



Lymphoma Experience 2024

Respuesta insuficiente en inducción ¿Trasplantar o Intensificar?

Dr. Sebastián Ewoldt Pizarro

Hematólogo

Clínica Alemana de Santiago

Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar

13 de Abril de 2022

Sin conflictos de interés a declarar.



Escenario Clínico

Paciente con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, candidato a trasplante (NDTEMM)

Recibe inducción con triplete (VRd) por 4 ciclos con buena tolerancia, logrando PR.

- VGPR/CR 45-47% IFM 2009 post inducción

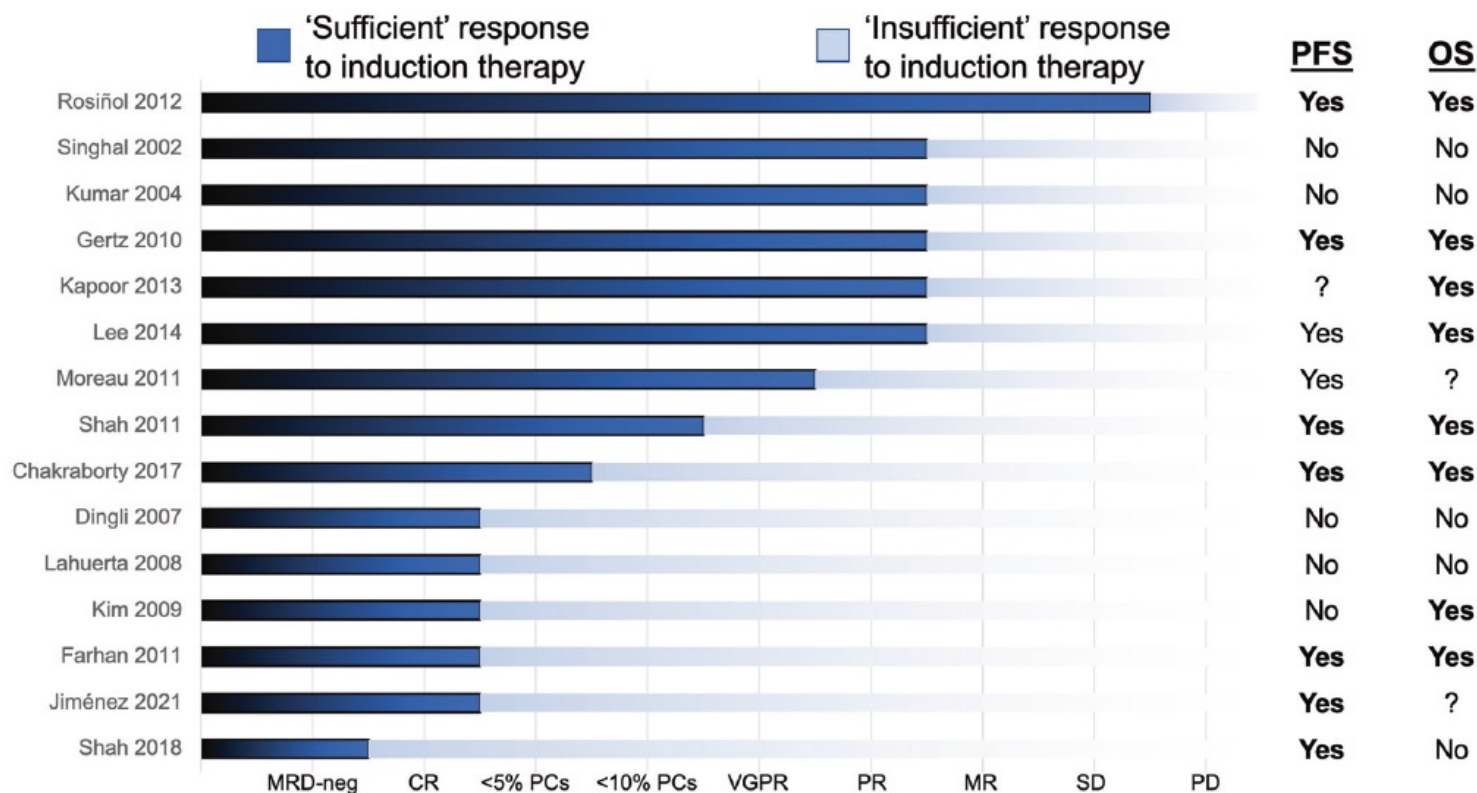


Escenario Clínico

SWOG 0777:

	Patients given bortezomib with lenalidomide and dexamethasone (VRd group; n=216)*
Confirmed response	34 (15.7%)
Very good partial response	60 (27.8%)
Partial response	82 (38%)
Overall response rate (partial response or better)	176 (81.5%)
Stable disease	34 (15.7%)
Stable disease or better	210 (97.2%)
Progressive disease or death	6 (2.8%)

¿Qué es una respuesta suficiente?



