

Tripletas versus cuadrupletas en Mieloma Múltiple

Puerto Varas Chile, Abril de 2024

Humberto Martínez Cordero MD MSc

Clínica de Excelencia en Mieloma Múltiple
Instituto Nacional de Cancerología CEMMINC
Hospital Militar Central de Colombia
Latin-American Myeloma Network



Conflictos de interés

Soporte investigación	Janssen – Sanofi - BMS - Pfizer
Empleado	Instituto Nacional de Cancerología de Colombia E.S.E. Hospital Militar Central de Colombia
Consultor	Pfizer, Takeda, Amgen, Janssen, Sanofi, Roche
Inversionista	Accionista en Hemocure SAS y SHOT SAS
Staff de speakers	No
Honorarios	Pfizer, Takeda, Amgen, Janssen, Sanofi, BMS
Scientific Advisory Board	Pfizer, Takeda, Amgen, Janssen, Sanofi, Roche



- 60 años
- Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico secretor IgG kappa
- Componente CRAB lesiones óseas y anemia de 9,5 g/dL. No falla renal ni hypercalcemia
- B2 microglobulina normal
- LDH normal
- Citogenética FISH t(11;14) positiva el resto es desconocido



480 a.C.

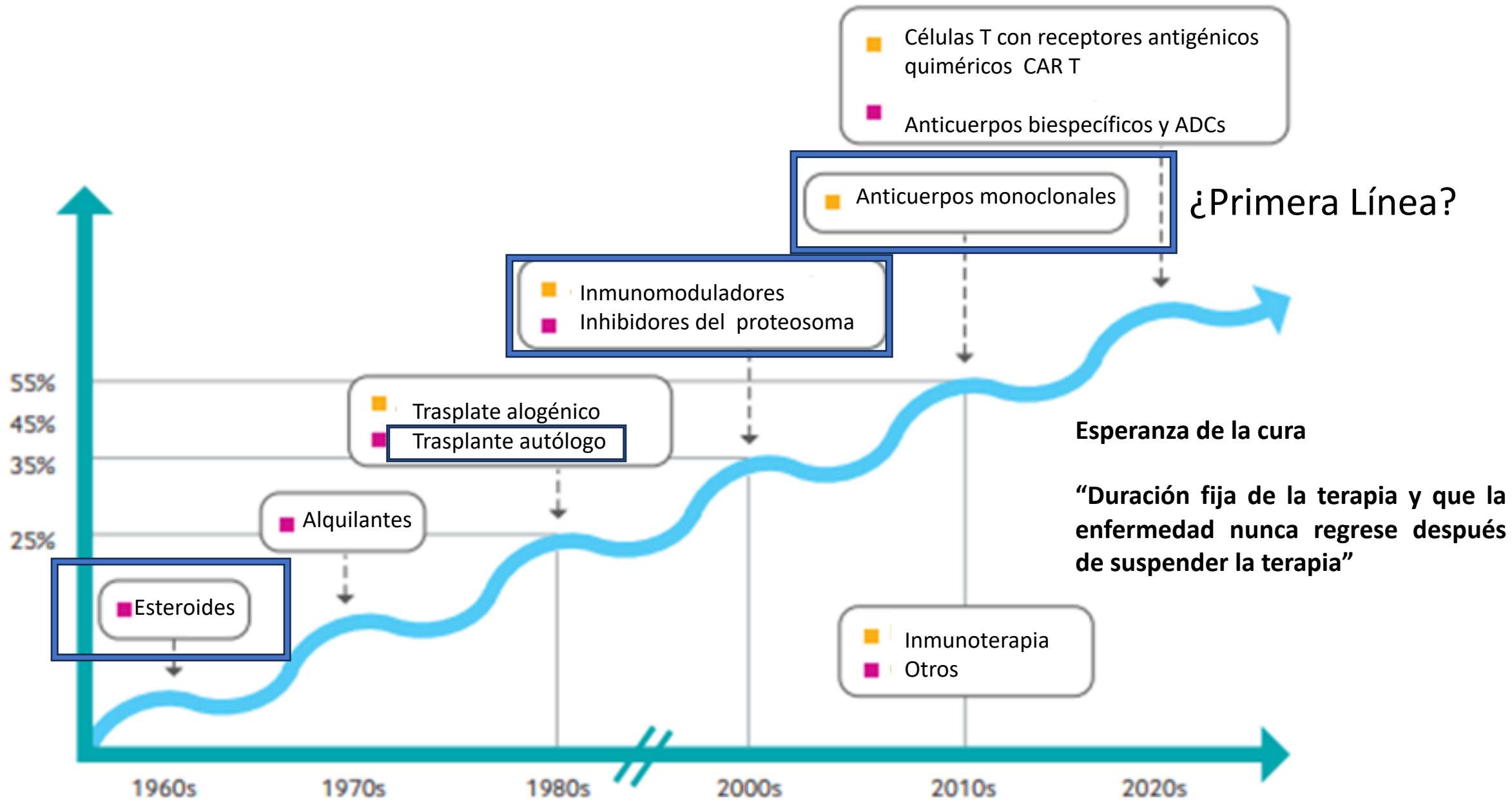
A pesar de que los **PERSAS** superaban en número a los espartanos de manera abrumadora, la topografía del lugar y **la planificación estratégica** de Leónidas permitieron que el grupo griego resistiera durante días. **La estrecha garganta de las Termópilas anulaba la superioridad numérica PERSA**, ya que solo permitía el avance de unos pocos soldados persas a la vez, mientras que los espartanos podían formar una defensa sólida.

