

**Primera experiencia sobre efectividad
y seguridad de lenalidomida-bortezomib-dexametasona (RVd) como tratamiento
de inducción en pacientes con diagnóstico
reciente de mieloma múltiple (MM) candidatos
a trasplante hematopoyético en Argentina.
Estudio colaborativo del Grupo Argentino de
Mieloma Múltiple (GAMM).**



**ARTÍCULO
ORIGINAL**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 2: xx-xx
Mayo - Agosto 2022

First experience on the effectiveness and safety of lenalidomide-bortezomib-dexamethasone (RVd) as induction treatment in patients with recent diagnosis of multiple myeloma (MM) who are candidates for hematopoietic transplant in Argentina. Collaborative study of the Argentine Group of Multiple Myeloma (GAMM)

Duarte P¹, Schutz N², Remaggi G³, Ochoa P⁴, Seehaus C², Caeiro G⁵, Corzo A⁶, Funes ME⁷, Garate G⁸, Aizpurúa F⁸, Yantorno S⁹, Giannini ME¹⁰, Cruset S¹¹, García-Altuve J¹, Paoletti M¹², Quiroga L¹³, Fantl D²

¹ Hospital Universitario CEMIC, CABA.

² Hospital Italiano de Buenos Aires.

³ Fundaleu, CABA.

⁴ Instituto Alexander Fleming, CABA.

⁵ Hospital Privado Universitario, Córdoba.

⁶ Hospital de Clínicas, CABA.

⁷ Sanatorio Británico, Rosario.

⁸ Hospital Alemán, CABA.

⁹ Hospital Italiano de La Plata.

¹⁰ Hospital Central de Mendoza, Mendoza.

¹¹ Hospital El Cruce, Florencio Varela.

¹² Clínica 25 de Mayo de Mar del Plata.

¹³ Hospital Churrucá-Visca, CABA.

pjduartemd@gmail.com

Fecha recepción: 16/7/2022

Fecha aprobación: 16/8/2022

Palabras claves: bortezomib,
lenalidomida,
mieloma múltiple,
tratamiento de inducción.

Keywords: bortezomib,
multiple myeloma,
lenalidomide,
induction treatment.

Resumen

Introducción: el objetivo de tratamiento de primera línea en los pacientes con MM candidatos a trasplante hematopoyético autólogo (TCPH) es lograr la mayor profundidad de respuesta posible, lo que ha permitido prolongar las sobrevidas en este grupo de pacientes (pts). Se disponen de diferentes esquemas de inducción previos al TCPH. Actualmente, el esquema RVd es una de las primeras opciones recomendadas por diferentes guías de tratamiento. No existen datos publicados sobre la eficacia y seguridad sobre RVd como esquema de inducción en Latinoamérica en estudios de evidencia de vida real.

Objetivos: nuestro objetivo primario fue describir la eficacia de RVd como inducción previo al TCPH. Además se evaluaron toxicidades relacionadas al tratamiento, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG).

Material y métodos: estudio retrospectivo, multicéntrico de 13 centros pertenecientes al GAMM. Se incluyeron pts adultos con MM de reciente diagnóstico candidatos a TCPH tratados con RVd entre abril de 2016 a abril de 2021. Se analizaron las tasas de respuestas según los criterios IMWG-2016 y las toxicidades de acuerdo al CTCAE V4.3.

Resultados: se incluyeron 110 pts con una mediana de edad de 58 años (rango 29-71) con 50% de sujetos femeninos y una mediana de seguimiento de 17 meses. 29 pts (27%) presentaron R-ISS 3, 21 pts (19%) alto riesgo citogenético y 11 pts (10%) enfermedad extramedular. La mediana de número de ciclos de RVd recibidos fue 6 (rango 2-10). 15 pts (14%) requirieron plerixafor previo a la recolección de células madres y 14 pts (13%) fallaron a la movilización inicial. La mediana de células CD34+ por kg fue de 4.6×10^6 (RIC 3.21-6.14). Las tasas de respuesta previa al TCPH fueron: 97% de respuesta global (RG), 77% muy buena respuesta parcial (MBRP) o mayor y 40% de respuesta completa (RC). La tasa de RC fue similar entre los pacientes de alto riesgo citogenético vs. riesgo estándar (p:0,39). Las tasas de respuesta post TCPH fueron: 99% RG, 93% MBRP o mayor y 75% de RC. Los eventos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron: hematológicos (42%), infecciosos (39%), gastrointestinales (29%) y neuropatía periférica (23%). La SLP a 24 meses fue del 88% para toda la cohorte (IC95% 75-94). En aquellos pts que alcanzaron RC previa al TCPH, la SLP a 24 meses

