses (9,23-76,62). Esto hace que su SLP tras el trasplante sea de 17,6 meses (13,1-22,1); pronóstico notablemente inferior al resto de pacientes que no presentan PBP.

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con citogenética de alto riesgo era la mitad que la serie global (14,6% vs 29.2%). Esto podría justificar la sensibilidad a la quimioterapia con melfalán o busulfán/melfalán.

c) Progresión biológica precoz basada en enfermedad medible residual y su valor en el mieloma múltiple

Atendiendo a la EMR no hemos podido realizar una comparativa con un rescate precoz, recordemos que en el GEM 12 y 14 solo habrá una determinación de EMR antes del trasplante o bien dos si se logra RC antes del sexto ciclo de inducción. En los pacientes con dos evaluaciones previas al trasplante no existió en ningún caso aumento de EMR entre ellas. El hecho de no haber mediciones más consecutivas de EMR es también una debilidad de este estudio.

Está plenamente demostrada la importancia de lograr EMR negativa incluso por encima de otros factores pronósticos(45). Y también, en publicaciones más actuales, de mantenerla negativa de forma sostenida(32).

Estos datos se reflejan en nuestro estudio. Si ponemos el foco desde el final del mantenimiento, el 68,8% los pacientes que en algún momento lograron EMR negativa continua sin progresar con una mediana de seguimiento de 60,81 (36,34-78,42) y el 75,5% de los pacientes que lograron tener EMR negativa sostenida durante todo el mantenimiento.

En el estudio previamente mencionado DETERMINATION (80), los pacientes con EMR negativa por NGS con una sensibilidad de 10^{-5} presentaron desde el momento de la evaluación de la EMR una SLP a los 5 años del 59,2% en la rama sin trasplante y del 53,3% en la rama con trasplante. Sin embargo, a los pacientes a los que se les detectaba EMR positiva, su SLP fue de 33,4 meses en la rama de VRd y de 50,6 meses en la rama del trasplante. Estos datos son concordantes con nuestro análisis donde el 57,8% de los pacientes que logran alcanzar EMR negativa no progresarán con una mediana de seguimiento de 100,63 meses (30,78-116,76) desde el inicio del estudio. Con un HR de acabar en EP si no se logra EMR negativa de 2,83 (2,01-3,97).

Esto ha condicionado que en las revisiones más actuales del MM se esté postulando por el empleo de la EMR para la toma de decisiones terapéuticas. Como ocurre en el estudio publicado por Martinez-Lopez et al(97) donde en 67 pacientes de 400 se tomó una decisión de cambio en el tratamiento (intensificación, discontinuación o cambio a una nueva terapia) basado en la EMR. Aquellos pacientes en los que se realizó un cambio de tratamiento basado en la EMR mostraron una mediana de SLP de 104 meses en comparación con los 62 meses de los 333 pacientes en los que no se actuó en función de los resultados de la EMR ($p= 0,005$). También se arroja un dato muy destacable, en los pacientes que lograron EMR negativa durante el mantenimiento, en al menos una determinación, la interrupción del tratamiento comparado con la continuación no impactó en la SLP (mediana de SLP de 120 meses frente a 82; $p = 0,1$). Además, en los pacientes con una EMR positiva durante el mantenimiento, una decisión clínica (ya sea intensificación o cambio de terapia) otorgó una mejor SLP frente aquellos pacientes en

los que no se realizó ningún ajuste (mediana de SLP no alcanzada frente a 39 meses, $p = 0,02$).

Sobre la misma muestra de pacientes que nuestro estudio, aunque con un seguimiento mucho menor, Bruno et al. (98) analizan el impacto de lograr EMR negativa tras la inducción y la consolidación. Utilizando un análisis tiempo dependiente demuestran una reducción del riesgo de progresar en un 82% (HR, 0.18; 95% CI, 0,11 a 0,30; $p < 0,001$) y un 88% de reducción en el riesgo de fallecer (HR, 0,12; 95% CI, 0,05 a 0,29; $p < 0,001$) si se logra la negativización de la EMR. No se encontraron diferencias en la tasa de SG o SLP a los 36 meses según cuándo se lograba EMR negativa (este dato se discutirá en el siguiente apartado). También se refleja el papel del mantenimiento y como logra que 33 de 73 pacientes que aun eran EMR positivos continúen profundizando su respuesta y logren su negativización. A su vez, en esta publicación se recoge lo que hemos mencionado previamente: cómo lograr EMR negativa revierte el impacto de tener una enfermedad de mal pronóstico (R-ISSIII). Remarca que el riesgo es “dinámico” por lo que pacientes de riesgo adverso pueden tener un pronóstico favorable si logran EMR negativa.

Estos datos se continúan con la publicación de Rosiñol et al. (79). Donde se comunican los resultados del mantenimiento del GEM14. En este artículo se refleja también la importancia de lograr EMR negativa. Como el pronóstico de los pacientes que entran al ensayo con EMR negativa y la mantienen es el mismo que los que alcanzan el estatus de EMR negativa durante el mantenimiento: continuando el 84.9% (69.5-92.9) vs 82.3% (73.4-88.5) sin progresar en el último seguimiento respectivamente. También se menciona que el pronóstico es peor en aquellos pacientes que no logran alcanzar este

hito o han positivizado la EMR durante el estudio con una SLP a los 4 años de 53.6% (37.8-67.0) vs 41.7% (17.4-64.5) respectivamente. Mencionar que estos pacientes que tienen la EMR negativa de forma sostenida se benefician de retirar el tratamiento de mantenimiento con poco riesgo de progresar, sólo ha progresado el 17,2% en 4 años.

En la misma corriente de pensamiento basada en dilucidar la posibilidad de retirar el tratamiento de mantenimiento encontramos el estudio realizado en Reino Unido “Myeloma XI trial” (99). En él se objetivó que en los pacientes con una única alteración genética de alto riesgo (del(1p), del(17p), and t(4;14)) el beneficio del mantenimiento continuado era obvio con una mediana de SLP de 10,9 frente a 57,3 meses. Sin embargo, estos resultados no fueron favorables en los pacientes con ganancia (1q) al igual que en los pacientes con mieloma “doble hit”. Aluden finalmente a la necesidad de nuevas estrategias de mantenimiento en estos pacientes.

Otro subanálisis del “Myeloma XI trial” se comunicó por Charlotte Pawlyn et al en el ASH 2022 (100) con el objetivo de comprender el beneficio del mantenimiento en función de la EMR (con una sensibilidad de 10^{-4}). Para ello se realizó un análisis de landmark utilizando como puntos de corte el segundo, tercer, cuarto y quinto año tras el inicio del mantenimiento. Los datos indican que el efecto positivo del mantenimiento se pierde a partir del año cuarto y quinto. En los pacientes que presentaban EMR negativa tras el trasplante, este beneficio se pierde desde el tercer año. Estos datos son acordes a los resultados del GEM14, aunque hay que tener en cuenta que en este tipo de análisis la muestra es muy reducida en los puntos de corte más tardíos y por ello el beneficio del mantenimiento puede no ser detectado.

El ensayo clínico fase 2 MASTER (101) busca adaptar la terapia a la EMR. Propone cuatro ciclos de inducción con Dara-KRd seguido de trasplante autólogo y de consolidación con Dara-KRd durante 8 ciclos. En este estudio se realizó evaluación de la EMR tras la inducción, tras el trasplante, después de los primeros 4 ciclos de consolidación y al finalizar el tratamiento. Los pacientes con dos determinaciones de EMR negativa con una sensibilidad de 10^{-5} interrumpían el tratamiento y pasaban a observación, esto fue denominado como EMR ("MRD-SURE"). Los pacientes que nunca cumplieron estos criterios continuaban con un mantenimiento con lenalidomida. Destacar que se trata de un estudio enriquecido para pacientes de alto riesgo citogenético que los clasificó según el número de alteraciones genéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16), o del(17p)). El 81% de los pacientes logró EMR negativa y el 71% fueron MRD-SURE. A los 24 meses de seguimiento la incidencia de recaída de los pacientes que finalizaron tratamiento por lograr el estatus MRD-SURE fue del 9% en los pacientes sin alteraciones genéticas, del 9% en aquellos con una alteración y del 47% para aquellos con más de una alteración. Este estudio demuestra un perfil de pacientes en el que es seguro retirar el tratamiento activo realizando una observación estrecha.

Gracias a estos estudios, se determina que la EMR no sólo tiene utilidad pronóstica, sino que también tiene utilidad clínica en el manejo de los pacientes ayudando a retirar un tratamiento, que implica importantes efectos adversos, o a intensificarlo cuando no se logre la profundidad de respuesta adecuada.

Nuestro estudio se focaliza en analizar mediante citometría de flujo qué ocurre en los pacientes que pierden el estatus de EMR negativa a la vez que se estudia qué impacto tiene su aumento en aquellos que no logran negativizarla. Hemos objetivado que lograr

y mantener EMR negativa hasta finalizar de los dos años de mantenimiento aporta un pronóstico excelente, con el 75,5% de los pacientes sin progresar y el 94% con vida tras 60 meses de haber finalizado el segundo año de mantenimiento, comparado con los resultados notablemente inferiores de los pacientes que perdieron el estatus EMR negativo, aquellos que no alcanzaron nunca EMR negativa y la tuvieron estable durante el seguimiento y aquellos que tampoco habían alcanzado EMR negativa pero presentaron una cinética ascendente con aumento en 1 logaritmo o más.

Estos resultados se superponen a los publicados por Martínez-López et al en 2020 (102) donde utilizando la NGS como método de determinación de EMR, se analiza la importancia de lograr EMR negativa con una sensibilidad de 10^{-6} . Por un lado, en pacientes en primera línea, donde los pacientes con EMR negativa presentan una mediana SLP de 87 meses comparado con los 32 meses de los que no la logran y, por otro lado, en pacientes en segunda línea donde los que logran dicho hito presentan una mediana de SLP de 42 meses contra los 17 meses de los que no. Más interesante y similar a nuestro análisis es el que realiza sobre la dinámica de la EMR comparando tres patrones: a) pacientes con tres muestras o más con EMR negativa con sensibilidad de 10^{-6} , b) detectable pero decreciente en las determinaciones consecutivas y c) pacientes en los que aumenta 1 logaritmo o más. Siendo la SLP mayor en los grupos a y b (no alcanzada la mediana y con más del 80% de los pacientes sin progresar) comparado con los 55 meses del grupo c, sin encontrar diferencias entre los dos primeros grupos. Datos similares a los que encontramos en nuestro análisis.

Resaltar el análisis de la dinámica de la EMR durante el mantenimiento con Ixazomib recientemente publicado por Paiva et al. (103) de los ensayos TOURMALINE-MM3 y MM4. En esta publicación se vuelve a reseñar la importancia de mantener en el tiempo la EMR negativa. Aquellos pacientes que partiendo de EMR negativa la positivizan a los 14 meses desde el inicio del mantenimiento obtienen una SLP a los 2 años del 34,2% comparado con el 75% de los que la mantienen negativa. Por otro lado, los pacientes que la negativizaron tras esos 14 meses (iniciaron en el mantenimiento con EMR positiva) obtienen un pronóstico similar con una SLP a los 2 años del 76,8%. Y finalmente los pacientes con EMR positiva de forma persistente durante el mantenimiento presenta una SLP a los 2 años del 27,6%. El HR de morir o progresar si se positivizaba la EMR a los 2 años del inicio del mantenimiento fue de 3.31 (95% CI; 1,77-6,20, $p < 0,001$). Estos resultados se repiten si la conversión ocurre de formas más tardía, a los 28 meses. Destacar, que en esta publicación se vuelven a dar datos que orientan a que la EMR debe cambiar las estrategias terapéuticas pues el mantenimiento con Ixazomib no mejora la SLP de los enfermos con EMR negativa, pero si en aquellos con EMR positiva. Estos datos van en la misma línea que nuestro estudio.