EDITORIAL **OPEN**

Should I stay or should I go (to transplant)? Managing insufficient responses to induction in multiple myeloma

Blood Cancer Journal (2023)13:89; <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00864-0>

10.1038/s41408-023-00864-0



¿Qué es una respuesta suficiente?

Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial

Philippe Moreau,¹ Michel Attal,² Brigitte Pégourié,³ Lucie Planche,¹ Cyrille Hulin,⁴ Thierry Facon,⁵ Anne-Marie Stoppa,⁶ Jean-Gabriel Fuzibet,⁷ Bernard Grosbois,⁸ Chantal Doyen,⁹ Nicolas Ketterer,¹⁰ Catherine Sebban,¹¹ Brigitte Kolb,¹² Carine Chaletex,¹³ Mamoun Dib,¹⁴ Laurent Voillat,¹⁵ Jean Fontan,¹⁶ Laurent Garderet,¹⁷ Jérôme Jaubert,¹⁸ Claire Mathiot,¹⁹ Dixie Esseltine,²⁰ Hervé Avet-Loiseau,¹ and Jean-Luc Harousseau,²¹ for the IFM 2005-01 study investigators*

Table 1. Analysis of factors associated with PFS in the intent-to-treat population (N = 482)

Variable	Total patients evaluable	Median PFS, mo (range)	Relative risk (95% CI)	P
Univariate analysis				
Hemoglobin, < 10 g/dL	480	30.9 (25.5-not reached)	1.2 (0.9-1.5)	.2088
t(4;14) and/or del(17p)	482	26.4 (20.2-36.0)	1.5 (1.0-2.2)	.0313
Best response to therapy less than VGPR	482	27.9 (23.6-33.2)	1.7 (1.1-2.6)	.009
β_2 -microglobulin > 3 mg/L	482	29.7 (24.4-33.5)	1.7 (1.3-2.2)	.0001
ISS stage 1 vs 2 and 3	468	28.8 (24.4-33.2)	1.8 (1.4-2.4)	<.0001
Response induction less than VGPR	482	29.0 (26.4-33.5)	2.2 (1.5-3.0)	<.0001
Multivariate analysis				
t(4;14) and/or del(17p)			1.5 (1.0-2.1)	.0621
ISS stage 1 vs 2 and 3			1.8 (1.4-2.4)	<.0001
Best response to therapy less than VGPR			2.0 (1.5-2.7)	<.0001
Response to induction less than VGPR			2.3 (1.6-3.2)	<.0001

ISS indicates International Staging System; PFS, progression-free survival; and VGPR, very good partial response.



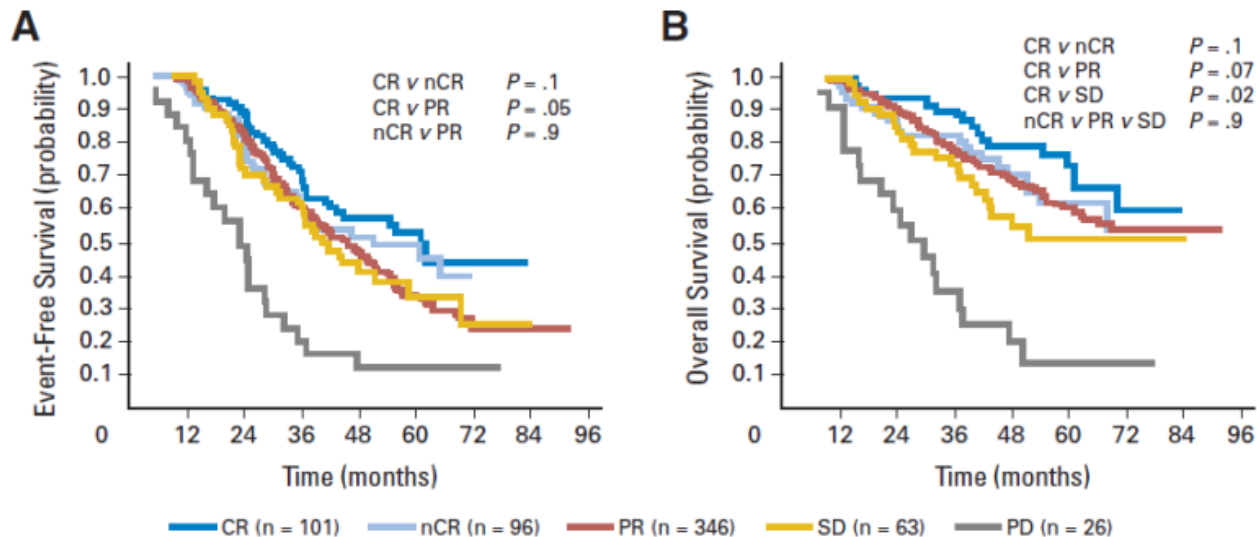
¿Qué es una respuesta suficiente?