fue del 100% vs 80% en el resto (p: 0.005). La SG a 24 meses es de 95% (IC95% 87-98).

Conclusiones: en nuestra cohorte fuera de un ensayo clínico, RVd resultó ser un esquema eficaz con perfil de seguridad adecuado. El TCPH profundizó aún más las tasas de respuesta. Ésta es la primera experiencia sobre el uso de RVd como inducción previa al TCPH en Latinoamérica.

Abstract

Introduction: the objective of first-line treatment in patients with MM who are candidates for autologous hematopoietic transplantation (HSCT) is to achieve the greatest possible depth of response, which has prolonged survival in this group of patients (pts). Different induction schemes are available prior to HSCT. Currently, the RVd scheme one of the best recommended options according to different treatment guidelines. There are no published data on the efficacy and safety of RVd as an induction regimen in Latin America in real word evidence studies.

Objectives: our primary objective was to describe the efficacy of RVd as induction prior to HSCT. In addition, treatment-related toxicities, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were evaluated.

Material and methods: retrospective, multicenter study of 13 centers belonging to the GAMM. Adult pts with newly diagnosed MM candidates for HSCT treated with RVd between April 2016 and April 2021 were included. Response rates were analyzed according to IMWG-2016 criteria and toxicities according to CTCAE V4.3.

Results: 110 pts with a median age of 58 years (range 29-71) with 50% female subjects and a median follow-up of 17 months were included. 29 pts (27%) presented R-ISS 3, 21 pts (19%) high cytogenetic risk and 11 pts (10%) extramedullary disease. The median number of RVd cycles received was 6 (range 2-10). 15 pts (14%) required plerixafor prior to stem cell collection and 14 pts (13%) failed initial mobilization. The median number of CD34+ cells per kg was 4.6×10^6 (IQR 3.21-6.14). Response rates prior to HSCT were: 97% overall response rate (ORR), 77% very good partial response (VGPR) or greater and 40% complete response (CR). The CR rate was similar between patients with high cytogenetic risk vs. standard risk (p:0.39). Post-HSCT

response rates were: 99% ORR, 93% VGPR or greater and 75% CR. The most frequent adverse events of any grade were: hematological (42%), infectious (39%), gastrointestinal (29%) and peripheral neuropathy (23%). The PFS at 24 months was 88% for the entire cohort (95% CI 75-94). In those pts who achieved CR prior to HSCT, the PFS at 24 months was 100% vs 80% in the rest (p: 0.005). The OS at 24 months is 95% (95% CI 87-98).

Conclusions: in our cohort outside of a clinical trial, RVd turned out to be an effective regimen with an adequate safety profile. The HSCT further deepened response rates. This is the first experience of the use of RVd as induction prior to HSCT in Latin America.

Introducción

El manejo del paciente con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (MMRD) ha cambiado significativamente en los últimos 15 años con la incorporación de nuevos agentes terapéuticos como las drogas inmunomoduladoras (IMiDs), los inhibidores del proteosoma (IP) y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales (AtcMo)⁽¹⁾. Debido a ello, la secuencia de tratamiento óptima para los pacientes con MMRD se encuentra en continua evolución con el objetivo de profundizar las respuestas terapéuticas y prolongar las sobrevidas⁽²⁾.

Sin embargo, el mieloma múltiple continúa siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los pacientes, principalmente en el subgrupo de pacientes de alto riesgo definidos genéticamente⁽³⁻⁴⁾. Actualmente, el esquema de inducción lenalidomida-bortezomib-dexametasona (RVd) es la primera opción recomendada para los pacientes con MMRD candidatos a trasplante hematopoyético autólogo (TCPH) por diferentes guías de tratamiento debido a las altas tasas de respuestas globales y completas⁽⁵⁻⁷⁾.