A pesar de la derrota, el sacrificio de los espartanos permitió que el resto de Grecia se organizara y preparara para la defensa contra los **persas**, lo que eventualmente llevó a la victoria de Grecia en la batalla de Platea.



- Sarah Newbury. 1844, Paciente del Dr. Samuel Solly
- Supervivencia 15 de abril de 1844 a 20 de abril de 1844, **Solamente 5 días.**
- Cáscara de naranja y semillas de Ruibarbo

Supervivencia relativa a 5 años (%) basado en el año de diagnóstico



- La supervivencia en Mieloma Múltiple se ha triplicado durante las últimas dos décadas.
- Entre los pacientes que reciben terapia de inducción triplete, trasplante inicial y mantenimiento continuo con lenalidomida, aproximadamente el 50 % están vivos y sin progresión a los 7 años.
- Tenemos Largos supervivientes de cáncer en la era pre MABs

Nuestro protocolo: ¿Podemos hacerlo mejor? ¿Quiénes lo necesitan?

Riesgo



Mediana de supervivencia global de menos de 3 años en pacientes elegibles a trasplante y de menos de 2 años en no elegibles



Mediana de supervivencia global de 8 a 10 años

La citogenética es uno de los mas potentes factores pronósticos pero no es el único

Peor escenario en la clasificación de alto riesgo

	Características Clínicas	Características Genómicas	Propuesta de definición alto riesgo clínico	% Definido como alto riesgo	Definición de alto riesgo	Desenlaces basados en riesgo	Observaciones adicionales importantes
ISS	B2 microglobulina LDH Albumina sérica	Ninguno	NA	33.6%	ISS III: B2 microglobulina > 5.5 mg/L	Mediana de OS (meses): -Estadio I: 62 -Estadio II: 45 -Estadio III: 29	*B2 microglobulina: indicativo de incremento de volumen tumoral y deterioro de función renal *Albumina sérica: Guiado por citoquinas proinflamatorias como IL-6 en microambiente de médula ósea
R-ISS	B2 microglobulina LDH Albumina sérica	del(17p) t(4;14) t(14;16)	NA	10%	ISS III + Anomalías citogenéticas alto riesgo por iFISH o LDH elevada	OS 5 años: -Estadio I: 82% -Estadio II: 62% -Estadio III: 40%	Estadio 3 tiene mediana de PFS de 29 meses y mediana de OS de 37 meses
IMWG	B2 microglobulina LDH Albumina sérica	del(17p) t(4;14) +1q21	Mediana OS < 2 años	20%	ISS III/II y t(4;14) o del17p13 por FISH	Mediana OS: -Riesgo bajo: > 10 años -Riesgo estándar: 7 años -Riesgo alto: 2 años	Grupo de alto riesgo con una PFS a 4 años de 12% y OS de solo 35% -Grupo de bajo riesgo consiste de ISS III y ausencia de t(4;14); del17p13 o +1q21; y edad < 55 años
mSMART	B2 microglobulina LDH Albumina sérica	Estado de ploidía t(4;14) t(14;16) t(14;20) t(11;14) t(6;4) delp53 del13 +1q GEP	NA	20%	Anomalías genéticas de alto riesgo: t(4;14); t(14;20) Del17p o mutación p53 GEP: firma de alto riesgo	Mediana OS: -Alto riesgo: 3 años -Riesgo intermedio: 4-5 años -Riesgo bajo: 8-10 años	Trisomías pueden mejorar anomalías genéticas de alto riesgo -Células plasmáticas en fase S definen alto riesgo: puntos de cortes variables -Riesgo estándar incluye todas las demás, incluyendo trisomías, t(11;14), y t(6;14) -t(4;14): re-clasificada como riesgo intermedio