Influence of Pre- and Post-Transplantation Responses on Outcome of Patients With Multiple Myeloma: Sequential Improvement of Response and Achievement of Complete Response Are Associated With Longer Survival

Juan José Lahuerta, Maria Victoria Mateos, Joaquin Martínez-López, Laura Rosiñol, Anna Sureda, Javier de la Rubia, José García-Laraña, Rafael Martínez-Martínez, Miguel T. Hernández-García, Dolores Carrera, Joan Besalduch, Felipe de Arriba, José María Ribera, Lourdes Escoda, Belén Hernández-Ruiz, Javier García-Frade, Concepción Rivas-González, Adrián Alegre, Joan Bladé, and Jesús F. San Miguel

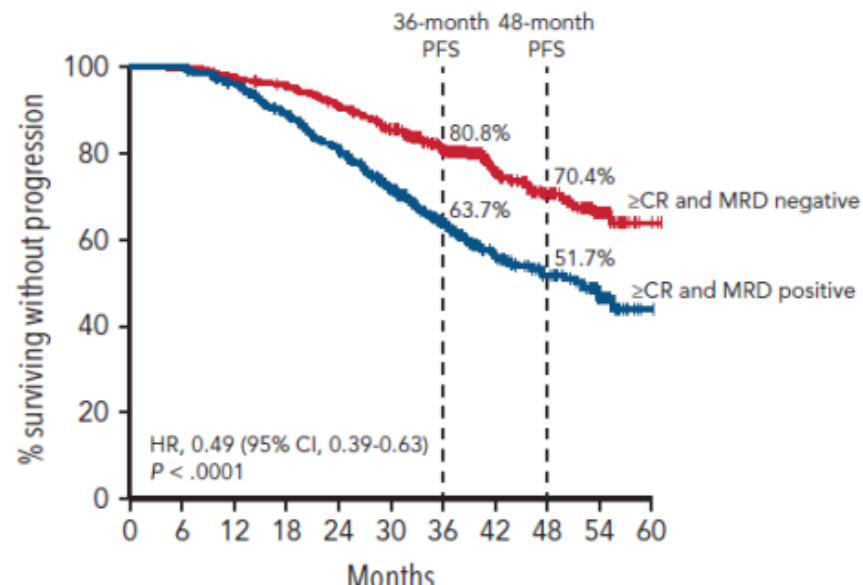
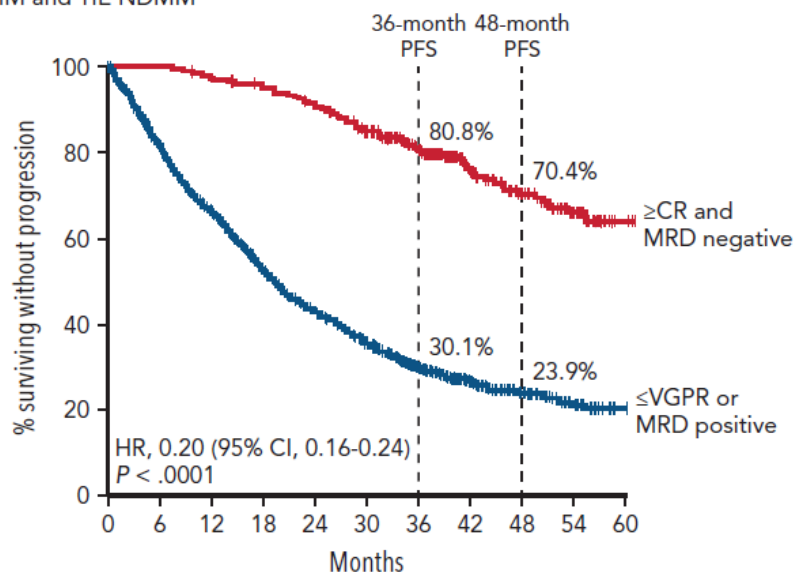
J Clin Oncol 26:5775-5782. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

GEM2000
según
respuesta a
inducción



¿Qué es una respuesta suficiente?

RRMM and TIE NDMM



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA

Escenario Clínico

Paciente con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, candidato a trasplante (NDTEMM)

Recibe inducción con triplete (VRd) por 4 ciclos con buena tolerancia, logrando **PR**.