En una revisión actual de Bruno Paiva et al. (104) se comparan las SLP y SG de todos los pacientes en EMR negativa de 15 ensayos clínicos. Se atiende a si la EMR negativa se logró con la rama experimental o con la rama control. Sorprendentemente, los pacientes con EMR negativa de las ramas de control tenían peor pronóstico de los que lograron EMR negativa con las ramas experimentales. Concluyendo, por tanto, que también es importante el tratamiento con el que se haya logrado negativizar la EMR porque los brazos experimentales son normalmente más potentes. Los resultados de este estudio

son limitados debido a la heterogeneidad en los ensayos que incluye y de los métodos de determinación de EMR.

También debemos mencionar la importancia de la EMR en el seno de las nuevas terapias(105) como son los pacientes tratados con el CAR-T anti-BCMA. Los pacientes tratados con Idecabtagene Vicleucel con EMR persistentemente negativa muestran unos resultados de SLP y SG muy superiores a los que no. Estos resultados también se observan con otros CAR-T anti-BCMA como Ciltacabtagene Autoleucel donde los pacientes con EMR mínima residual negativa persistente durante más de 1 año tienen unas tasas de SLP y OS del 100% a los dos años desde el inicio del ensayo CARTITUDE-1(106).

Debido a los datos que presentamos y con los que acabamos de revisar, junto a la mejora en la profundidad de la respuestas que ocasionan los nuevos fármacos, se está preconizando a favor de la utilización de la EMR como objetivo primario en ensayos clínicos para la aprobación de nuevos fármacos como refleja un editorial de Blood (107). Esto está siendo finalmente tomado en consideración por la FDA(108). La utilización de la EMR como objetivo primario tendrá un gran impacto en el desarrollo de fármacos siendo muy importante tanto a nivel regulatorio como a nivel de desarrollo de nuevos ensayos clínicos.

d) Comparativa utilizando de forma combinada la enfermedad medible residual y el componente monoclonal

Con los datos disponibles es un análisis que no se puede realizar. La razón es que el tiempo a EP desde PBP por CM es muy corto y desde EMR más largo como ya hemos mostrado. El principal problema en nuestro estudio es que las evaluaciones de EMR son limitadas, por ejemplo, en el caso del mantenimiento pasaba un año entre determinaciones. En nuestro estudio sólo en 3 de los 40 pacientes con PBP tras el trasplante se detectó antes un incremento en la EMR.

Sin duda esto cobrará importancia en el futuro con métodos donde se pueda medir la EMR en sangre periférica (determinación de CTCs o espectrometría de masas) sin precisar de métodos invasivos como en la actualidad.

e) El valor de alcanzar de forma precoz enfermedad medible residual negativa

En nuestro análisis, también intentamos explicar la importancia del momento en que se logra EMR negativa. Los pacientes que lograron alcanzar EMR negativa presentan el mismo pronóstico independientemente de cuándo se alcanzó este estado. Nuestro análisis profundiza el realizado por Bruno et al (98) sobre esta misma muestra y obtiene resultados similares con mayor seguimiento y añadiendo el mantenimiento. Recalcar que en el análisis de lograr EMR negativa durante el mantenimiento se pierden los pacientes que no entraron al GEM14 por ello hemos unificado en la comparativa los que lograron EMR negativa previamente (inducción, trasplante y consolidación) en los que habíamos demostrado que no existen diferencias pronósticas. Por lo tanto, según nuestro estudio, tiene el mismo valor cuándo se alcanza EMR negativa.

La bibliografía que busca explorar este hecho es escasa y contradictoria, es complicado encontrar estudios similares que además realicen la misma sistemática y metodología para estudiar la EMR.

Al igual que ocurre en los pacientes de nuestro estudio existen publicaciones con las nuevas terapias donde la tasa de EMR negativa va aumentando conforme se avanza en el tratamiento (12)(60)(109), pero no analizan si los enfermos que logran dicha profundidad de respuesta de forma más tardía tienen el mismo pronóstico que los enfermos que la logran antes.

Una aproximación parecida es el estudio realizado por Qian Sun et al (110) en pacientes que logran EMR negativa tras un esquema similar al de nuestro análisis basado en bortezomib y lenalidomida en inducción seguido de trasplante y posterior mantenimiento. Analiza el impacto de la EMR negativa según cuando se logre: tras la inducción, tras el trasplante o en el mantenimiento. Se observa que los pacientes que logran EMR negativa tras la inducción tienen mejor pronóstico en términos de SG y SLP que el resto, este efecto se diluye si se analizan sólo pacientes con citogenética estándar.

En un subanálisis de esta otra publicación de Hyunsoo Cho et al (111) sobre impacto de la EMR por NGS en pacientes de práctica clínica real, podemos objetivar que los pacientes que logran EMR negativa tras el trasplante presentan peor pronóstico que los que lo hacen antes del mismo.

f) Tiempo a enfermedad progresiva y mortalidad asociada

En cuanto al tiempo desde la PBP a la EP, hemos comprobado que es totalmente dependiente de la profundidad de la respuesta y de la magnitud del incremento del CM

en la PBP. Si los pacientes logran una RC y realizan una PBP aumentando su EMR 1 logaritmo o más pasará una mediana de 14,17 meses (95% CI: 8,8-34,5) hasta realizar EP, si hubieran logrado negativizar la EMR y pierden ese estatus de EMR pasará una mediana de 23,1 meses (95% CI: 16,8-29,9). Si atendemos al CM el tiempo desde que presentan ese primer aumento de CM a EP es de 3.9 meses (95% CI: 1,9-6,5) si la PBP ocurre tras el trasplante y de 2,42 meses (95% CI: 1,14-3,9) si aparece pretrasplante.

Este dato es extremadamente relevante, nos indica el tiempo estimado que tenemos para abortar la progresión.

En un subanálisis realizado sobre la EMR del mencionado artículo de Martínez-López et al (102), objetivaron que si se ocurría una recaída molecular, definida como un aumento de EMR en 1 logaritmo, ocurría la recaída clínica en 9 de cada 10 casos. La recaída molecular precedió a una recaída según lo definido por los estándares convencionales de IMWG en una mediana de 13 meses (1-28 meses).

La importancia absoluta de evitar llegar a EP se demuestra no solo en la mejor SLP sino en las mejores tasas de supervivencia global de los pacientes que no la presentan nunca, bien porque nunca hicieron PBP o bien porque se les abortó gracias al “*rescate precoz*”. Los pacientes que presentan EP presentan menor SG, pero lo extraordinario es que el exceso de mortalidad ligado a la EP es muy precoz, el 46,9 % de los pacientes con EP fallece durante el primer año. La mediana de tiempo a fallecer desde EP es de 12,55 meses (0-63,2). Estos datos son acordes a los estudios que mencionábamos en la introducción: por un lado el estudio de Gayathri Ravi et al (76) muestra que los

pacientes en recaída en los primeros 18 meses tras D-VRd presentan una mediana de supervivencia de sólo 7,1 meses (IC 95%: 4,9–9,3) y por otro lado el estudio LocoMMotion(77), donde pacientes refractarios a 3 o más líneas previas o refractariedad a un inhibidor del proteasoma y a un inmunomodulador presentan una mediana de SG de 13,8 meses (95% CI 10,8-17). En ambos estudios la progresión es la primera causa de mortalidad.

El exceso de mortalidad de los pacientes con EP tras una primera línea se refleja de forma inequívoca en los estudios que buscan esclarecer el llamado riesgo dinámico (78). Este es definido como pacientes en recaída tras los primeros 18 meses tras el inicio de la primera línea de tratamiento o en los primeros 12 meses tras el trasplante autólogo. En distintas publicaciones la mediana de SG de los pacientes que cumplen estas características es entre 2,5 y 22 veces menor que el resto (78).

g) Justificación del GEM21

Por todo lo expuesto, consideramos que el abordaje precoz de las recaídas es beneficioso. Además, en situaciones donde el paciente continua asintomático la tolerancia a los tratamientos será mejor, la carga tumoral menor y probablemente disminuya la posibilidad de que aparezcan nuevas mutaciones.

La debilidad principal de nuestro estudio es que el ensayo no estaba diseñado para ello y se ha realizado atendiendo a la primera y única determinación de aumento de CM o EMR, aunque como hemos señalado, en todos menos tres de los pacientes este incremento es progresivo hasta EP.

El ensayo clínico GEM21MENOS65 si podrá confirmar los hallazgos que hemos propuesto. En este ensayo se propone comparar tres ramas de tratamiento (112):

- Brazo A: Inducción con cuatro ciclos isatuximab-VRd seguido de trasplante acondicionado con MEL200, consolidación con dos ciclos iguales a la inducción y mantenimiento con isatuximab y lenalidomida.
- Brazo B: Inducción con VRd seis ciclos, seguido de trasplante acondicionado con MEL200, consolidación con dos ciclos de VRd y posteriormente VRd extendido por 10 ciclos. Finalizará con mantenimiento con lenalidomida y dexametasona.
- Brazo C: igual que el brazo A pero utilizando como inmunomodulador la iberdomida.

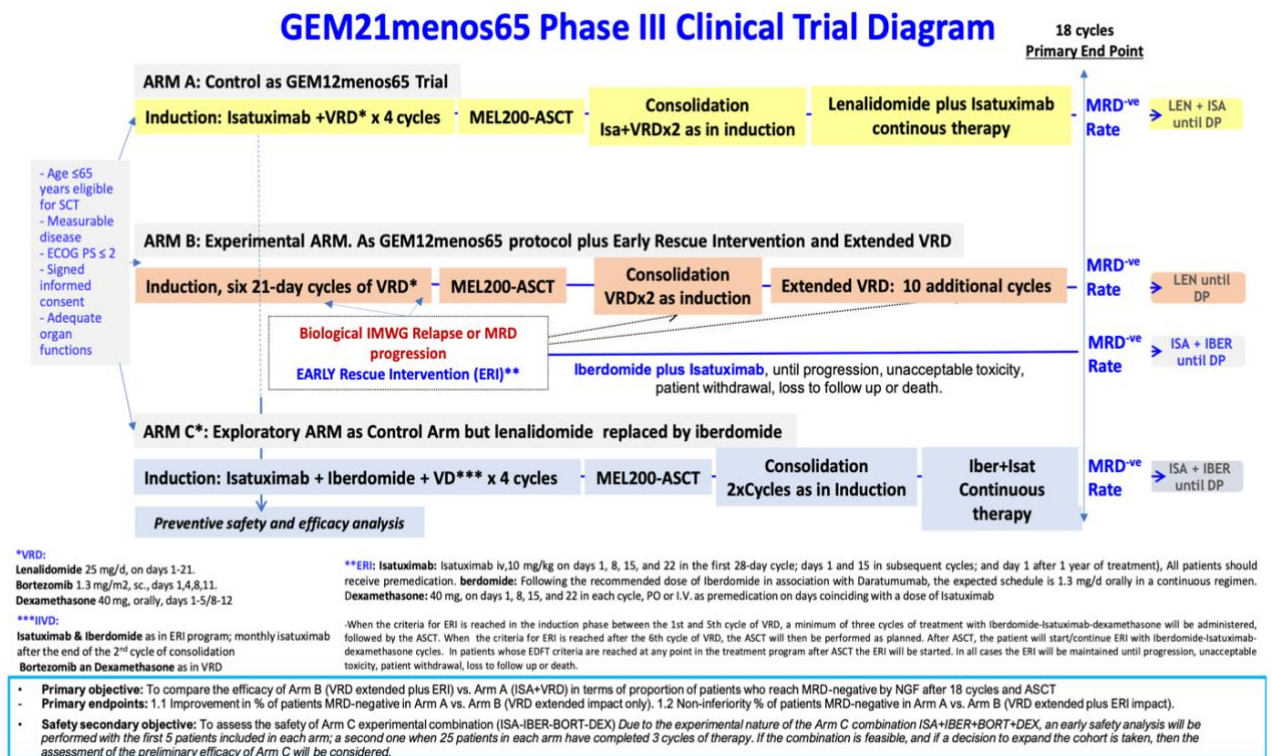


Gráfico 5. Diseño del ensayo clínico GEM21. Imagen cortesía del Juanjo Lahuerta, investigador principal.