Los estudios PETHEMA GEM2012⁽⁸⁾, IFM2009⁽⁹⁾ y DETERMINATION⁽¹⁰⁾ demostraron que RVd constituye una opción eficaz, de perfil de seguridad adecuado y que no compromete de manera significativa la colecta de células madres hematopoyéticas.

No se disponen de datos locales respecto a la eficacia y seguridad del esquema RVd como tratamiento de inducción previo al TCPH. Decidimos en esta experiencia multicéntrica argentina evaluar la eficacia y seguridad de RVd previo al TCPH fuera de un ensayo clínico.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectiva multicéntrico con participación de 13 centros pertenecientes al Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM). Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años con MMDR candidatos a autotrasplante hematopoyético con enfermedad sintomática y medible. Se excluyeron pacientes con seguimiento menor a 6 meses desde el inicio del tratamiento, mieloma múltiple previamente tratado, amiloidosis y leucemia de células plasmáticas.

Los pacientes recibieron el esquema de inducción RVd según práctica de cada institución participante en ciclos de 28 días. Se analizaron los datos durante el período de abril 2016 a abril 2021. El protocolo fue aprobado por los Comités de Revisión de cada institución participante.

Se diseñó un formulario estandarizado de captura de datos y se volcaron los datos de las historias clínicas de estos pacientes a una base de datos electrónica unificada. Los datos demográficos y clínicos analizados al diagnóstico incluyeron edad, género, proteinograma electroforético sérico y en orina, inmunofijación sérica y en orina, subtipo de inmunoglobulina comprometida, hemograma, creatinina, calcemia, LDH, dosaje de inmunoglobulinas, dosaje de cadenas livianas séricas libres y evaluación de lesiones óseas por mieloma según práctica de cada institución. Cuando se encontraban disponibles, resultados de estudios citogenéticos y de estudios por FISH fueron incluidos para su evaluación. Se utilizó la escala de puntuación internacional R-ISS⁽¹¹⁾ (*Revised International Staging System*) para la clasificación de riesgo.

El objetivo primario fue describir las tasas de respuesta con RVd como inducción previa al TCPH. Como objetivos secundarios, se evaluaron toxicidades relacionadas al tratamiento, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG).

La respuesta se evaluó de acuerdo con los criterios uniformes de la IMWG (*International Myeloma Working Group*) 2016⁽¹²⁾. La respuesta global (RG) se definió como respuesta parcial (RP) o mejor. Se realizó biopsia de médula ósea con citometría de flujo e inmunohistoquímica CD138 en pacientes con pico M negativo e inmunofijación negativa para confirmar remisión completa (RC). Los eventos adversos se clasificaron según la escala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versión 4.3⁽¹³⁾. La citogenética de alto riesgo se definió como

la presencia de cualquiera de los siguientes factores de riesgo: cariotipo complejo (más de 2 alteraciones citogenéticas), del(17p), t(4;14), t(14;16) y ganancias del cromosoma 1q por estudio de FISH.

La evaluación de respuesta se realizó cada dos ciclos de tratamiento. Las tasas de RG, RP o mejor y RC se informaron con la mejor respuesta post-inducción y a los 100 días (± 30 días) después del TCPH. De acuerdo con los criterios del IMWG 2016⁽¹²⁾, la SLP se definió como el tiempo desde la fecha de inicio de la terapia de inducción (primera dosis de quimioterapia) hasta progresión o muerte por cualquier causa. La SG se definió como el tiempo desde la fecha de inicio de la terapia de inducción hasta la muerte por cualquier causa.

La enfermedad residual medible (ERM) se evaluó al final de la inducción y en el día 100 (± 30) después del trasplante autólogo de médula ósea en pacientes que lograron al menos RC. La ERM se evaluó mediante citometría de flujo de próxima generación en aspirados de médula ósea utilizando el procedimiento estándar operativo EuroFlow para la detección de ERM en MM con una sensibilidad mínima de 1 en 10^5 células nucleadas, según lo recomendado por los criterios del IMWG 2016⁽¹²⁾.