- No refractario
- Claramente bajo el nivel óptimo de respuesta



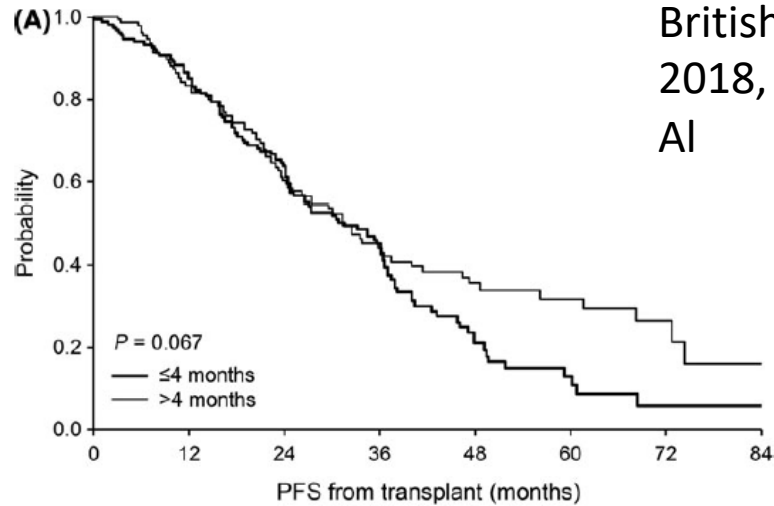
Alternativas en este punto

- **Terapia adaptativa:** Continuar la misma combinación hasta evidencias de toxicidad o pérdida del beneficio.
 - Pro: Entregar la dosis más apropiada para el paciente en cuestión.
 - Contras: Costos. Toxicidad acumulada. Dificultad en la movilización.
- **Intensificación:** Cambio de drogas por versiones de nuevas generaciones o agregar mecanismos de acción como MOAbs.
- **Proceder a trasplante** en respuesta subóptima.



Terapia adaptativa

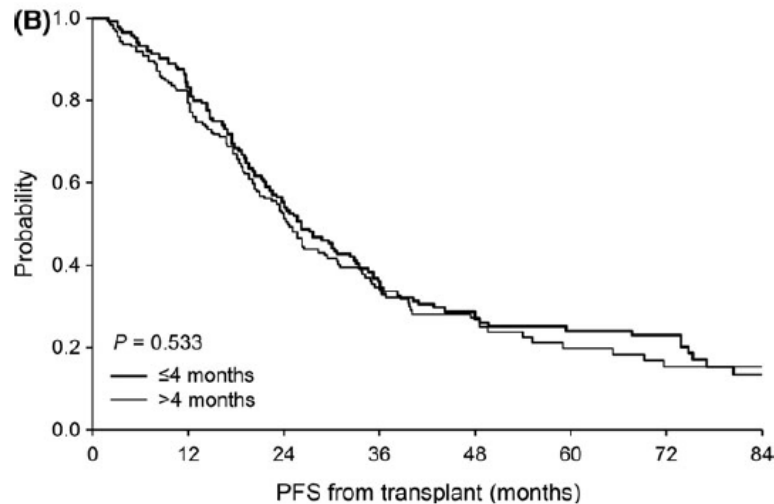
>= VGPR



British Journal of Haematology,
2018, 182, 71–77 Chakraborty et
Al

Inducción Rd, VCd,
VRd, Vd, 1.35-9.63
mo

< VGPR



Intensificación de terapia

- **Intensificación:** Cambio de drogas por versiones de nuevas generaciones o agregar mecanismos de acción como MOAbs.

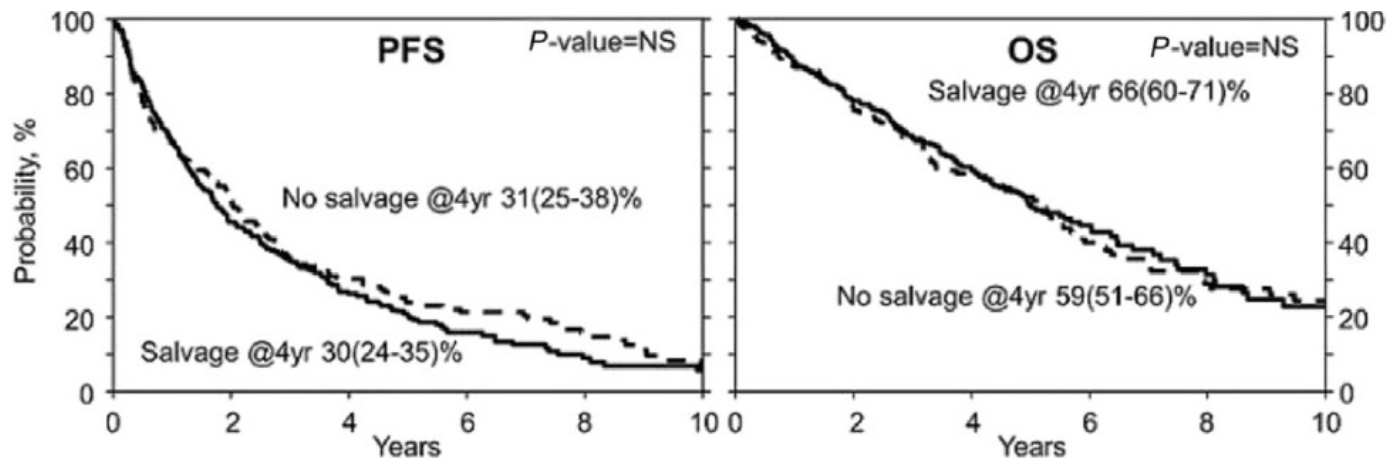


Intensificación de terapia

Impact of Pretransplant Therapy and Depth of Disease Response before Autologous Transplantation for Multiple Myeloma