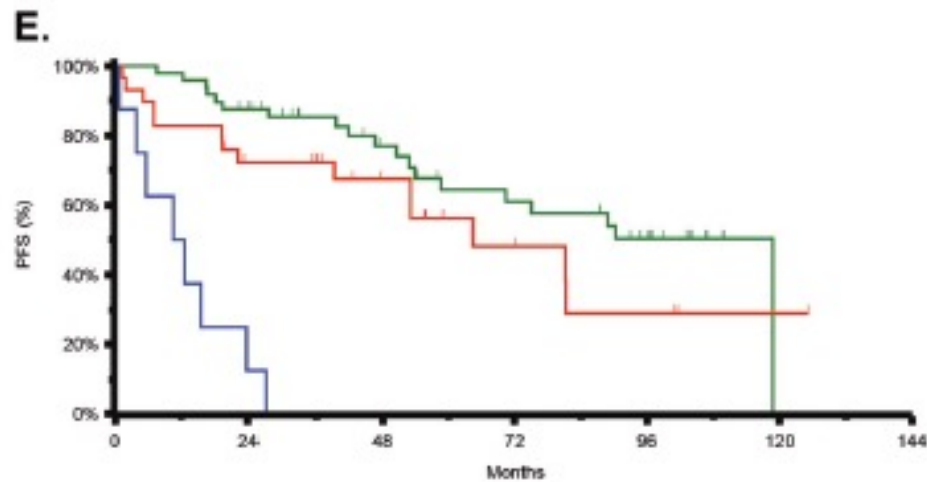
Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. Blood Cancer J. 2022 May 30;12(5):83.

Definiciones clínicas de alto riesgo

	Características Clínicas	Características Genómicas	Propuesta de definición alto riesgo clínico	% Definido como alto riesgo	Definición de alto riesgo	Desenlaces basados en riesgo	Observaciones adicionales importantes
EMC/32 SYK32-Mmprofiler	Ninguno	Firma de 92 genes alto riesgo	Mediana OS < 2 años	18-20%	Sistema de 2 niveles de riesgo alto y estándar	Reducción de OS con HR de 2.06 a 5.23 en cohortes de validación entre los estudios TT2, TT3, APEX y MRC-IX	En análisis multivariado, la firma se mostró independiente de los factores pronósticos actualmente usados
UAMS GEP70 MyPRS	Ninguno	Firma de 70 genes alto riesgo	Muerte temprana relacionada con la enfermedad	13-14%	Sistema de 2 niveles de riesgo alto y estándar	HR para GEP de riesgo alto vs. Estándar: -EFS: 3.41 (p=0.002) -OS: 4.75 (p<0.001)	Pacientes con riesgo estándar alcanzan 5 años en remisión completa en un 60% vs. Únicamente 20% a 3 años en los que tenían riesgo alto -La definición de "Mortalidad temprana relacionada con la enfermedad" no está clara en la literatura
CoMMpass	LDH	Mutación TP53 Traslocación cadena gamma Mutación IGLL5	Tiempo a progresión < 18 meses	20.6%	*TTP < 18 meses: alto riesgo *TTP > 18 meses: riesgo bajo	Mediana OS en meses: -Riesgo alto: 32.8 -ISS 3: 54 -CA alto riesgo al diagnóstico: 65	Punto de corte de TTP 18 meses fue escogido debido a que el tiempo a ASCT fue de aprox 6 meses y muchos estudios de MM definen enfermedad progresiva temprana como recaída durante los primeros 12 meses de ASCT
Myeloma Genome Project	B2 microglobulina Albúmina sérica	Inactivación de TP53 amp +1q	NA	6.1%	Inactivación bi-alélica de TP53 o amp de CKS 1B (1q21) en contexto de ISS III	Alto riesgo: Mediana PFS 15.4 meses Mediana OS: 20.7 meses	Amplificación del 1q >= 4 copias -Valores de LDH no disponibles de forma universal lo cual no permite cálculo de R-ISS por lo que se usó ISS o riesgo IMwG
Cytogenetics Prognostic Index	Ninguno	del(17p) t(4;14) del(1p32) ganancia 1q21, trisomía 3, 5 y 21	NA	11-18%	Índice pronóstico > 1 definido como alto riesgo	Sobrevida 5 años: -Alto riesgo: < 50% -Riesgo intermedio: 50-75% -Riesgo bajo: > 75%	Objetivo principal fue desarrollar y validar un modelo pronóstico basado en anomalías citogenéticas

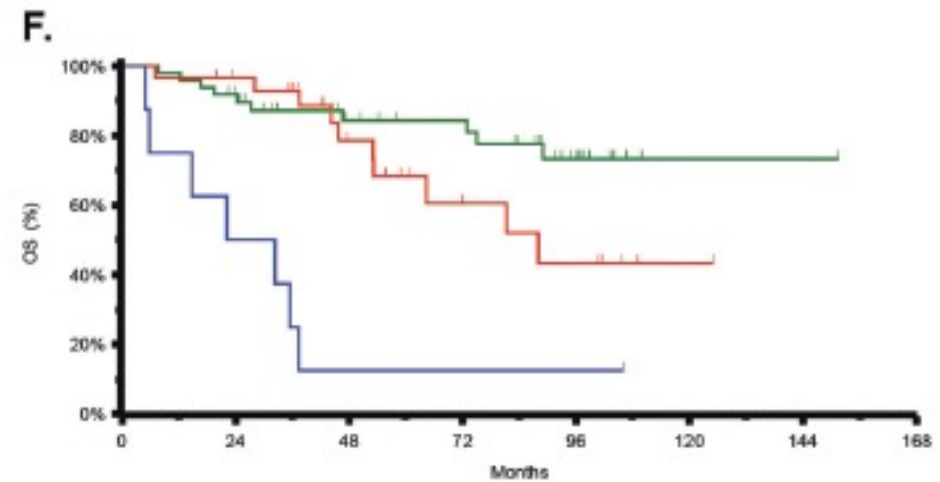
Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMwG definitions. Blood Cancer J. 2022 May 30;12(5):83.