Se utilizó estadística descriptiva básica informando las medidas de resumen como media y desvío estándar o mediana y rango. Se utilizó test de χ^2 y ANOVA para comparación de 2 o más poblaciones. Se determinó la sobrevida de los pacientes utilizando curvas de Kaplan Meier y log Rank. Se utilizó para este análisis el programa estadístico STATA 14.

Resultados

Participaron en el estudio 13 centros de la República Argentina con un total de 110 pacientes incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 58 años (rango 29-71) con 50% de sujetos femeninos. 29 pacientes (27%) presentaron R-ISS 3, 21 pacientes (19%) alto riesgo citogenético y 11 pacientes (10%) enfermedad extramedular. La mediana de seguimiento para nuestra cohorte fue de 17 meses (rango 7-52). Las características de la población del estudio se encuentran detalladas en la Tabla 1.

La mediana de ciclos de inducción con RVd administrados fue de 6 (rango 2-10). La dosis de lenalidomida fue de 25 mg diarios por 21 días cada ciclo, en el 96% (106) de los pacientes. El bortezomib fue administrado en forma subcutánea y semanal en

todos los pacientes a una dosis de 1,3 mg/m² en el 55% (61) de los pacientes. Al momento del análisis 74% (81) de los pacientes habían recibido TCPH y el 70% (77) de los pacientes se encontraban en fase de mantenimiento. En nuestra cohorte 18% (20) de los pacientes recibieron tratamiento de consolidación post TCPH, 17 pacientes RVd y 3 pacientes TCPH en tándem. El detalle de los tratamientos recibidos se describe en la Tabla 2.

En relación a las tasas de respuesta al tratamiento de inducción previo al TCPH, el porcentaje de pacientes con respuestas parciales o mejores fue de 97%, con un porcentaje de MBRP o mejores del 77% y con un 40% de respuestas completas. La tasa de RC fue similar entre los pacientes de alto riesgo citogenético vs. riesgo estándar (p:0,39). Se describen las respuestas post inducción en Tabla 3.

Respecto a la recolección de células madres hematopoyéticas, 14% (15) de los pacientes requirieron agregar plerixafor a la estrategia de movilización y 13% (14) fallaron al primer intento de movilización. La mediana de células CD34+ recolectadas en nuestra cohorte fue de $4,6 \times 10^6$ /kg (RIC 3,21-6,14). En la Tabla 4, se describe el análisis por intención de tratar de respuestas pre y post trasplante, en todos los pacientes con un seguimiento suficiente de al menos 3 meses postrasplante o al menos de 12 meses desde su diagnóstico en caso de no proceder al mismo por cualquier causa (toxicidad, muerte o decisión del paciente) (n: 83). La evaluación de enfermedad residual medible se realizó en una minoría de pacientes, por lo que decidimos excluir la prueba de ERM de nuestro análisis.

Con una mediana de seguimiento de 17 meses, la mediana de sobrevida libre de progresión no ha sido alcanzada aún. La SLP fue de 88% a 2 años (IC95% 75-94) (Figura 1).

La SLP a 2 años en los pacientes que alcanzaron RC o mejor con RVd previo al trasplante fue significativamente mejor vs. aquellos pacientes con respuestas menores pre TCHP (100% vs 80% respectivamente) (p 0.005). No se encontró diferencias significativas en la SLP a 2 años entre los pacientes que lograron RC pre TCPH vs. aquellos que la alcanzaron post trasplante. La sobrevida global de toda la cohorte a 2 años fue de 95% (IC95% 87-98), sin alcanzarse la mediana de SG aún.

Los eventos adversos (cualquier grado) más comunes fueron: anemia (42%), neutropenia (25%),

trombocitopenia (31%), infecciones (39%), alteraciones gastrointestinales (29%) y neuropatía (23%). La mayoría de ellos fueron de grado 1 o 2; las principales toxicidades grado 3 o mayor fueron: infecciones (9%), alteraciones gastrointestinales (4%) y anemia (3%). La Tabla 5 detalla los eventos adversos de nuestra cohorte.