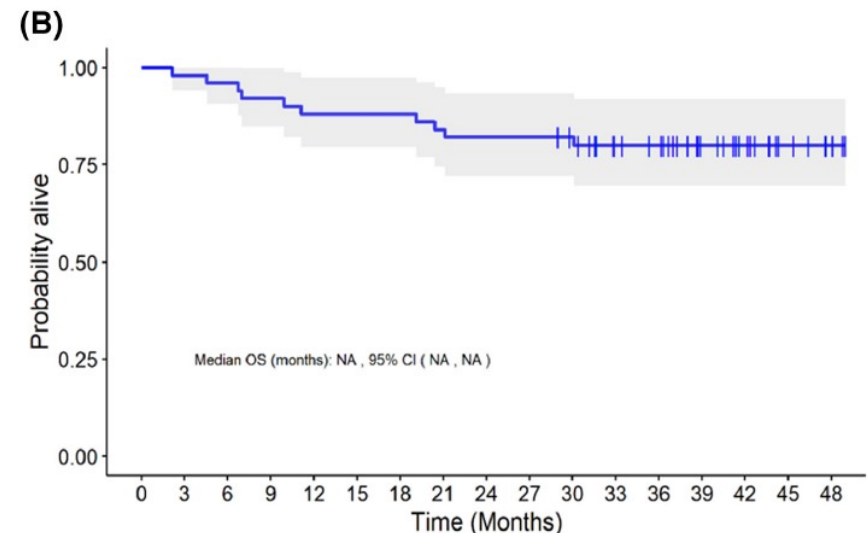
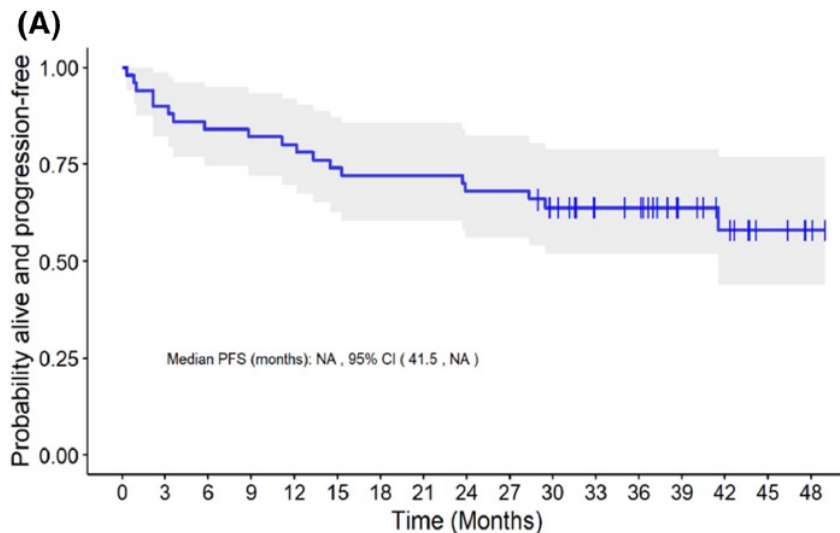
Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 335–341

- Cohorte retrospectiva con respuesta menor a PR en primera línea.
- Pacientes trasplantados entre 1995 y 2010.
- Inducción principalmente VAD.



Intensificación de terapia

Response adaptive salvage with KTd and ASCT for functional high-risk multiple myeloma—The Australasian Leukemia and Lymphoma Group (ALLG) MM17 Trial



Br J Haematol. 2023;202:530–538.