Mieloma Múltiple doble hit



	Events / N	18-Month Estimate
Low Risk	19 / 48	92% (84, 99)
Intermediate Risk	14 / 29	83% (69, 97)
Double Hit	8 / 8	25% (0, 55)

Log-rank p-value < .0001



	Deaths / N	18-Month Estimate
Low Risk	10 / 48	94% (87, 100)
Intermediate Risk	10 / 29	97% (90, 100)
Double Hit	7 / 8	63% (29, 96)

Log-rank p-value < .0001

- Inactivación bi-alélica de TP53
- Amplificación ≥ 4 copias de CKS1B (1q21)
- ISS III
- 6.1% de la población (mediana de PFS de 15.4 meses, OS de 20.7 meses).

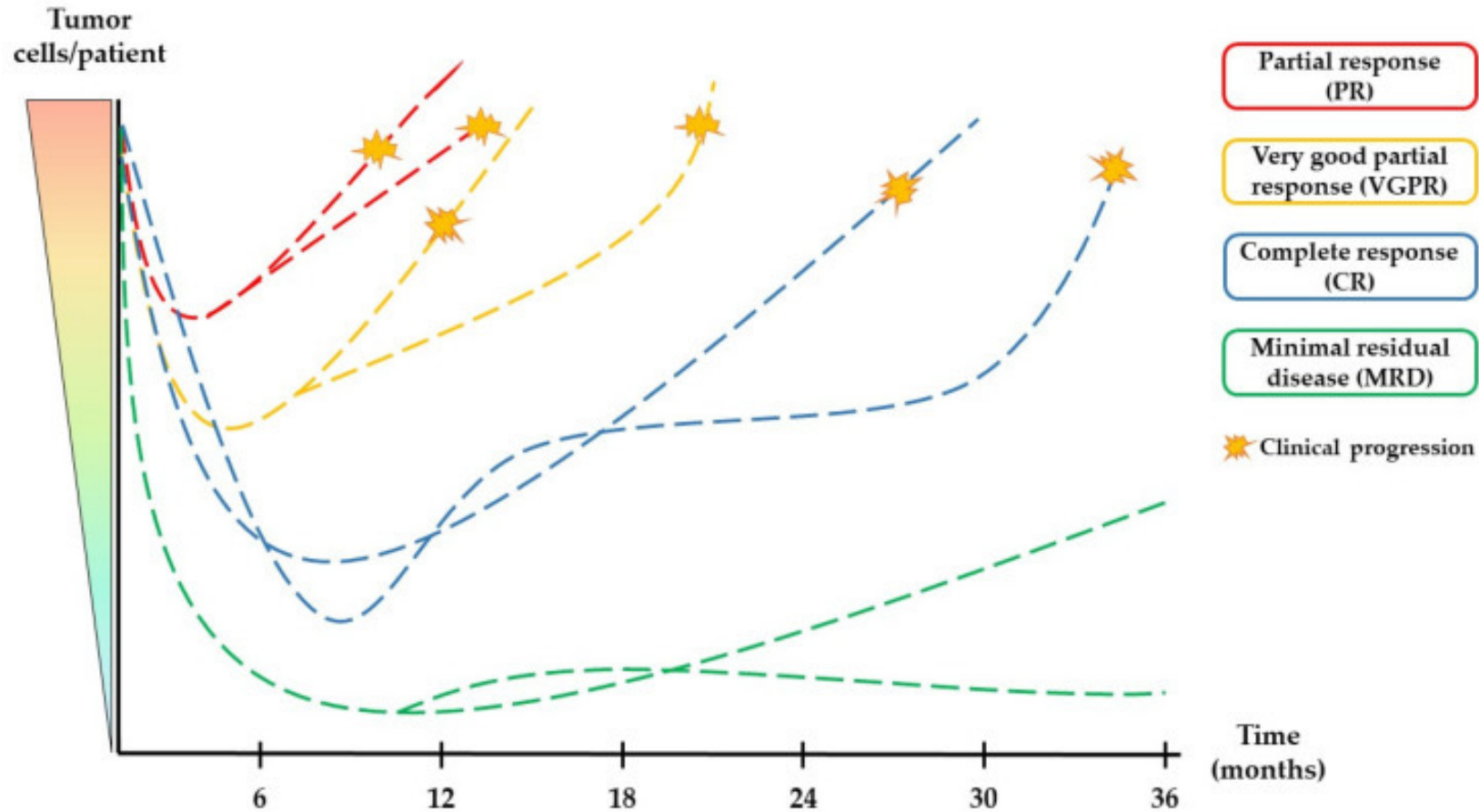
Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, Rosenthal A, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019 Jan;33(1):159-170.