Debieron suspender el tratamiento 11 pacientes (10%) en forma definitiva. La mayoría de las suspensiones fueron por toxicidad relacionada al tratamiento (9 pacientes), luego 1 paciente por progresión de enfermedad y otro por decisión personal.

Debieron suspender el tratamiento 11 pacientes (10%) en forma definitiva. La mayoría de las suspensiones fueron por toxicidad relacionada al tratamiento (9 pacientes), luego 1 paciente por progresión de enfermedad y otro por decisión personal.

Discusión

Este estudio representa la primera experiencia sobre el uso de RVd como tratamiento de inducción pre trasplante hematopoyético en pacientes con MMRD en Argentina. RVd demostró ser un esquema eficaz, logrando respuestas completas en el 40% de los pacientes, sin comprometer significativamente la colecta de células madres y con un perfil de seguridad adecuado. Nuestros resultados confirman a RVd como uno de los mejores esquemas de inducción disponible actualmente para el tratamiento de MMRD, acorde con lo sugerido por distintas guías de tratamiento⁽⁵⁻⁷⁾.

Observamos en nuestra cohorte una tasa de RC superior a la del estudio prospectivo IFM2009⁽⁹⁾, pudiendo ser consecuencia al mayor número de ciclos de inducción administrados en nuestro estudio (mediana de 6 ciclos vs. 3 respectivamente).

Tabla 1. Características de la población

Variable	N = 110
Edad, mediana (rango) años	58 (29 - 71)
Sexo femenino, n (%)	55 (50%)
Tipo de mieloma múltiple	
• IgG, n (%)	57 (52%)
• No IgG, n (%)	50 (45%)
• Kappa, n (%)	62 (56%)
• Lambda, n (%)	45 (42%)
Criterios CRAB al diagnóstico	
• Anemia, n (%)	56 (51%)
• Lesiones óseas, n (%)	86 (78%)
• Insuficiencia renal, n (%)	16 (15%)
• Hipercalcemia, n (%)	13 (12%)
• Slim CRAB, n (%)*	12 (11%)
Factores pronósticos, n (%)	
• R-ISS 1	36 (33%)
• R-ISS 2	44 (40%)
• R-ISS3	29 (27%)
Enfermedad extramedular, n (%)	11 (10%)
• Extra-ósea ***	4 (4%)
LDH aumentada, n (%)**	30 (27%)
Alto riesgo citogenético, n (%)	21 (19%)
>60% plasmocitos clonales en médula ósea****	52 (47%)

*Tratados sólo por ratio CLLs >100, infiltración de la médula ósea > 60% o lesiones focales en la resonancia magnética nuclear sin CRAB.

** Se considera alto riesgo citogenético la presencia de t(4;14), t(14;16), alteraciones del cromosoma 1 y del(17p). RIC: rango intercuartilo.

*** Óseo compromiso de partes blandas a partir del hueso (mayoría paravertebrales), extraóseo los verdaderos plasmocitomas extramedulares (SNC, hepático y renal)

**** En algunos estudios se toma la infiltración en médula ósea como una referencia de la carga tumoral.

Tabla 2. Características del tratamiento

Variable	N = 110
Número de ciclos de RVd, mediana (RIC)	6 (2-10)
Dosis de lenalidomida (vía oral), n (%)	
• 25 mg	106 (96%)
• 15 mg	3 (3%)
• <15 mg	1 (1%)
Dosis de bortezomib (subcutáneo), n (%)	
• 1,5 mg/m ²	49 (44%)
• 1,3 mg/m ²	61 (55%)
Dosis de dexametasona (vía oral), n (%)	
• 40 mg semanal	101 (92%)
• 20 mg semanal	9 (8%)
Trasplante de médula ósea, n (%)	81 (74%)
Consolidación, n (%)	20 (18%)
• RVd	17 (15%)
• TCPH en tándem	3 (2%)
Mantenimiento, n (%)	77 (70%)
• Lenalidomida	70 (90%)
• Inhibidor proteosoma + lenalidomida	6 (8%)
• Bortezomib	1 (1%)
• Talidomida	1 (1%)

Tabla 3. Respuesta al tratamiento de inducción (n:110)