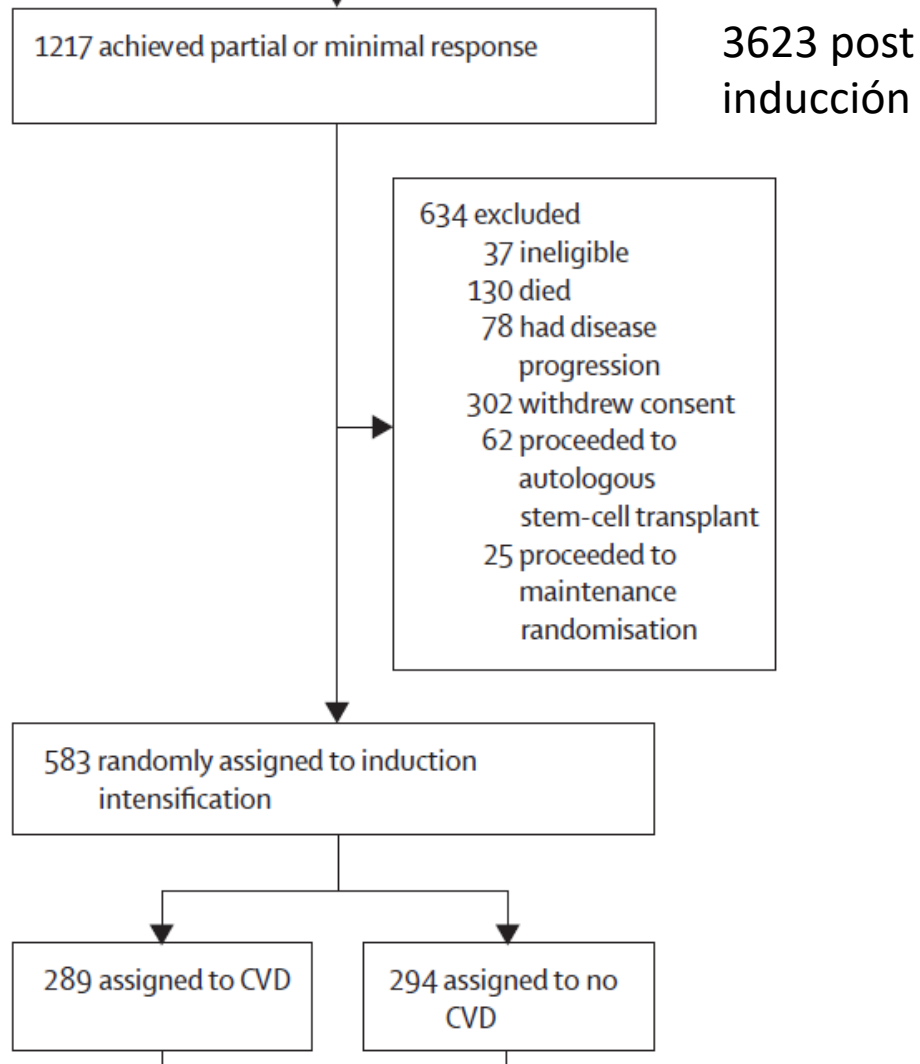
Intensificación de terapia

Response-adapted intensification with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone versus no intensification in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Lancet Haematol 2019;
6: e616–29