Es en la rama B donde se podrán confirmar nuestros resultados, de hecho, es en este estudio en el que se inspira. En dicha rama los pacientes que presenten en dos determinaciones consecutivas los criterios de “ERI” (*Early Rescue Intervention*), recibirán tratamiento de rescate precoz con iberdomida e isatuximab.

Los criterios de ERI son:

- 1- reaparición o aumento del componente M en suero y/u orina, pero el aumento de la banda M sérica debe ser inferior a 0,5 g/dl y/o el aumento del componente M en orina no debe superar los 199 mg/24h.
- 2- Solo en pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina: la diferencia entre los niveles de CLL afecta y no afecta (el aumento absoluto debe ser <10 mg/dL).
- 3- Conversión de EMR negativa a positiva o un aumento en el nivel de EMR de al menos un logaritmo ($>10^{-1}$).

En todos los casos el resultado deberá confirmarse 2-4 semanas tras el primer hallazgo.

El hecho de realizar una segunda determinación temprana tanto a nivel sérico, si la progresión biológica precoz es a dicho nivel, como a nivel de EMR, si la progresión es desde respuestas más profundas, arrojará un importante conocimiento sobre la PBP en cuanto a la capacidad para detectarla y el valor real de la misma.

También se explorará el papel del rescate precoz con Isatuximab e Iberdomida con las siguientes consideraciones:

- En el caso de que se alcancen criterios de ERI en la fase de inducción entre el 1^{er} y 5^o ciclo de VRd, se administrarán un mínimo de tres ciclos del tratamiento alternativo con iberdomida-isatuximab-dexametasona, seguido del trasplante autólogo.

- En el caso de que se alcancen los criterios de ERI tras iniciar el 6º ciclo de VRd, se procederá a realizar el trasplante autólogo según lo previsto.
- Tras el autotrasplante, el paciente iniciará/continuará ERI con ciclos de Iberdomida-Isatuximab-dexametasona.
- En pacientes en los que se alcancen criterios ERI en algún momento del programa de tratamiento tras el trasplante (consolidación, VRd ampliado o mantenimiento), se iniciará el ERI tras la confirmación de los criterios, iniciando los ciclos de Iberdomida, Isatuximab y dexametasona.

En todos los casos se mantendrá el ERI hasta progresión, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento o muerte.

h) Debilidades del estudio

Pacientes que inician PBP, pero nunca llegan a realizar EP

En este estudio encontramos un 7,5% de pacientes que tras presentar criterios de PBP nunca realizan EP. Estos pacientes se han denominado como “patrón de mieloma indolente”. Esto podría ocasionar un sobretratamiento en este porcentaje de pacientes que nunca progresará. Reseñar que en nuestro estudio estos pacientes a pesar del aumento del CM, presentan siempre EMR negativa. Bruno et al.(45) realizan una excelente revisión para justificar las discrepancias entre la respuesta basada en estudios de EMR con los estudios en suero y en orina. Destacan siete supuestos para justificar las discrepancias que son:

- 1- El empleo de técnicas de baja sensibilidad para estudiar EMR.
- 2- Malas muestras para estudio de EMR
- 3- Larga vida media del CM

- 4- Bandas oligoclonales
- 5- Interferencia con anticuerpos monoclonales
- 6- Células plasmáticas inmaduras clonotípicas secretando la misma inmunoglobulina
- 7- Reclasificación de los pacientes en menos de RC debido a la falta de alguna evaluación en los pacientes de los ensayos.

En los tres pacientes de nuestro estudio en los que sucede esta discrepancia, entre la EMR y la respuesta serológica, ocurre en el seno del mantenimiento. Un paciente al inicio de este, cerca del trasplante y los otros dos pasado el primer año del mantenimiento. Por ello, creemos que la opción más plausible es que se trate de inmunoglobulinas secretadas en el seno de la reconstitución inmune. Todos estos pacientes presentaban estudios normales por PET/TC.

Probablemente la combinación de la EMR, las técnicas de imagen junto con los estudios serológicos ayuden a discernir a los verdaderos pacientes en fallo terapéutico precoz. En un futuro próximo, técnicas más sensibles y menos invasivas como la espectrometría de masas, la biopsia líquida o las células tumorales circulantes ayudarán a este fin.

Otra forma de evitar el sobretratamiento de pacientes con falsa PBP, se extrae de la reciente publicación de otro estudio del GEM(113). En este se identifica el fenotipo llamado “patrón de gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS-like) sobre pacientes con mieloma indolente y con mieloma activo en primera línea de tratamiento. Para ello utiliza un algoritmo basado en total de células plasmáticas en la médula ósea y la clonalidad de las mismas determinado en el momento del diagnóstico mediante citometría de flujo. En los pacientes con mieloma indolente y patrón MGUS-like no se

objetivó beneficio al realizar tratamiento. Además, se validó en dos series independientes de MM indolente en las que se objetivó un riesgo a progresión del 4,5% y 0% a los dos años.

6- Conclusiones

El objetivo primario referente a la capacidad de detectar la PBP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico se ha cumplido. Demostramos que el aumento del CM antes de que se cumplan los criterios de EP del IMGW, en ausencia de un tratamiento alternativo, conlleva unas tasas de progresión del 100% en la inducción y del 92,5% tras el trasplante. Respecto al tratamiento alternativo, en este caso en forma de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo, consigue rescatar a prácticamente la totalidad de los paciente igualando su pronóstico al resto en términos de SLP y SG.

Objetivos secundarios:

- 1.- En cuanto a la cinética de la EMR, objetivamos la importancia de mantener el estatus de EMR negativa en el tiempo. Cualquier otro estado de la EMR, a pesar de lograr RC, que no sea su negatividad sostenida también debería ser considerado como fallo terapéutico precoz.
- 2.- En nuestro estudio no objetivamos diferencias entre lograr EMR negativa durante la inducción, el trasplante, la consolidación o el mantenimiento.
- 3.- La progresión se asocia una mortalidad desmesurada, prácticamente ha fallecido el 50% de los pacientes con EP, la mitad de ellos en el primer año.

Por todo ello, proponemos revisar los criterios de progresión del IMGW incluyendo una nueva categoría llamada “progresión biológica precoz” con los criterios de inclusión de nuestro estudio realizados en dos determinaciones cercanas. Secundariamente,

manifestamos la necesidad de modificar los criterios actuales para iniciar tratamiento de rescate.

7- Bibliografía

1. Comunidad pacientes mieloma múltiple [Internet]. Disponible en: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/>
2. Loap P, Vignon M, Bouscary D, Kirova Y. Pediatric Plasma Cell Neoplasms: A Population-Based Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. noviembre de 2022;22(11):841-6.
3. National Cancer Institute [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
4. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. octubre de 2016;175(2):252-64.
5. Brink M, Groen K, Sonneveld P, Minnema MC, Broijl A, Dinmohamed AG, et al. Decrease in early mortality for newly diagnosed multiple myeloma patients in the Netherlands: a population-based study. *Blood Cancer J*. 11 de noviembre de 2021;11(11):178.
6. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade®: U.S. FDA APBProval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy. *The Oncologist*. 1 de diciembre de 2003;8(6):508-13.
7. FDA Talidomida [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/thalidomide-marketed-thalomid-information>
8. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, 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. *JCO*. 10 de septiembre de 2013;31(26):3279-87.
9. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2024;390(4):301-13.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. marzo de 2021;32(3):309-22.
11. Lahuerta JJ. Busulfan plus Melphalan vs. Melphalan-200 prior ASCT for NDMM patients previously treated with Bortezomib Lenalidomide and Dexamethasone: results of the GEM12menos65 phase III trial 19th International Myeloma Society Annual Meeting. Oral communication presentado en; 2022 ago 25; Los Angeles, CA.
12. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood*. 7 de diciembre de 2017;130(SuPBPI_1):739-739.
13. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 8 de febrero de 2018;378(6):518-28.
14. Derudas D, Capraro F, Martinelli G, Cerchione C. Old and new generation immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Panminerva Med* [Internet]. enero de

- 2021 [citado 24 de febrero de 2024];62(4). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R41Y2020N04A0207>
15. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. enero de 2022;23(1):65-76.
 16. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. junio de 2021;397(10292):2361-71.
 17. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. febrero de 2020;21(2):207-21.
 18. Cipkar C, Chen C, Trudel S. Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology*. 9 de diciembre de 2022;2022(1):163-72.
 19. Hradská K, Kascák M, Hajek R, Jelinek T. Identifying and treating candidates for checkpoint inhibitor therapies in multiple myeloma and lymphoma. *Expert Review of Hematology*. 2 de abril de 2020;13(4):375-92.
 20. Raimondi V, Iannozzi NT, Burroughs-García J, Toscani D, Storti P, Giuliani N. A personalized molecular approach in multiple myeloma: the possible use of RAF/RAS/MEK/ERK and BCL-2 inhibitors. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*. 31 de agosto de 2022;463-79.
 21. Rodríguez-Otero P, San-Miguel JF. Cellular therapy for multiple myeloma: what's now and what's next. *Hematology*. 9 de diciembre de 2022;2022(1):180-9.
 22. Web del GEM [Internet]. Disponible en: <https://www.fundacionpethema.es/grupo-de-trabajo/GEM>
 23. Hevroni G, Korde N. Examining health related quality of life outcomes in multiple myeloma: Past and future perspectives. *Seminars in Oncology*. febrero de 2022;49(1):94-102.
 24. Bladé J, Samson D, Reece D, APBPerley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. septiembre de 1998;102(5):1115-23.
 25. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 1 de septiembre de 2006;20(9):1467-73.
 26. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 5 de mayo de 2011;117(18):4691-5.
 27. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. agosto de 2016;17(8):e328-46.
 28. Hematología: mieloma: versión 5.1 2023. Valladolid: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2023.
 29. Blade J. 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*. 1 de diciembre de 2005;106(12):3755-9.

30. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, De La Rubia J, De Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. agosto de 2016;17(8):1127-36.

31. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *JCO*. 10 de abril de 2020;38(11):1126-37.

32. Mateos MV. Curative Strategy (GEM-CESAR) for High-Risk Smoldering Myeloma (SMM): Post-Hoc Analysis of Sustained Undetectable Measurable Residual Disease (MRD) Oral Abstract. Oral Abstract presentado en; 2022 dic 10; Nueva Orleans.

33. NCCN guidelines Multiple Myeloma 2024 [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

34. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 1 de septiembre de 2006;20(9):1467-73.

35. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, 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*. 20 de febrero de 2014;32(6):587-600.

36. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *The Oncologist*. 1 de agosto de 2014;19(8):829-44.

37. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 13 de agosto de 2015;373(7):621-31.

38. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 28 de abril de 2016;374(17):1621-34.

39. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. julio de 2018;19(7):953-64.

40. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. diciembre de 2019;394(10214):2096-107.

41. Schjesvold F, Robak P, Pour L, Aschan J, Sonneveld P. OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma. *Future Oncology*. abril de 2020;16(11):631-41.

42. Moreau P, Siegel DS, Goldschmidt H, Niesvizky R, Bringhen S, Orlowski RZ, et al. Subgroup Analysis of Patients with Biochemical or Symptomatic Relapse at the Time of Enrollment in the Endeavor Study. *Blood*. 29 de noviembre de 2018;132(Supplement 1):3243-3243.

43. Kegyés D, Thiagarajan PS, Ghiaur G. MRD in Acute Leukemias: Lessons Learned from Acute Promyelocytic Leukemia. *Cancers*. 20 de septiembre de 2024;16(18):3208.

44. Cedena MT, Martin-Clavero E, Wong S, Shah N, Bahri N, Alonso R, et al. The clinical significance of stringent complete response in multiple myeloma is surpassed by minimal residual disease measurements. Amodio N, editor. PLoS ONE. 31 de agosto de 2020;15(8):e0237155.
45. Paiva B, San-Miguel J, Avet-Loiseau H. MRD in multiple myeloma: does CR really matter? *Blood*. 8 de diciembre de 2022;140(23):2423-8.
46. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordón L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *JCO*. 1 de septiembre de 2017;35(25):2900-10.
47. Anderson KC, Auclair D, Adam SJ, Agarwal A, Anderson M, Avet-Loiseau H, et al. Minimal Residual Disease in Myeloma: APBApplication for Clinical Care and New Drug Registration. *Clinical Cancer Research*. 1 de octubre de 2021;27(19):5195-212.
48. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/citometria-de-flujo>. En.
49. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. octubre de 2017;31(10):2094-103.
50. <https://euroflow.org/>.
51. <https://www.cytognos.com/products/cyt-bl-r/>.
52. Turner R, Kalff A, Bergin K, Gorniak M, Fleming S, Spencer A. The Utility of Euroflow MRD Assessment in Real-World Multiple Myeloma Practice. *Front Oncol*. 18 de mayo de 2022;12:820605.
53. Dunn-Walters D, Townsend C, Sinclair E, Stewart A. Immunoglobulin gene analysis as a tool for investigating human immune responses. *Immunological Reviews*. julio de 2018;284(1):132-47.
54. Avet-Loiseau H, Lauwers-Cances V, Corre J, Moreau P, Attal M, Munshi N. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009 Trial. *Blood*. 8 de diciembre de 2017;130:435.
55. Yao Q, Bai Y, Orfao A, Chim CS. Standardized Minimal Residual Disease Detection by Next-Generation Sequencing in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 6 de junio de 2019;9:449.
56. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, Jimenez C, Sarasquete ME, Garcia-Alvarez M, et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 30 de octubre de 2020;10(10):108.
57. Ferla V, Antonini E, Perini T, Farina F, Masottini S, Malato S, et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing in multiple myeloma: Promise and challenges for response-adapted therapy. *Front Oncol*. 16 de agosto de 2022;12:932852.
58. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. octubre de 2017;31(10):2094-103.
59. Van Den Heuvel R. Ultra-sensitive MRD assessment in MM with BloodFlow. En: OssenkoPBPele G, editor. *Medicom Conference Report ASH 2022* [Internet]. New Orleans, LA, USA: Medicom Medical Publishers; 2023 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://conferences.medicom-publishers.com/?p=31931>
60. Avet Loiseau H, Sonneveld P, Moreau P, Offner F, Van Der Velden VHJ, Caillot D, et al. Daratumumab (DARA) with Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in Transplant-Eligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Cassiopeia Part 1

- and Part 2. *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):82-82.
61. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. julio de 2019;394(10192):29-38.
 62. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, Jimenez C, Sarasquete ME, Garcia-Alvarez M, et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 30 de octubre de 2020;10(10):108.
 63. Chapman JR, Thoren KL. Tracking of low disease burden in multiple myeloma: Using mass spectrometry assays in peripheral blood. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. marzo de 2020;33(1):101142.
 64. Willrich MAV, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 24 de febrero de 2024];54(6). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2015-0580/html>
 65. Giles HV, Wechalekar A, Pratt G. The potential role of mass spectrometry for the identification and monitoring of patients with plasma cell disorders: Where are we now and which questions remain unanswered? *Br J Haematol*. agosto de 2022;198(4):641-53.
 66. Puig N, Contreras MT, Agulló C, Martínez-López J, Oriol A, Blanchard MJ, et al. Mass spectrometry vs immunofixation for treatment monitoring in multiple myeloma. *Blood Advances*. 14 de junio de 2022;6(11):3234-9.
 67. Garcés JJ, Cedená MT, Puig N, Burgos L, Perez JJ, Cordon L, et al. Circulating Tumor Cells for the Staging of Patients With Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma. *JCO*. 20 de septiembre de 2022;40(27):3151-61.
 68. Termini R, Žihala D, Terpos E, Perez-Montaña A, Jelínek T, Raab M, et al. Circulating Tumor and Immune Cells for Minimally Invasive Risk Stratification of Smoldering Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*. 1 de noviembre de 2022;28(21):4771-81.
 69. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Terpos E, Fotiou D, Kastritis E, Dimopoulos MA. Monitoring Plasma Cell Dyscrasias With Cell-free DNA Analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. noviembre de 2020;20(11):e905-9.
 70. Vrabel D, Sedlarikova L, Besse L, Rihova L, Bezdekova R, Almasi M, et al. Dynamics of tumor-specific cfDNA in response to therapy in multiple myeloma patients. *European J of Haematology*. marzo de 2020;104(3):190-7.
 71. Buenache N, Sánchez-delaCruz A, Cuenca I, Giménez A, Moreno L, Martínez-López J, et al. Identification of Immunoglobulin Gene Rearrangement Biomarkers in Multiple Myeloma through cfDNA-Based Liquid Biopsy Using tchDNA-Seq. *Cancers*. 25 de mayo de 2023;15(11):2911.
 72. MRD as an Intermediate Endpoint in Multiple Myeloma Trials [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/177652/download>
 73. Ojo AS, Araoye MO, Ali A, Sarma R. The impact of current therapeutic options on the health-related quality of life of patients with relapse/refractory multiple myeloma: a systematic review of clinical studies. *J Cancer Surviv* [Internet]. 16 de enero de 2023 [citado 24 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11764-023-01332-1>
 74. Lahuerta JJ, Paiva B, Jiménez De Ubieta A, Sánchez-Pina J, Mateos MV, Bladé J, et al. Early detection of treatment failure and early rescue intervention in multiple

- myeloma: time for new approaches. *Blood Advances*. 9 de marzo de 2021;5(5):1340-3.
75. Rajkumar SV. SMART treatment guidelines [Internet]. Disponible en: <https://www.msma.org/mm-treatment-guidelines>
 76. Ravi G, Bal S, Joiner L, Giri S, Sentell M, Hill T, et al. Subsequent therapy and outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma experiencing disease progression after quadruplet combinations. *Br J Haematol*. abril de 2024;204(4):1300-6.
 77. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. mayo de 2022;36(5):1371-6.
 78. Banerjee R, Cicero KI, Lee SS, Cowan AJ. Definers and drivers of functional high-risk multiple myeloma: insights from genomic, transcriptomic, and immune profiling. *Front Oncol*. 2 de octubre de 2023;13:1240966.
 79. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, Blanchard MJ, Jarque I, Bargay J, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood*. 2 de noviembre de 2023;142(18):1518-28.
 80. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 14 de julio de 2022;387(2):132-47.
 81. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. octubre de 2021;22(10):1378-90.
 82. Moreau P. DARATUMUMAB (DARA) + BORTEZOMIB/THALIDOMIDE/DEXAMETHASONE (D-VTD) FOLLOWED BY DARA MAINTENANCE IN TRANSPLANT-ELIGIBLE (TE) NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): >6-YEAR UPDATE OF CASSIOPEIA [Internet]. 2024 jun 13; EHA 2024. Disponible en: EHA Library; <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422308/philiPBPe.moreau.daratumumab.28dara29.2B.bortezomib.thalidomide.dexamethasone.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcassiopeia>
 83. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. octubre de 2023;10(10):e825-37.
 84. Roussel M, Lauwers-Cances V, Willeme S, Belhadj K, Manier S, Garderet L, et al. Up-front carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with transplant for patients with multiple myeloma: the IFM KRd final results. *Blood*. 15 de julio de 2021;138(2):113-21.
 85. Leleu X, Hulin C, Lambert J, Bobin A, Perrot A, Karlin L, et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med*. agosto de 2024;30(8):2235-41.
 86. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled,

- phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. noviembre de 2022;9(11):e810-21.
87. Raab MS. ISATUXIMAB, LENALIDOMIDE, BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE FOR NEWLY-DIAGNOSED, TRANSPLANT-ELIGIBLE MULTIPLE MYELOMA: POST TRANSPLANTATION INTERIM ANALYSIS OF THE RANDOMIZED PHASE III GMMG-HD7 TRIAL [Internet]. EHA 2024. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422306/marc.s.raab.isatuximab.lenalidomide.bortezomib.and.dexamethasone.for.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dgmmg-hd7>
 88. Boccadoro M, San-Miguel J, Suzuki K, Van De Donk NWCJ, Cook G, Jakubowiak A, et al. DVRd Followed By Ciltacabtagene Autoleucel Versus DVRd Followed By ASCT in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Transplant Eligible: A Randomized Phase 3 Study (*EM agine/CARTITUDE-6*). *Blood*. 15 de noviembre de 2022;140(SuPBplement 1):4630-2.
 89. KARMMA9 Clinical Trial [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06045806>
 90. Krishnan AY, Manier S, Terpos E, Usmani S, Khan J, Pearson R, et al. MajesTEC-7: A Phase 3, Randomized Study of Teclistamab + Daratumumab + Lenalidomide (Tec-DR) Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone (DRD) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Either Ineligible or Not Intended for Autologous Stem Cell Transplant. *Blood*. 15 de noviembre de 2022;140(SuPBplement 1):10148-9.
 91. GEM-TECTAL [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849610>
 92. Bensinger W. Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Drugs. *JCO*. 20 de enero de 2008;26(3):480-92.
 93. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. noviembre de 2017;31(11):2443-8.
 94. Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, et al. Relapse after complete response in newly diagnosed multiple myeloma: implications of duration of response and patterns of relapse. *Leukemia*. marzo de 2019;33(3):730-8.
 95. Goldman-Mazur S, Visram A, Kapoor P, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*. 28 de marzo de 2023;7(6):909-17.
 96. Lopez A, Mateos MV, Oriol A, Valero M, Martínez J, Lorenzo JI, et al. Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations. *Leukemia Research Reports*. 2015;4(2):64-9.
 97. Martinez-Lopez J, Alonso R, Wong SW, Rios R, Shah N, Ruiz-Heredia Y, et al. Making clinical decisions based on measurable residual disease improves the outcome in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. diciembre de 2021;14(1):126.
 98. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cerdán L, Vidriales MB, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *JCO*. 10 de marzo de 2020;38(8):784-92.
 99. Panopoulou A, Cairns DA, Holroyd A, Nichols I, Cray N, Pawlyn C, et al. Optimizing the value of lenalidomide maintenance by extended genetic profiling: an analysis of 556 patients in the Myeloma XI trial. *Blood*. 6 de abril de 2023;141(14):1666-74.
 100. Pawlyn C, Menzies T, Davies FE, De Tute RM, Henderson R, Cook G, et al.