Tasa de RC o mejor, % (IC 95%)	40% (30 - 50)
• RC estricta (RCs), n (%)	22 (20%)
• RC, n (%)	22 (20%)
Tasa de muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor, % (IC 95%)	77% (68 -85)
• MBRP, n (%)	41 (37%)
Tasa de respuesta global (RG), % (IC 95%)	97% (92 - 99)
• Respuesta parcial (RP), n (%)	22 (20%)
• Respuesta menor (RM), n (%)	1 (1%)
Refractarios primarios, % (IC 95%)	1,8% (0.02 - 6)
• Enfermedad estable (EE), n (%)	0
• Enfermedad progresiva (EP), n (%)	2 (2%)

Se considera respuesta global a la respuesta parcial o mejor. Se considera refractario primario a los pacientes que no alcanzan al menos una respuesta menor al tratamiento.

Si bien no se han publicado comparaciones directas prospectivas entre RVd vs. otros esquemas de inducción como bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCd) o bortezomib-talidomida-dexametasona (VTd), estudios recientes retrospectivos o indirectos demostraron un beneficio de RVd por sobre VCd o VTd en términos de profundidad de respuestas y en SLP, pero sin beneficio significativo en SG^(8,14,15).

Nuestros resultados también se comparan favorablemente con los de un estudio de nuestro grupo publicado recientemente, que comparó VCd vs. VTd como esquemas de inducción pre TCPH⁽¹⁶⁾. En este estudio las tasas de RC post inducción fueron del 36% para VTd y del 26% para VCd, mientras que fueron del 40% en nuestra cohorte actual. Considerando la movilización de células madres CD34+, 14% de los pacientes de nuestra cohorte requirieron

Tabla 4. Respuesta pre y postrasplante (Análisis con intención de tratar)*

	Pre TAMO (N = 83)	Post TAMO (N = 83)	p
RC estricta, n (%)	17 (21%)	48 (58%)	<0.001
RC, n (%)	18 (22%)	12 (14%)	0.226
MBRP, n (%)	35 (42%)	16 (19%)	0.001
RP, n (%)	10 (12%)	5 (6%)	0,175
RM, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	ns
EE, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	ns
EP, n (%)	1 (1%)	0	ns
Tasa RG, % (IC 95%)	97% (94-100)	97% (94-100)	0,890
Tasa ≥ MBRP, % (IC 95%)	84% (76-92)	91% (85-97)	0.15
Tasa ≥ RC, % (IC 95%)	43% (31-53)	72% (63-82)	0.001

*Se incluyeron todos los pacientes con un seguimiento adecuado de al menos 12 meses post diagnóstico independientemente de que hayan recibido efectivamente el trasplante o no. En aquellos pacientes que no procedieron al trasplante se consideró la respuesta previa al inicio del mantenimiento en lugar de la respuestas post trasplante.

Figura 1.



SLP con una mediana de seguimiento de 17 meses.

agregar plerixafor a la estrategia de movilización y 13% fallaron al primer intento de movilización. Estas tasas son algo más elevadas a lo publicado en la literatura para RVD u otros esquemas de inducción^(8,9,16). Una explicación a los fallos en movilización podría ser el número elevado de ciclos de inducción recibidos por nuestra cohorte en comparación con otros estudios.

Los esquemas de inducción previos al trasplante hematopoyético en pacientes con MMRD se encuentran en evolución continua. El estudio FORTE⁽¹⁷⁾ evaluó la incorporación del inhibidor de proteosoma de segunda generación carfilzomib a lenalidomida-dexametasona (KRd) como esquema de inducción. El esquema KRd demostró ser significativamente superior a la combinación carfilzomib-ciclofosfamida-dexametasona en términos de tasas de

RC, SLP y negativización de ERM. Las tasas de RC post inducción de 4 ciclos fueron 34% para KRd vs. 20% para KCd. La SLP a 4 años fue de 69% vs. 51% a favor de KRd y la negativización de ERM post consolidación fue 58% vs 41% respectivamente.