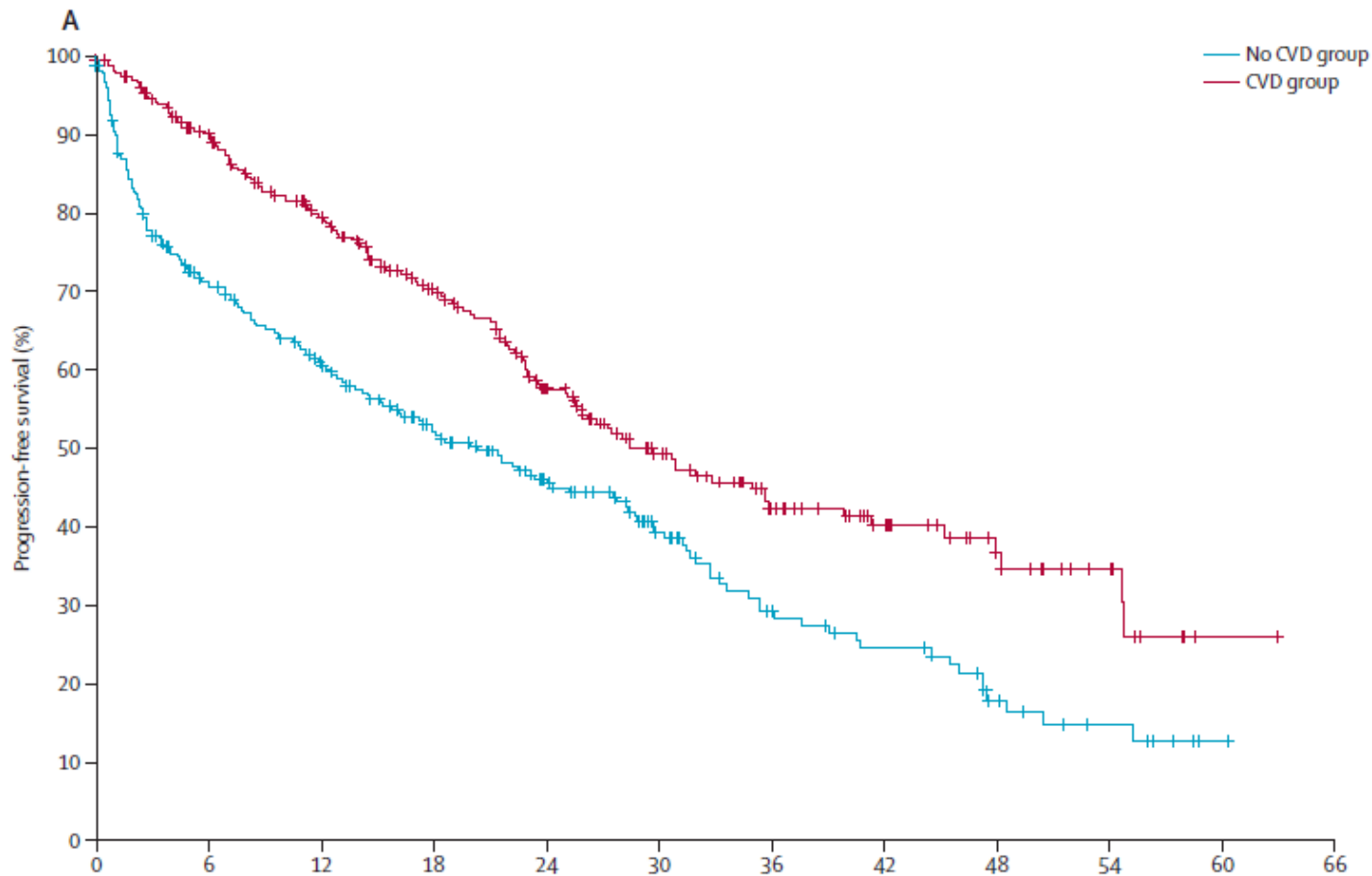
Intensificación de terapia



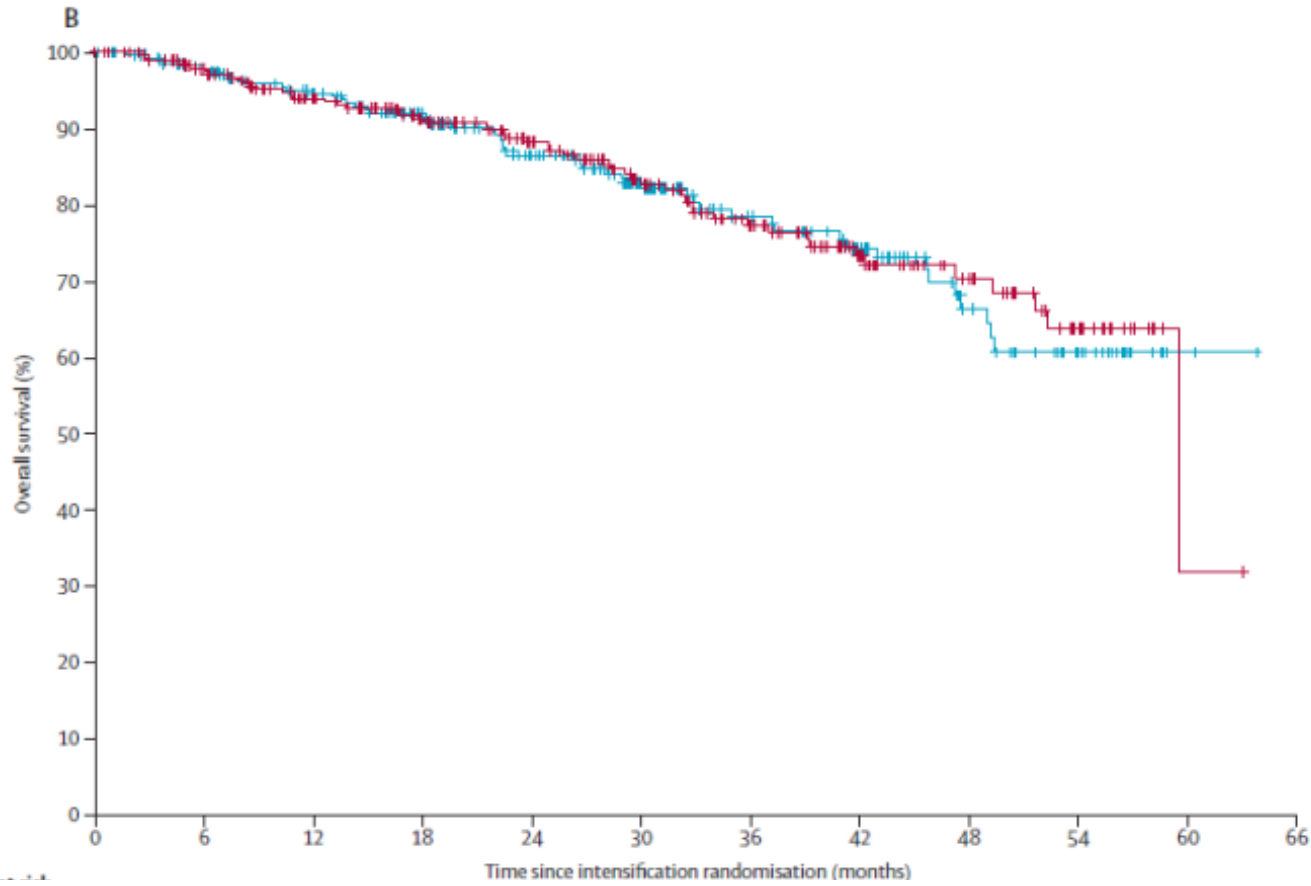
Intensificación de terapia

	After induction		After intensification	After autologous stem cell transplantation	
	CVD group, N=289	No CVD group, N=294	CVD group, N=289	CVD group, N=133	No CVD group, N=119
Very good partial response or better	13 (4%)	12 (4%)	123 (43%)	87 (65%)	47 (39%)
Complete response	1 (<1%)	0 (0%)	10 (3%)	19 (14%)	7 (6%)
Very good partial response	12 (4%)	12 (4%)	113 (39%)	68 (51%)	40 (34%)
Partial response	243 (84%)	247 (84%)	113 (39%)	35 (26%)	65 (55%)
Minimal response	24 (8%)	22 (7%)	4 (1%)	2 (2%)	2 (2%)
Stable disease	0 (0%)	2 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Progressive disease	3 (1%)	9 (3%)	11 (4%)	3 (2%)	2 (2%)