Mieloma Múltiple de alto riesgo

Factores derivados del paciente	Score de fragilidad IMWG Score de fragilidad IMWG Modificado R-MCI
Factores relacionados con la enfermedad	Agresividad a la presentación: enfermedad extramedular (no plasmocitomas de hueso), leucemia de células plasmáticas, LDH elevada Anormalidades citogenéticas: del(17p), t(4;14), t(14;16), amp1q, del(1p) Mutaciones: TP53 Anormalidades bioquímicas: LDH elevada, b2 microglobulina >5.5 mg/L, Niveles de albúmina < 3.5 mg/L
Scores pronósticos	R-ISS: beta2-microglobulin ≥5.5mg/L más o bien LDH elevada or alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del(17p), t(4;14), or t(14;16))
Disponibilidad y respuesta a las terapias	Disponibilidad de trasplante y elegibilidad Acceso a nuevas tecnologías: Sistemas público y privado (LATAM)

Enfermedad minima residual

Enfermedad residual mínima en Mieloma Múltiple



Hahn T, Whalen VL, Saber W, Wood W, Baker KS, Syrjala K, Majhail NS. Patient-Reported Outcomes in Long-Term Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jun;29(6):388.e1-388.e6.

Pilares del tratamiento moderno
aplicado mas en alto riesgo

1. El mal pronóstico muchas veces determinado por la presencia de características de alto riesgo, puede al menos mejorarse o incluso anularse si logramos una respuesta profunda y sostenida en el tiempo.
2. Lo más probable es que esto se pueda obtener mediante el uso de las mejores opciones terapéuticas al inicio y usándolas de una manera **adaptada** a la respuesta.

Esquemas de primera línea - elegibles a trasplante

VCD – CyBorD 

VTD 

RVD IFM 2009  Criopreservación de células progenitoras para la recaída

S
O
C

RVD Determination 

Perseus 

Lenalidomida en la fase continua

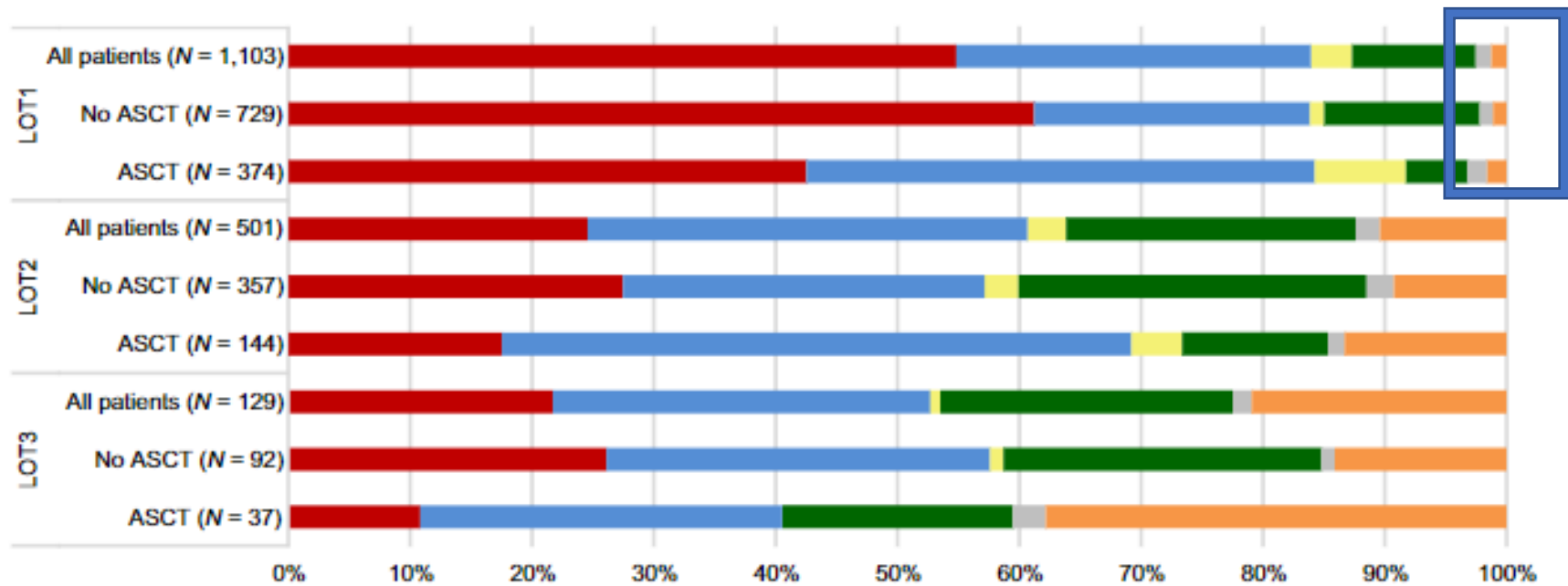
Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med. 2022 Jul 14;387(2):132-147.

Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M et al; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):301-313.

Limitaciones LATAM

Table 1. Accessibility in Latin America to ISS for multiple myeloma.

International Staging System (ISS) for multiple myeloma		Accessibility in Latin America
Stage	Values (β 2M = Serum β 2 microglobulin; ALB = serum albumin)	Always/frequently/rarely/never
I	S β 2M < 3.5 mg/L; serum albumin \geq 3.5 g/dL	Frequently
II	S β 2M < 3.5 mg/L; serum albumin < 3.5 g/dL; or β 2M 3.5–5.5 mg/L, irrespective of serum albumin	Frequently
III	S β 2M > 5.5 mg/L	Frequently
<i>Revised International Staging System (R-ISS)</i>		
Stage	Criteria	
I	S β 2M < 3.5 mg/l Serum albumin \geq 3.5 g/dl Standard-risk chromosomal abnormalities (CA) by iFISH Normal LDH	Rarely
II	Not R-ISS stage I or III	Rarely
III	S β 2M \geq 5.5 mg/L and either High-risk CA by FISH OR High LDH	Rarely



Lenalidomida

	LOT1			LOT2			LOT3		
	All patients (N=1,103)	No ASCT (N=729)	ASCT (N=374)	All patients (N=501)	No ASCT (N=357)	ASCT (N=144)	All patients (N=129)	No ASCT (N=92)	ASCT (N=37)
■ Thalidomide-based	54.9%	61.2%	42.5%	24.6%	27.5%	17.4%	21.7%	26.1%	10.8%
■ Bortezomib-based	29.1%	22.6%	41.7%	36.1%	29.7%	51.2%	31.0%	31.5%	29.7%
■ Bortezomib+thalidomide	3.4%	1.2%	7.5%	3.2%	2.8%	4.2%	0.8%	1.1%	0.0%
■ Chemotherapy	10.2%	12.8%	5.1%	23.8%	28.6%	11.8%	24.0%	26.1%	18.9%
■ Corticosteroids only	1.3%	1.1%	1.6%	2.0%	2.2%	1.4%	1.6%	1.1%	2.7%
■ Newer agents	1.3%	1.1%	1.6%	10.4%	9.2%	13.2%	20.9%	14.1%	37.8%

■ Thalidomide-based ■ Bortezomib-based ■ Bortezomib+thalidomide ■ Chemotherapy ■ Corticosteroids only ■ Newer agents

de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. Br J Haematol. 2020 Feb;188(3):383-393.

Solo un 33.9% tuvieron acceso a trasplante en latinoamérica – estudio HOLA

Gómez-Almaguer D, de Moraes Hungria VT. Multiple myeloma in Latin America. Hematology. 2022 Dec;27(1):928-931. doi: 10.1080/16078454.2022.2112643. PMID: 36000971.

Table 1. Comparison of baseline characteristics and outcomes of RW patients treated with multiple myeloma regimens as part of standard of care and patients treated on clinical trial