Defining the Optimal Duration of Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant - Data from the Myeloma XI Trial. *Blood*. 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):1371-2.

101. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. noviembre de 2023;10(11):e890-901.

102. Martinez-Lopez J, Wong SW, Shah N, Bahri N, Zhou K, Sheng Y, et al. Clinical value of measurable residual disease testing for assessing depth, duration, and direction of response in multiple myeloma. *Blood Advances*. 28 de julio de 2020;4(14):3295-301.

103. Paiva B, Manrique I, Dimopoulos MA, Gay F, Min CK, Zweegman S, et al. MRD dynamics during maintenance for improved prognostication of 1280 patients with myeloma in the TOURMALINE-MM3 and -MM4 trials. *Blood*. 9 de febrero de 2023;141(6):579-91.

104. Paiva B, Zherniakova A, Nuñez-Córdoba JM, Rodriguez-Otero P, Shi Q, Munshi NC, et al. Impact of treatment effect on MRD and PFS: an aggregate data analysis from randomized clinical trials in multiple myeloma. *Blood Advances*. 9 de enero de 2024;8(1):219-23.

105. Paiva B, Manrique I, Rytlewski J, Campbell T, Kazanekki CC, Martin N, et al. Time-Dependent Prognostic Value of Serological and Measurable Residual Disease Assessments after Idecabtagene Vicleucel. *Blood Cancer Discovery*. 1 de septiembre de 2023;4(5):365-73.

106. Munshi N, Pavia B, Martin T, Usmani S, Lin Y, Schecter J, et al. MM-304 Efficacy Outcomes and Characteristics of Patients With Multiple Myeloma (MM) Who Achieved Sustained Minimal Residual Disease Negativity After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel (cilta-cel) in CARTITUDE-1. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. septiembre de 2023;23:S487-8.

107. Quach H. MRD end point in myeloma: ready for prime time? *Blood*. 10 de febrero de 2022;139(6):799-802.

108. FDA's ODAC Recognizes MRD as an Accepted End Point for Accelerated APBProval in Multiple Myeloma [Internet]. Disponible en: <https://www.onclive.com/view/fda-s-odac-recognizes-mrd-as-an-accepted-end-point-for-accelerated-aPBProval-in-multiple-myeloma>

109. Ebraheem M, Kumar SK, Dispenzieri A, Jevremovic D, Buadi FK, Dingli D, et al. Deepening Responses after Upfront Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy*. noviembre de 2022;28(11):760.e1-760.e5.

110. Sun Q, Li X, Gu J, Huang B, Liu J, Chen M, et al. Prognostic Significance of the Stage at Which an MRD-Negative Status Is Achieved for Patients With Multiple Myeloma Who Received ASCT. *Front Oncol*. 18 de mayo de 2022;12:776920.

111. Cho H, Shin S, Chung H, Jang JE, Kim YR, Cheong J, et al. Real-world data on prognostic value of measurable residual disease assessment by fragment analysis or next-generation sequencing in multiple myeloma. *Br J Haematol*. agosto de 2022;198(3):503-14.

112. NDMM Patients Candidates for ASCT Comparing Extended VRD Plus vs. Isa-VRD vs. Isa-V-Iberdomide (GEM21menos65 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05558319>

113. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, Cedena MT, Guerrero C, Jelínek T, et al. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance–Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. *JCO*. 1 de

junio de 2023;41(16):3019-31.

8- Anexos

Anexo 1

High-Dose Busulfan-Melphalan vs. Melphalan and Reinforced VRD in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. A Phase III GEM Trial

INTRODUCTION

High-dose melphalan supported by autologous transplantation (ASCT)¹ and its combination with proteasome inhibitors and immunomodulators² are key milestones in therapies for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients candidates for ASCT. Despite attempts to improve myeloablative therapies, the 200 mg/m² melphalan (MEL200) regimen has remained the standard for decades³. The combination busulfan-melphalan (BUMEL) was considered a potential alternative, but the incidence of veno-occlusive disease (VOD) with oral busulfan has prevented investigations⁴. The reduction in VOD with intravenous (i.v.) busulfan⁵ allowed comparisons with MEL200 to resume. Unfortunately, most studies comparing BUMEL vs. MEL200 have been retrospective^{4,6}, and the only prospective trial reported high variability in induction and post-ASCT treatment⁷. Therefore, the value of BUMEL conditioning remains unknown. Regarding induction and post-ASCT therapies, the combination of bortezomib, lenalidomide or thalidomide, and dexamethasone (VRD or VTD) and lenalidomide based maintenance, constitute a standard approach⁸. More recent studies incorporating the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab to VRD have shown improvements in PFS over standard triplets⁹⁻¹¹. In this new regimen, the efficacy of VRD, which supports the core

results, can still be improved with changes in the intensity and frequency of the combination¹²⁻¹⁴. In addition, CD38 antibodies are not affordable in most countries, while lenalidomide and bortezomib, now generic drugs, have made the VRD a reasonably effective low-cost regimen in resource-limited settings, a circumstance that justifies the continuity of this line of research.

The GEM12menos65 (GEM12) trial (ClinicalTrials.gov: NCT01916252) was designed for NDMM patients to compare BUMEL vs. MEL200 as high-dose regimens with ASCT in the context of a reinforced VRD schedule. The study was complemented with 2 years of lenalidomide and dexamethasone +/- ixazomib maintenance therapy in the subsequent GEM14 trial, where both arms showed completely superimposable outcomes¹⁵.

METHODS

Trial design and oversight

GEM12 is a phase III, randomized, open-label prospective trial comparing BUMEL and MEL200 in ASCT-eligible patients ≤ 65 years with NDMM who received reinforced VRD at induction and consolidation. Written informed consent was obtained. The ethics committees of the 69 participating centers approved the protocol (Supplementary Appendix 2). The trial is registered at ClinicalTrials.gov (#NCT01916252) and EudraCT (#2012-005683-10). The Spanish Myeloma Group and PETHEMA Foundation sponsored the study and was responsible for the study design, overall conduct, and analysis. Celgene SL assisted with data cleaning and initial analysis. All authors had access to the study data.

Patients

Eligible patients, aged 18 to 65 years, had symptomatic NDMM and had not received any prior MM treatment. Additional criteria included an ECOG performance status of 2 (or 3

if due to myeloma), platelet count of $100 \times 10^9/L$, absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$, corrected serum calcium < 14 mg/dL, AST and ALT of 2.5 times the upper limit of normal, total bilirubin within normal limits, and serum creatinine ≤ 2 mg/dL. Measurable disease for secretory MM was defined by serum M-protein (IgG ≥ 10 g/L or IgA ≥ 5 g/L) and/or urine light chain excretion of ≥ 200 mg per 24 hours. Measurable disease for oligo- or non-secretory MM was defined by soft tissue plasmacytomas. Patients with non-secretory MM without measurable plasmacytomas, peripheral neuropathy of grade ≥ 2 , or known hypersensitivity to bortezomib, boric acid, mannitol, or lenalidomide were excluded.

Random assignment and study treatment

Patients received six induction cycles with VRD: bortezomib 1.3 mg/m² (subcutaneous) on days 1, 4, 8, and 11; lenalidomide 25 mg/d on days 1 to 21; and dexamethasone 40 mg on days 1 to 4 and 9 to 12, at 4-week intervals. Mobilization was performed after the third cycle if there was no progression or unacceptable toxicity. The minimum number of CD34-positive cells was determined at each site, with $\geq 2 \times 10^6/kg$ recommended.

Patients were randomized in an open-label 2×2 factorial design with a 1:1:1:1 allocation ratio to ensure the appropriate balance with maintenance arms of the subsequent GEM14 phase III trial¹⁵. For ASCT conditioning, patients received i.v. busulfan (3.2 mg/kg on days -5, -4, and -3) plus melphalan 140 mg/m² or i.v. melphalan 200 mg/m² as previously described¹⁶, followed by 2 additional VRD cycles 3 months after ASCT (Supplementary Figure S1). Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin and antiviral prophylaxis were mandatory. After GEM12, patients were enrolled in GEM14 for maintenance with lenalidomide and dexamethasone +/- ixazomib.

Endpoints and assessments

The primary efficacy endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included 1) overall survival (OS), 2) minimal residual disease (MRD) status over time and 3) overall rate of conventional responses (very good partial response or better, and complete response or better). Safety endpoints included adverse reactions and tolerability. PFS was defined as the time from the start of treatment to disease progression or death. Responses were assessed by investigators and an independent committee using IMWG criteria¹⁷. MRD was analyzed via next-generation flow with a detection limit of 2×10^{-6} ^{17,18}. High genetic risk was defined by del(17p), t(4;14), or t(14;16), but gain/amp(1q21) and del(1p) were also analyzed.

Adverse events were graded by NCI CTCAE v4.03. Grouped terms were used for peripheral neuropathy (peripheral neuropathy, neuralgia, polyneuropathy, or sensory loss) and venous thromboembolism.

Statistical methods

A sample size of 460 patients was calculated for the primary objective (PFS after ASCT with BUMEL vs. MEL200). The primary efficacy analysis was performed in the ITT population. Safety analysis included all patients who received at least one treatment dose. Median follow-up was estimated using the reverse Kaplan–Meier method. PFS and OS distributions were estimated with Kaplan–Meier and compared using log-rank tests. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using Cox proportional hazards regression models. No intermediate analysis was preplanned. Secondary analyses included the consolidation treatment effect adjusted for maintenance therapy allocation. Subgroup analyses were performed for ISS stage and cytogenetic

abnormalities. Further adjusted analyses of PFS and OS were conducted to support subgroup effect claims. Exploratory analyses described survival of different subcohorts. MRD-negative status was reported by ITT at sensitivity levels of 10^{-6} and 10^{-5} after each treatment stage. MRD-negative status throughout the treatment period up to 2 years post-maintenance was also reported. Odds ratios (ORs) between MRD or CR status and associated randomized groups were estimated with 95% CIs.

Among 506 screened subjects, 458 (90.5%) were randomized from 18 September 2013 to 16 November 2015. Data cutoff was 30 June 2023. Statistical analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute), and the R software package (R Foundation for Statistical Computing; <https://www.r-project.org/>).