El estudio CASSIOPEIA⁽¹⁸⁾ evaluó la incorporación del anticuerpo monoclonal daratumumab a VTd (D-VTd) como esquema de inducción previo al trasplante. La combinación D-VTd logró una SLP significativamente superior a VTd (93% vs 85% a 18 meses; $p < 0.0001$), lo que motivó su aprobación en la primera línea de tratamiento por diferentes agencias regulatorias. No se dispone en la literatura de una comparación directa entre RVD vs. D-VTd.

La combinación de daratumumab-RVD como esquema de inducción fue evaluada en el estudio fase 2 GRIFFIN⁽¹⁹⁾. La incorporación de daratumumab

Tabla 5. Eventos adversos asociados al tratamiento con RVd

	Cualquier grado	Grado 1-2	Grado 3-4
Anemia, n (%)	46 (42%)	43 (39%)	3 (3%)
Neutropenia, n (%)	27 (25%)	26 (24%)	1 (1%)
Plaquetopenia, n (%)	34 (31%)	32 (29%)	2 (2%)
Neuropatía, n (%)	25 (23%)	23 (21%)	2 (2%)
TVP-TEP, n (%)*	10 (9%)	8 (7%)	2 (2%)
Infecciones, n (%)**	43 (39%)	33 (30%)	10 (9%)
Gastrointestinal, n (%)***	32 (29%)	28 (25%)	4 (4%)
Cardiovascular, n (%)****	8 (7%)	8 (7%)	0
Otros:			
• Erupción	8 (7%)	7 (6%)	1 (1%)
• Hepatitis	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)
• COVID-19	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)
• Neurológicas*****	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)

*91% profilaxis con aspirina, 2% no profilaxis y el resto DOACS, heparina o acenocumarol.** Mayoritariamente infecciones respiratorias.*** Mayoritariamente diarrea.**** Edema, disnea, arritmias (FA).***** ACV, convulsiones, insomnio.

demonstró una mayor tasa de RC vs. el grupo control (RVd): 63,6% vs 47,4% respectivamente ($p = 0,03$), como también mayor tasa de negatividad en ERM (62,5 % vs. 27,2 %, respectivamente $p < 0,0001$). La tasa de SLP a 24 meses fue superior para D-DRd (95,8% vs 89,8%), sin diferencias para SG por el momento. Se aguardan los resultados del estudio fase 3 PERSEUS⁽²⁰⁾, que se encuentra en curso.

Otras combinaciones de cuatro drogas, prometen ser esquemas de inducción de alta eficacia como por ejemplo: D- KRd⁽²¹⁾, isatuximab-VRd⁽²²⁾, isatuximab-KRd⁽²³⁾ y elotuzumab-VRd⁽²⁴⁾.

En nuestro estudio la SLP y la SG medianas no han sido alcanzadas aún. Con una mediana de seguimiento de 17 meses, la SLP estimada a 2 años es de 88% y la SG estimada a 2 años del 95%. Estos resultados son similares a lo comunicado en otros estudios con RVd como esquema de inducción^(8-10,14,15). No encontramos diferencias significativas en las tasas de respuesta o tasas de sobrevida entre los diferentes grupos de riesgo según escala R-ISS o grupos de riesgo genético (datos no mostrados). Una explicación de este hallazgo podría ser el escaso número de pacientes de nuestra cohorte.

Los eventos adversos relacionados al tratamiento más frecuentes fueron los hematológicos (anemia, neutropenia y trombocitopenia), en su mayoría grados 1-2. Los eventos adversos hematológicos grado 3 o mayor no motivaron la suspensión del

tratamiento. La toxicidad hematológica de RVd en nuestro estudio fue similar a la comunicado en la literatura⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Con respecto a toxicidades no hematológicas de cualquier grado, las infecciones, la toxicidad gastrointestinal y la neuropatía fueron las más frecuentes, que ocurrieron en el 39%, 29% y 23% de los pacientes respectivamente. Las toxicidades no hematológicas motivaron la suspensión del tratamiento en 9 pacientes (8%). Si bien las tasas de toxicidades no hematológicas son similares a las encontradas en otros estudios de RVd como esquema de inducción, en nuestra cohorte una mayor proporción de pacientes debió suspender el tratamiento por las mismas⁽⁸⁻¹⁰⁾. Posiblemente, también esto último se encuentre relacionado al número mayor de ciclos de inducción en nuestro estudio respecto a otras publicaciones.