	TIE-NDMM				RRMM									
	VRd		Rd		Kd		KRd		DVd		DRd		Pd	
	RW (n=282)	SWOG S0777 RCT (n=242)	RW (n=824)	FIRST RCT (n=535) ^a	RW (n=498)	ENDEAVOUR RCT (n=464)	RW (n=287)	ASPIRE RCT (n=396)	RW (n=627)	CASTOR RCT (n=251)	RW (n=785)	POLLUX RCT (n=286)	RW (n=648)	MM-003 (n=302)
Baseline Characteristics														
Median age at treatment initiation - years (IQR or range)	75 (IQR 73-79)	63 (IQR 56-70)	79 (IQR 74-84)	73 (range 44-91)	68 (IQR 61-74)	65 (IQR 58-72)	68 (IQR 59-73)	64 (range 38-87)	70 (IQR 63-76)	64 (range 30-88)	72 (IQR 65-77)	65 (range 34-89)	70 (IQR 62-77)	64 (range 34-84)
Male sex - n (%)	160 (57)	153 (63)	452 (55)	294 (55)	287 (58)	240 (52)	177 (62)	215 (54)	355 (57)	NR	454 (58)	NR	365 (56)	181 (60)
Median months between MM diagnosis and treatment initiation - n (IQR or range)	1 (IQR 1-5)	NR	2 (IQR 1-12)	NR	45 (IQR 27-70)	NR	25 (IQR 15-48)	36 (range 5-236)	43 (IQR 27-68)	46 (range 8-248)	35 (IQR 20-59)	42 (range 5-324)	47 (IQR 28-72)	64 (range 7-360)
Prior exposure at treatment initiation - n (%)														
Lenalidomide	102 (36)	0	0	0	464 (93)	177 (38)	187 (65)	79 (20)	597 (95)	89 (36)	515 (66)	50 (18)	585 (90)	302 (100)
Thalidomide	0	0	0	0	*1-5	211 (45)	*1-5	NR ^b	0	125 (50)	*1-5	122 (43)	*1-5	173 (57)
Pomalidomide	0	0	0	0	158 (32)	NR	*21-25	NR ^b	49 (8)	NR	*1-5	2 (<1)	33 (5)	0
Ixazomib	*1-5	0	0	0	58 (12)	NR	*15-19	NR	60 (10)	NR	76 (10)	2 (<1)	70 (11)	NR
Bortezomib	33 (12)	0	0	0	468 (94)	250 (54)	264 (92)	261 (66)	504 (80)	162 (65)	749 (95)	241 (84)	582 (90)	302 (100)
Carfilzomib	0	0	0	0	31 (6)	2 (<1)	8 (3)	NR	48 (8)	NR	62 (8)	6 (2)	124 (19)	NR
Isatuximab	0	0	0	0	*6-10	NR	0	NR	0	NR	0	0	*1-5	NR
Daratumumab	0	0	0	0	188 (38)	NR	6 (2)	NR	20 (3)	NR	15 (2)	0	115 (18)	NR
Outcomes														
mPFS - months	32.6	40.8	23.0	26.0	3.9	18.7	8.0	26.3	9.5	16.7	32.6	44.5	5.0	4.0
mOS - months	48.1	NR	38.4	59.1	9.9	47.8	21.6	48.3	25.9	49.6	48.3	67.6	12.6	12.7

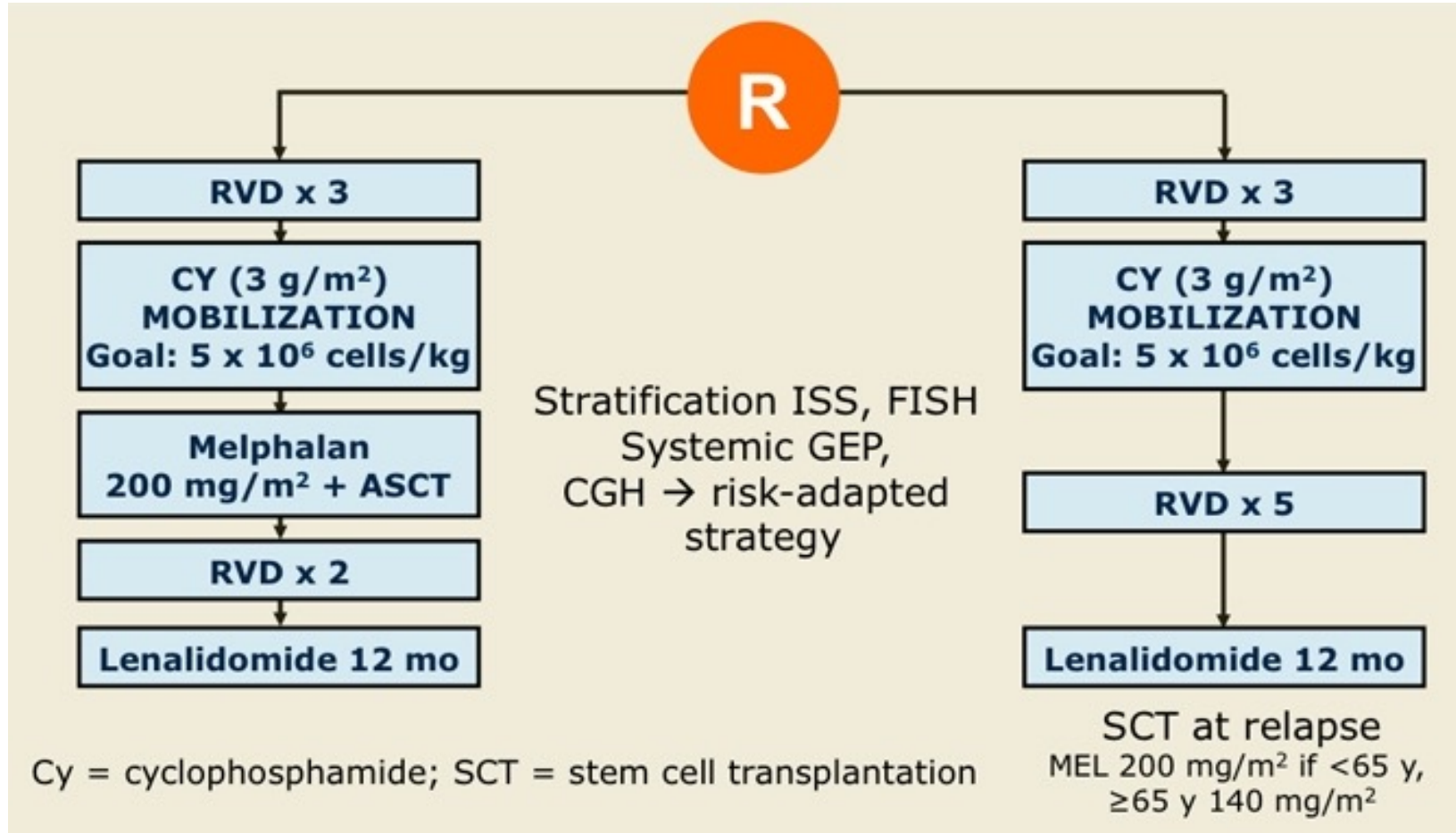
Abbreviations: multiple myeloma (MM); newly diagnosed transplant ineligible MM (TIE-NDMM); relapsed/refractory MM (RRMM); real-world (RW); randomized control trial (RCT); not reported (NR); interquartile range (IQR); lenalidomide & dex (Rd); bortezomib & Rd (VRd); carfilzomib & dex (Kd); carfilzomib & Rd (KRd); daratumumab & bortezomib & dex (DVd); daratumumab & Rd (DRd); Pomalidomide & dex (Pd); median progression free survival