RESULTS

Baseline demographics and patient disposition

Between September 2013 and November 2015, 458 eligible patients were enrolled at 69 sites in Spain. The main characteristics at diagnosis were similar between the study groups (Table 1). The median age was 58 years, 23% had ISS 3, and 20% had a high-risk cytogenetic profile. The flow of patients through the study protocol is shown in Figure 1. A total of 87 patients, 43 (18.7%) in the BUMEL arm and 44 (19.3%) in the MEL200 arm discontinued treatment during the overall treatment period (43 due to progression/relapse, 18 due to toxicity, 9 due to death, 4 due to withdrawal of consent, and 9 due to investigator decision).

Data concerning stem cell mobilization have been previously reported¹⁶. The median collected CD34-positive cell count was $4.66 \times 10^6/\text{kg}$. There were only two cases of stem cell mobilization failure (0.5%).

Efficacy

The response rate after induction therapy was 84.9%, with 36.2% achieving \geq CR. The rate of \geq CR was higher in the BUMEL arm (42.2% vs. 30.3%; OR 1.68, 95%CI, 1.14–2.47). After ASCT, the rate of \geq CR was 53.5% in the BUMEL arm and 43.0% in the MEL200 arm (OR 1.52, 95%CI, 1.05– to 2.20 in favor of the BUMEL arm). After consolidation, the rate of \geq CR was 59.1% in the BUMEL arm and 53.1% in the MEL200 arm.

MRD was assessed in most patients postinduction (86%), posttransplant (78%), and post-consolidation (79%). The 61 patients without MRD data discontinued treatment during induction were considered MRD positive for the ITT analysis. The MRD-negative rates at a 10^{-6} sensitivity level for BUMEL vs. MEL200 were 34% vs. 31% postinduction, 55% vs. 52% posttransplant, and 58% vs. 56% post-consolidation. The occurrence of MRD-negative status throughout the overall treatment period up to 2 years post-maintenance was 63%, 67.8% in the BUMEL group and 58.3% in the MEL200 group (OR 1.51; 95%CI 1.03 to 2.21) (Figure 2).

Survival analysis

At a median follow-up of 101 months, disease progression or death occurred in 258 patients (54.3%) in the BUMEL group and 58.3% in the MEL200 group. The median global PFS was 78 months (95%CI, 67.5–94.5), with a 9-year PFS probability of 41.4% (**Figure 3A**). The time for progression or death did not show a significant differ between the BUMEL and MEL200 groups (HR 0.89; 95%CI, 0.70-1.14), with median PFS of 89.0 months for BUMEL and 73.1 months for MEL200 (Figure 3C). The 9-year OS rate was 66% for the entire cohort, with similar values for BUMEL (67.3%) and MEL200 (64.9%) (Figure 3B and D). The HR for death in the BUMEL vs. MEL200 comparison was 0.96.

Univariate subgroup analyses revealed differences in the BUMEL vs. MEL200 comparison (Supplementary Figure S2). PFS and OS analyses adjusted for ISS staging and cytogenetic abnormalities confirmed a subgroup effect between ISS stages and a PFS benefit for patients with t(14;16) and 1p-deletion receiving BUMEL; in contrast, patients with 17p-deletion did better under MEL200 (Figure 4A and Results and Figures S3, S4 in Supp Appendix 1). For the subcohort that included 133 patients with ISS stages 2 or 3 treated with BUMEL and 79 patients with ISS 1 treated with MEL200 (Figure 4B), the median PFS was 96.5 months (95%CI, 76–NE), with 70.9% (63.7 to 77) and 45% (38.2 to 52.9) of patients still alive and free of disease progression at 9 years, respectively. For patients ISS2 or ISS3 treated with BUMEL the median PFS was 76 months (95%CI, 54.1 to 108.4) and for those treated with MEL200, PFS was 57.3 months [95%CI, 41.4 to 69.4, HR 0.76 (0.56-1.02)], (Figures 4C and S5).

Safety

Hematologic recovery

The median of CD34+ cells infused was 3.06×10^6 CD34+ cells/kg, with no differences between the conditioning groups. No significant differences were observed in time to granulocyte or platelet recovery between the groups. One patient in the BUMEL group experienced graft failure but recovered with cyclosporine treatment.

Toxicity and 2nd neoplasia

The toxicity of VRD has been reported¹⁶. The most common grade \geq III treatment-emergent adverse events during induction were neutropenia (12.9%) and infection (9.2%). The grade \geq II peripheral neuropathy during induction was 17.0% (3,7% with grade III and 0.2% grade IV).

The incidence of organ toxicity associated with HDT/ASCT was 44%, 39% in the BUMEL arm and 49% in the MEL200 arm. The most common were stomatitis, gastrointestinal toxicity, infections, and hepatotoxicity. Grade 2–4 mucositis was observed in 25.3% of the BUMEL arm and 15.4% of the MEL200 arm. The frequency of bacteremia or other infectious events was greater in the BUMEL group (27% vs. 19%). VOD was observed in 4 patients in the BUMEL arm and none in the MEL200 arm. Two deaths occurred due to infection by day 100 in the BUMEL group (Table 2).

A second primary cancer was observed in 36 patients. The median time from HDT/ASCT to the diagnosis of any secondary malignancy was 41.5 months (IQR, 7.6-89.5) with no significant difference between the BUMEL (n=14) and MEL200 groups (n=21). The most common solid neoplasia types were nonmelanoma skin cancer (n=6) and gastrointestinal tumors (n=6). A total of 12 patients died due to a second primary malignancy.

DISCUSSION

The GEM12/14 trials, designed for NDMM patients eligible for transplant, had one of the longest median follow-ups reported to date at 8.4 years. In this trial, we investigated a dose- and cycle-reinforced VRD triplet combined plus conditioning with either BUMEL or MEL200 for ASCT, followed by a minimum of two years of maintenance therapy. The median PFS was 78 months, and the 9-year OS rate 66%, the most favorable outcome to date with a triplet regimen. Although the prospective unadjusted comparison between BUMEL and MEL200 conditioning did not yield significant differences, our study reveals, for the first time in an adjusted subgroup analysis, that predefined subsets of

patients (advanced ISS) benefit from BUMEL treatment. This finding could guide the selection of conditioning regimens to improve disease outcomes.

Regarding myeloablative regimens, MEL200-ASCT has been the standard conditioning for more than 30 years despite decades of exploring alternatives^{3,19-21}. The only viable option has been the combination of busulfan with melphalan (BUMEL high-dose regimen). The Spanish Myeloma Group (GEM/PETHEMA) reported from retrospective studies that oral busulfan 12 mg/kg plus MEL140 (BUMEL) resulted in a slightly longer median PFS than MEL200 or MEL140 plus total body irradiation²². Thus, we prospectively investigated BUMEL in the observational GEM2000 trial. However, a high incidence of hepatic VOD led to modification of the trial by replacing the BUMEL high-dose regimen, applied in the first 225 patients, with MEL200 in the subsequent 542 patients. In this trial, the median PFS was 41 months in BUMEL and 31 months in the MEL200 groups⁴. Since then, the availability of intravenous busulfan^{5,23} has led to the resumption of research, as seen in the present GEM12 clinical trial.

A recent meta-analysis of 2,855 patients, revealed that treatment with intravenous BUMEL was associated with longer PFS (HR 0.77; 95%CI 0.67 to 0.89, P=0.0002) but similar OS (HR 1.08; 95%CI 0.92-1.26) compared with MEL200^{24,25}. Additionally, the authors of the KMM2015 retrospective study of 221 patients suggested that BUMEL might be an effective regimen for upfront ASCT in high-risk cytogenetic MM patients or those with a less than very good partial response (VGPR) to frontline therapy (median PFS: not reached vs. 31.7 months; P=0.06)²⁵. The MD Anderson Cancer Center group reported the only phase III trial available comparing BUMEL vs. MEL200-ASCT for first-line MM, showing a significantly longer PFS for patients conditioned with BUMEL⁷. However, the high variability in induction and post-ASCT treatments limits the value of this conclusion.

In the present randomized study, the unadjusted HRs for progression or death between BUMEL and MEL200 were not conclusive, with median PFS of 89.0 vs. 73.1 months, respectively. Late, we proceeded to identify subsets of patients who might benefit from one or the other conditioning regimens. Our prespecified adjusted subgroup analysis of PFS and OS confirmed a difference in the BUMEL vs. MEL200 effect of the ISS staging. Patients with ISS stages 2 and 3 had better PFS with BUMEL (HR 0.76, 0.56-1.02). In contrast, patients with ISS1 do not show benefit from BUMEL with 8.3 years median PFS compared with a median PFS not reached after 9 years for MEL200. The high proportion of ISS1 patients in our study may have prevented the overall PFS being significantly different between treatment groups. Notably, the adjusted PFS analysis revealed potential differences in effects related to the presence of cytogenetic abnormalities: patients with t(14;16) and del1p performed better with BUMEL, whereas those with del17p had better outcomes with MEL200. Whereas the cytogenetic findings should be interpreted with caution because of the low numbers of patients in these subgroups, the information obtained for ISS stages was more robust and may contribute to individualized therapy and consideration of BUMEL a less toxic alternative, e.g. to tandem ASCT for patients with advanced disease stages.

The enhanced VRD regimen showed a similar safety profile to the VRD regimens employed in previous trials. There were no significant differences in engraftment or hospitalization times between the BUMEL and MEL200 groups, including the absence of mortality in the four patients with SOS/VOD. Grade II-IV infections were slightly greater in the BUMEL group (41% vs. 31%), but the clinical significance is limited. Additionally, the incidence of second primary cancers was comparable between the two groups, which aligns with previous trials that combined VRD with MEL200 for NDMM.

The GEM12 results are comparable to those reported in the long-term follow-up of the CASIOPEIA trial, with 83.7 months PFS for the quadruplet daratumumab-VTD combination⁹.

The PERSEUS trial¹⁰ studied the addition of daratumumab to a VRD dose-intensity schedule such as the one used by us but with 4 induction cycles instead of 6. Although the follow-up of this trial was limited to 47.5 months, the results are relevant with 84% PFS at 48 months in the experimental arm vs. 67% for VRD, confirming the positive effect of daratumumab, but also the greater effect of VRD on the overall results. The analysis of MRD, a consolidated efficacy parameter²⁶⁻²⁸, in the PERSEUS trial revealed a global MRD negative rate of 75% vs. 47% at 10^{-5} and 65% vs. 32% at 10^{-6} for Dara-VRD vs. VRD, respectively. Comparing these results with the present trial (MRD rates at 10^{-5} and 10^{-6} : 70% and 63%), the figures are similar to the experimental arm of the Perseus trial, and better to those of the control arm. Since the VRD doses were the same, the only differences between both schemes were the use of 6 induction cycles instead of 4, and the addition of dexamethasone during maintenance. Other combinations such as isatuximab with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone showed comparable results²⁹.

Overall, our study further supports the importance of evaluating subgroups in determination of clinical benefit²⁸. The data reported showed differences in therapeutic effects of BUMEL and MEL200 according to ISS and, probably, the genetic profile at diagnosis. These may help guide the selection of conditioning regimens, thereby improving disease prognosis. Nevertheless, what clearly emerges from our results is that if we want to offer our patients a competitive, affordable regimen, VRD needs to be intensified with a minimum of 8 cycles. In fact, in our ongoing GEM21 trial, we decided

to extend VRD consolidation to 12 cycles. We consider that we should continue with this line of research, certainly for scientific reasons, since our results can contribute significantly to improving the efficacy of the VRD/ASCT combination with anti-CD38 therapies. In addition, VRD is now a low-cost regimen based on generic drugs which can also offer an optimal and affordable treatment option for patients who are candidates for ASCT in disadvantaged socioeconomic environments without access to monoclonal antibody therapies³⁰.