Unavailable*	6 (2%)	2 (<1%)	38 (13%)	6 (5%)	3 (3%)

Intensificación de terapia: MXI PFS

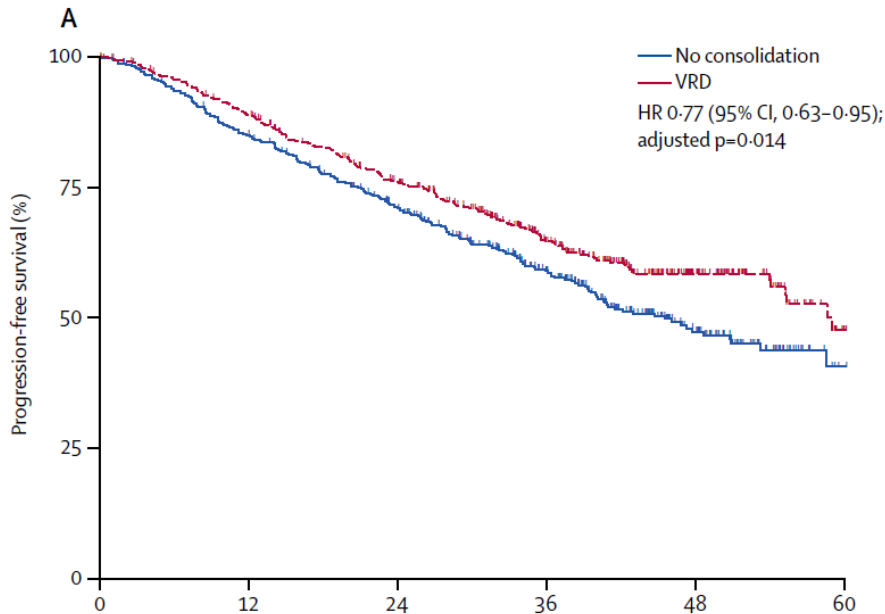


Intensificación de terapia; MXI OS

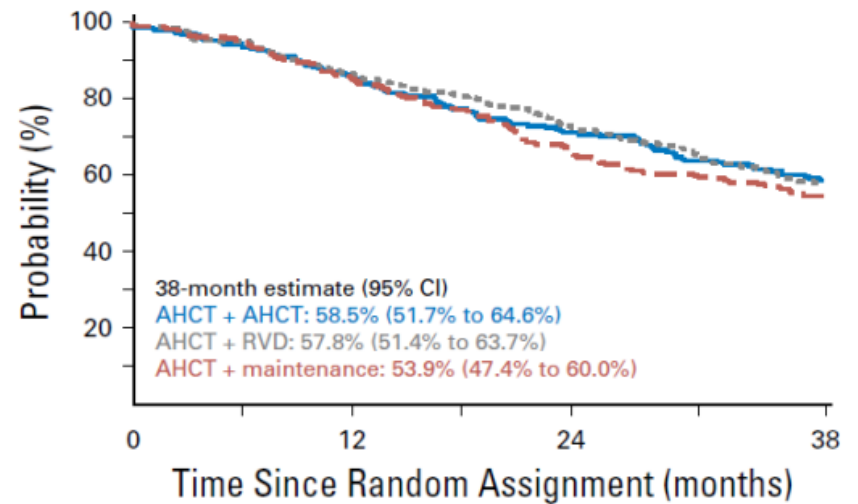


Consolidación

Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study



Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial



¿Modificamos la terapia previo a trasplante en SOR?



Generalmente: NO

- **No claro beneficio:** Sólo beneficio demostrado en profundidad de respuesta y PFS con esquemas no representativos del manejo actual.
- **Retraso al trasplante:** Potencial toxicidad, costos, dificultad en la movilización.
- Posibilidad de **MRDneg** en etapas posteriores.



Excepciones

- Amiloidosis AL/Daño orgánico
- Prehabilitación
- Inducción Insuficiente
- No candidatos a trasplante

Gracias