Nuestro análisis presenta varias limitaciones por la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio, lo que evita minimizar sesgos de selección. El esquema RVd fue utilizado según la práctica habitual de cada centro y no formando parte de un esquema protocolizado. Además, no fue posible evaluar el impacto de la negativización de la ERM con el esquema RVd, debido a que excluimos dicho análisis por el escaso número de pacientes en RC con evaluación adecuada de EMR. Finalmente, respecto a los estudios genéticos, las pruebas de FISH no se

realizaron en la mayoría de los pacientes utilizando técnicas de enriquecimiento de células plasmáticas (células no seleccionadas), por lo que se desconoce el impacto real de la citogenética de alto riesgo en nuestra cohorte.

Sin embargo, consideramos importante la divulgación de estos datos por tratarse de la primera ex-

periencia local sobre el uso de RVD como esquema de inducción previo al trasplante hematopoyético.

Concluimos que el esquema RVD sería, por el momento, una de las opciones terapéuticas más eficaces disponible en nuestro medio para los pacientes con MMRD con un perfil de seguridad aceptable.

Conflictos de interés: Duarte P declara haber recibido honorarios de parte de Janssen, BMS, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias, consultorías y actividades educativas en las que ha participado. Giannini ME declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas. Remaggi G declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Teva y Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías en las que ha participado. García-Altuve J declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Seehaus C declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Takeda, Novartis, Sanofi y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Fantl D declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Biotoscana, BMS y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Yantorno S declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y por parte de Janssen por una actividad educativa la que ha participado. Schutz N declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Sanofi, Amgen, Takeda y Pfizer por concepto de conferencias, actividades educativas y de investigación en las que ha participado. Paola Ochoa declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Janssen, Biotostana, Amgen y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Sanofi y Janssen por concepto de consultorías.

Bibliografía

1. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG research project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123.
2. Perrot A. How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. *Blood.* 2022; 139(19):2882-2888.
3. Costa L, Usmani S. Defining and managing High risk Multiple Myeloma. Current concepts. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(12):1726-1730.
4. Davies F, Pawlyn Ch, Usmani S et al. Perspectives on the risk stratified treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3:1-12.
5. Mikhael J, Ismaila N, Cheung M et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (14):1228-1263.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2021; 32 (39):309-322.
7. Callender NS, Baljevic M, Adekola K et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(1):8-19.
8. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134 (16):1337-45.
9. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood* 2020; 136:39.
10. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2204925.
11. Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015; 33:2863-2869.

12. 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):328-346.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
14. Sidana S, Kumar S, Fraser R et al. Impact of Induction Therapy with VRD versus VCD on Outcomes in Patients with Multiple Myeloma in Partial Response or Better Undergoing Upfront Autologous Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 (28): 83.e1-83.e9.
15. Afrough A, Pasvolsky O, Ma J et al. Impact of Induction With VCD Versus VRD on the Outcome of Patients With Multiple Myeloma After an Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jun;28(6):307.e1-307.e8.
16. Schutz N, Ochoa P, Duarte P et al. Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosphamide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A Retrospective Cohort Study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. *Hematol Oncol.* 2020; 38(3):363-371.
17. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1705-1720.
18. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
19. 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.
20. Sonneveld P, Broijl A, Gay F et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab in patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). *J Clin Oncol.* 2019;37: TPS8055-TPS.
21. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B et al. Safety and effectiveness of weekly carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and daratumumab combination therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: the MANHATTAN nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):862-868.
22. Goldschmidt H, Mai EK, Nievergall E et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma patients: the phase III GMMG-HD7 trial. *Blood.* 2021; 138:463.
23. Leyppoldt LB, Besemer B, Asemissen AM et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG CONCEPT trial. *Leukemia.* 2022; 36(3):885-888.
24. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone and autologous transplantation for newly-diagnosed multiple myeloma: results from the randomized phase III GMMG-HD6 trial. *Blood.* 2021;138:486.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.