Bibliography

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
2. Fonseca R, Rajkumar SV. Consolidation therapy with bortezomib/lenalidomide/dexamethasone versus bortezomib/dexamethasone after a dexamethasone-based induction regimen in patients with multiple myeloma: A randomized phase III trial. *Clinical Lymphoma & Myeloma*. 2008;8(5):315-317.
3. Mina R, Gay F. The role of autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma in 2021. *Curr Opin Oncol*. 2021;33(6):642-647.
4. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*. 2010;95(11):1913-1920.
5. Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, et al. Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple

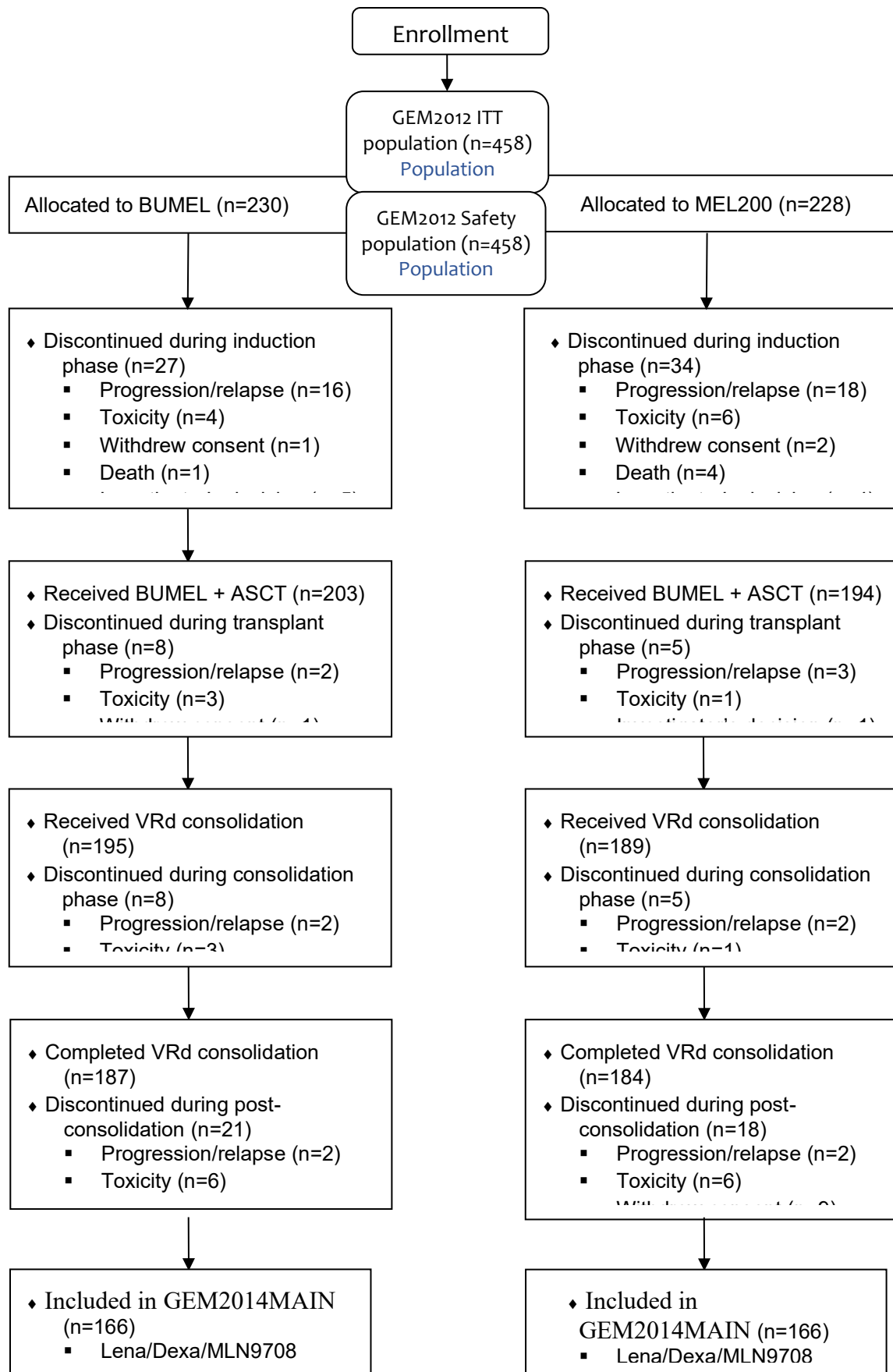
- myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):216-222.
6. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(1):67-74.
 7. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e266-e275.
 8. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147.
 9. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Daratumumab plus Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone followed by DARA maintenance in transplant-eligible NDMM: plus 6-year update of Cassiopeia. . *HemaSphere*. 2024;8.
 10. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-313.
 11. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945.

12. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320.
13. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J.* 2018;8(11):109.
14. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(5):679-686.
15. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood.* 2023;142(18):1518-1528.
16. Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(16):1337-1345.
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346.
18. Costa LJ, Derman BA, Bal S, et al. International harmonization in performing and reporting minimal residual disease assessment in multiple myeloma trials. *Leukemia.* 2021;35(1):18-30.
19. Adkins DR, Salzman D, Boldt D, et al. Phase I trial of dacarbazine with cyclophosphamide, carmustine, etoposide, and autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma and multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1994;12(9):1890-1901.

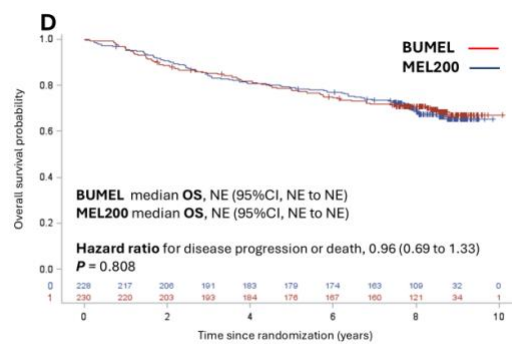
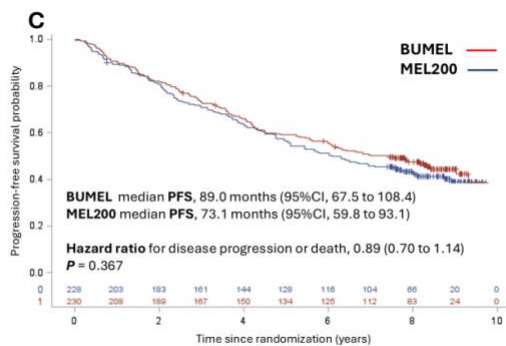
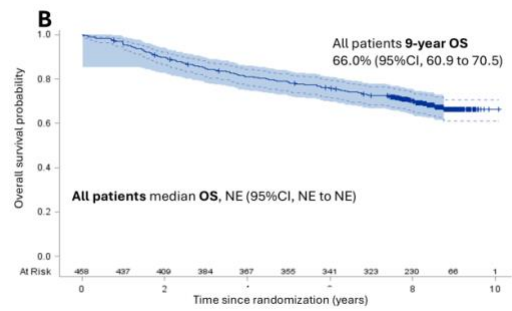
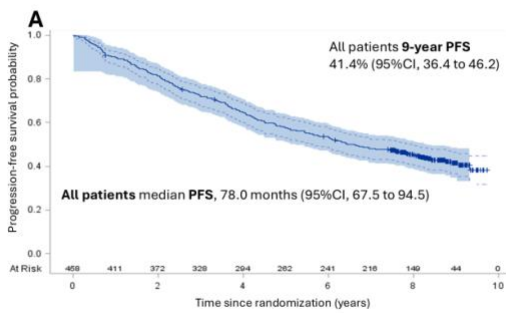
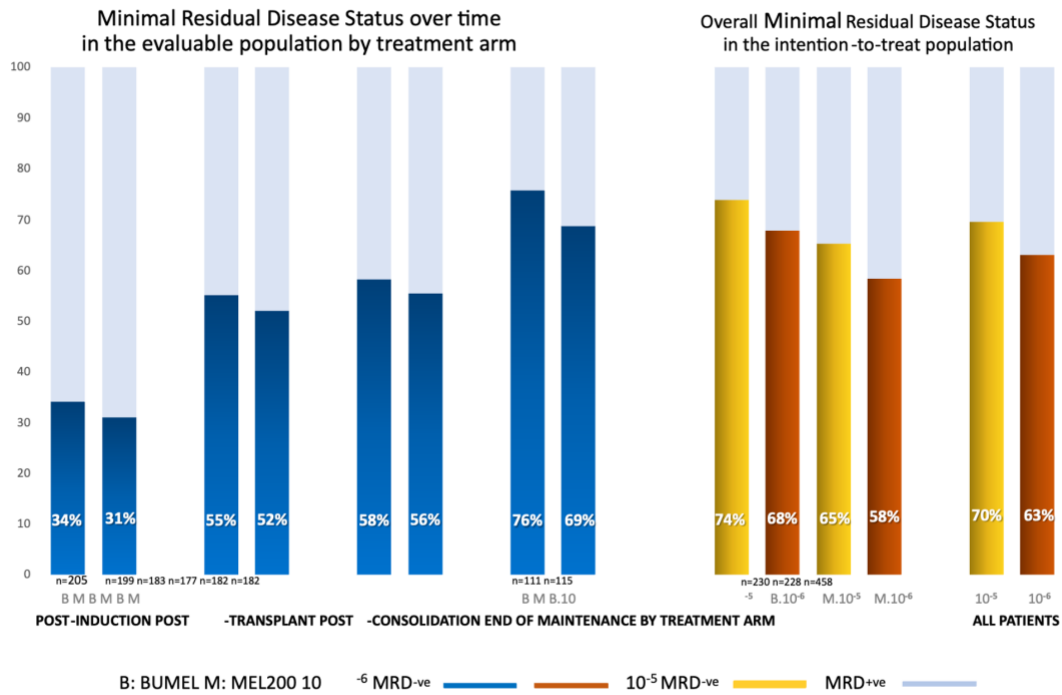
20. Musso M, Messina G, Marcacci G, et al. High-Dose Melphalan Plus Thiotepa as Conditioning Regimen before Second Autologous Stem Cell Transplantation for "De Novo" Multiple Myeloma Patients: A Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1932-1938.
21. Sivaraj D, Bacon W, Long GD, et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(1):34-38.
22. Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol.* 2000;109(1):138-147.
23. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):69-74.
24. Gao F, Lin MS, You JS, et al. Long-term outcomes of busulfan plus melphalan-based versus melphalan 200 mg/m² conditioning regimens for autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):601.
25. Kim M, Lee JJ, Min CK, et al. Busulfan plus melphalan versus high-dose melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma with high-risk features (KMM 2015). *Ann Hematol.* 2023;102(8):2233-2240.
26. Jevremovic D, Shi M, Horna P, et al. FDA IDE validation of multiple myeloma MRD test by flow cytometry. *Am J Hematol.* 2024.

27. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, et al. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood*. 2024;144(4):359-367.
28. Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):134.
29. Leypoldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):26-37.
30. Geng J, Zhao J, Fan R, et al. Global, regional, and national burden and quality of care of multiple myeloma, 1990-2019. *J Glob Health*. 2024;14:04033.

GEM12MENOS65 Trial. Consort Flow Diagram



Figures 2 & 3



Figures 4A and 4BC

Adjusted BUMEL vs MEL200 effects on PFS

Features	Hazard ratios and 95% CI	HR	95%CI	P value
BUMEL vs MEL200		0.125	0.0194 to 0.811)	0.029
ISS, STAGE				
ISS III vs I		3.266	(2.057 to 5.185)	<0.001
ISS II vs I		1.808	(1.170 to 2.792)	0.008
BUMEL_MEL200*ISS III		0.431	(0.224 to 0.831)	0.012
BUMEL_MEL200*ISS II		0.529	(0.288 to 0.973)	0.041
t(14;16)				
t(14;16) NO vs YES		0.562	(0.269 to 1.174)	0.125
BUMEL_MEL200*t(14;16) NO		8.607	(1.746 to 42.44)	0.008
del(1p)				
del(1p) NO vs YES		0.288	(0.163 to 0.508)	<0.001
BUMEL_MEL200*del(1p) NO		3.003	(1.187 to 7.601)	0.020
del(17)				
del(17) NO vs YES		0.465	(0.262 to 0.825)	0.009
BUMEL_MEL200*del(17) NO		0.417	(0.189 to 0.922)	0.031

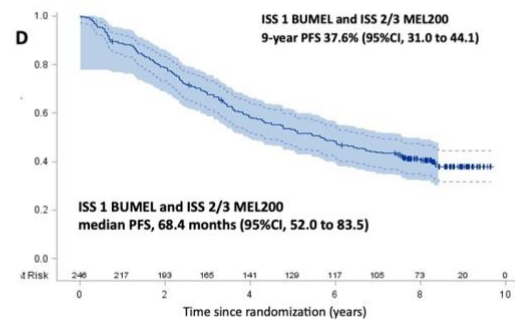
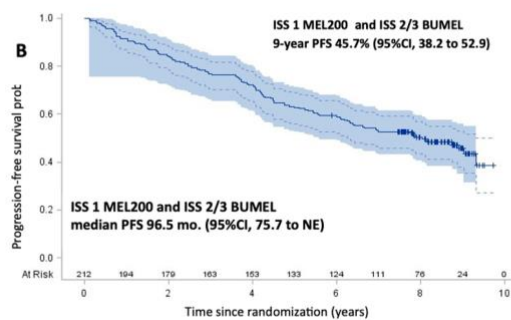
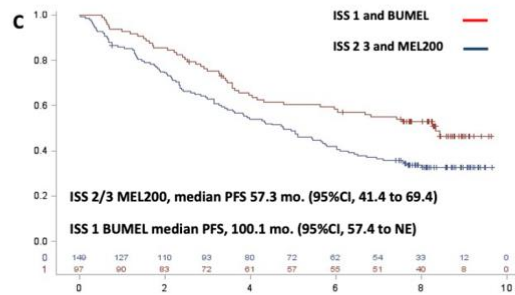
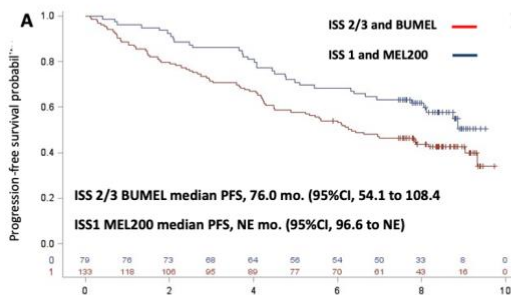


Table 1. Characteristics of the GEM2012 study patients at baseline in the intention-to-treat population

Characteristic	BUMEL (n=230)	MEL200 (n=228)
Age, years		
Median (IQR)	58.3 (53-62)	58.0 (51-62)
60-65, No. (%)	94 (40.9)	90 (39.5)
Male sex, No. (%)	126 (54.8)	114 (50.0)
ECOG, No. (%)		
0	94 (40.9)	101 (44.3)
1	94 (40.9)	88 (38.6)
2	29 (12.6)	33 (14.5)
3	11 (4.8)	5 (2.2)
Not available	2 (0.9)	1 (0.4)
Type of disease, No. (%)		
IgG	132 (57.4)	141 (61.8)
IgA	56 (24.4)	51 (22.4)
Light chain	37 (16.1)	32 (14.0)
IgD	1 (0.4)	2 (0.9)
Non-secretory	4 (1.7)	2 (0.9)
ISS stage at study entry, No. (%)		
I	97 (42.2)	79 (34.6)
II	84 (36.5)	93 (40.8)
III	49 (21.3)	56 (24.6)
Cytogenetic abnormalities, No. (%)		
del17p	19 (8.3)	16 (7.0)
t(4;14)	29 (12.6)	28 (12.3)
t(14;16)	8 (3.5)	9 (4.0)
Gain/amp(1q21)	78 (33.9)	77 (33.8)
del1p	13 (5.7)	15 (6.6)
Cytogenetic risk profile, No. (%)		
Standard risk	148 (64.4)	152 (66.7)
High risk	48 (20.9)	43 (18.9)
Not available	34 (14.8)	33 (14.5)

Table 2. BUMEL VS. MEL200: non-hematological toxicity

	Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV		Grade II/III differences	P=
	BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200		
	N(%)									
Cardiac	-	-	2 (1)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	NS
Renal	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	NS
Pulmonary	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	NS
Hepatic+	3 (1.5)	6 (3)	6 (3)	3 (1.5)	7 (3.5)	2 (1)	-	-	-	NS
SOS/VOD	-	-	1 (0.5)	-	2 (1)	-	1 (0.5)	-	-	NA
CNS	-	1 (0.5)	2 (1)	2 (1)	-	-	-	-	-	NS
Gastrointestinal#	42 (21.8)	21 (10.8)	20 (10)	19 (9.8)	6 (3)	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0.02
Mucositis	1 (0.5)	3 (1.5)	7 (3.5)	5 (2.6)	36 (17.8)	19 (9.8)	8 (4)	6 (3)	6 (3)	0.02
Skin	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	NS
Infection	13 (6.4)	6 (3)	13 (6.4)	15 (7.7)	22 (10.9)	13 (6.7)	6 (3)	3 (1.5)	3 (1.5)	0.05

Anexo 2. Criterios de inclusión GEM12 y GEM14

Criterios de inclusión GEM12MENOS65

- El paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo.
- Consentimiento informado firmado
- Edad entre 18-65 años y candidato a la realización de un trasplante autólogo.
- Estado funcional ECOG ≤ 2 (ó 3 si el ECOG se debe al mieloma, por ej. fractura patológica)
- Paciente de nuevo diagnóstico, con mieloma múltiple sintomático basado en los criterios estándar (anexo 6) y que no ha recibido ningún tratamiento previo de quimioterapia para el MM.
- Paciente con enfermedad medible, definida por los siguientes criterios:
 - Para el MM secretor, la enfermedad medible se define como cualquier valor cuantificable de proteína monoclonal en suero (IgG ≥ 1 g/dl o IgA $\geq 0,5$ g/dl) y/o cuando sea aplicable, una excreción de cadena ligera en orina ≥ 200 mg/24 horas.
 - Para mieloma múltiple oligosecretor o no secretor, la enfermedad medible se define por la presencia de plasmocitomas de tejido blando (no óseo) determinados mediante examen clínico o métodos radiográficos (ej. RMN, TAC).
 - Los valores de cadenas ligeras libres en suero no serán considerados como justificativo de mieloma múltiple secretor y por tanto no se utilizarán como criterio de inclusión a este respecto
 - Esperanza de vida > 3 meses
- El paciente debe tener los siguientes valores de laboratorio en los 21 días previos al inicio del tratamiento (día 1, ciclo 1):
 - Calcio sérico corregido < 14 mg/dL.
 - Recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L y recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9$ /L
 - Aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) ≤ 2.5 x el límite superior de la normalidad (LSN).
 - Bilirrubina total dentro de los límites de normalidad.
 - Creatinina sérica ≤ 2 mg/dL
- Las pacientes mujeres deberán:
 - Ser menopáusicas al menos 2 años antes de la visita de selección, O BIEN
 - Haber sido esterilizadas quirúrgicamente, O BIEN

- Las mujeres con capacidad de gestación deberán estar de acuerdo en utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces (de forma simultánea), durante las cuatro semanas previas al estudio, hasta los tres meses posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, Y
 - Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si corresponde, O
 - Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia completa o total, si ello es una decisión coherente con el estilo de vida de la paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, por métodos basados en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del periodo postovulatorio] así como el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables).
- Los pacientes varones, incluso aquellos que hayan sido sometidos a esterilización quirúrgica (vasectomía), deben comprometerse a cumplir 1 de las siguientes opciones:
 - Deberán comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos de barrera eficaces, tanto durante la totalidad del periodo de tratamiento del estudio como durante los 3 meses posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, O
 - Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si se realiza, O
 - Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia completa (o total), si ello es una decisión coherente con el estilo de vida del paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, por métodos basados en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del periodo posovulatorio] así como el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables).

Criterios de exclusión

- Mieloma no secretor sin plasmocitomas medibles.
- Paciente que haya recibido previamente tratamiento para el mieloma múltiple, con la excepción de pulsos de esteroides (dosis total acumulada de 40 mg de dexametasona o dosis equivalente de prednisona), bisfosfonatos o radioterapia por alguna urgencia antes de empezar el tratamiento de inducción.
- Neuropatía periférica \geq grado 2 dentro de los 21 días previos a su inclusión.
- Hipersensibilidad conocida al bortezomib, ácido bórico, manitol o lenalidomida.
- Pacientes que hayan recibido cualquier agente en investigación en los 28 días previos a su inclusión.
- Paciente que haya tenido un infarto de miocardio en los 6 meses previos a la inclusión en el ensayo clínico o posea una clase funcional III o IV de acuerdo con la *New York Heart Association (NYHA)*, insuficiencia cardíaca, angina no controlada, arritmias ventriculares no controladas o isquemia aguda detectada electrocardiográficamente o trastornos del sistema de conducción.
- Pacientes que estén actualmente en otro ensayo clínico o recibiendo cualquier agente en investigación.

- Pacientes con serología positiva para VIH, VHC y VHB (definida esta última como positividad para el HBsAg o AntiHBc). Podrán ser incluidos, sin embargo, aquellos pacientes con serología positiva para el virus de la hepatitis B en los que el ADN del virus de la hepatitis B no sea detectable. En este caso, se recomienda un seguimiento periódico de la carga viral del VHB a lo largo del estudio. Los pacientes con positividad exclusiva para el HBsAg y vacunación acreditada para la hepatitis B pueden ser incluidos en el ensayo sin necesidad de esta última determinación
- Historia previa de otras enfermedades malignas diferentes al mieloma (excepto carcinoma basocelular o escamoso de piel o carcinoma in situ uterino), a menos que el paciente se encuentre libre de enfermedad más allá de 5 años.
- Toda enfermedad o proceso concomitante que en opinión del investigador incapacite al sujeto para su participación en el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión del GEM14Main son superponibles a los del GEM12MENOS65 añadiendo que no hubieran progresado al finalizar el GEM12.