¿Entonces 3 o 4?

Estamos hablando de adicionar MAB a la primera línea de tratamiento



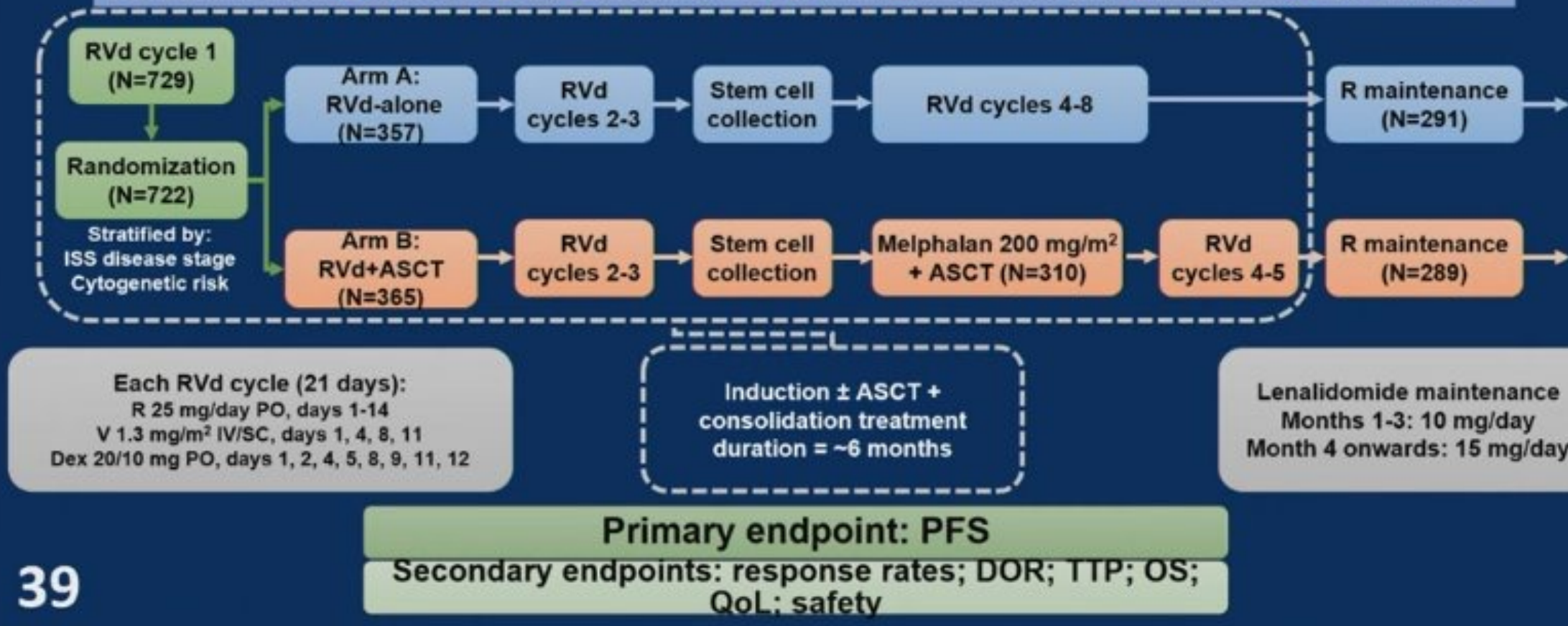
IFM 2009



Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750. PMID: 28379796; PMCID: PMC6201242.

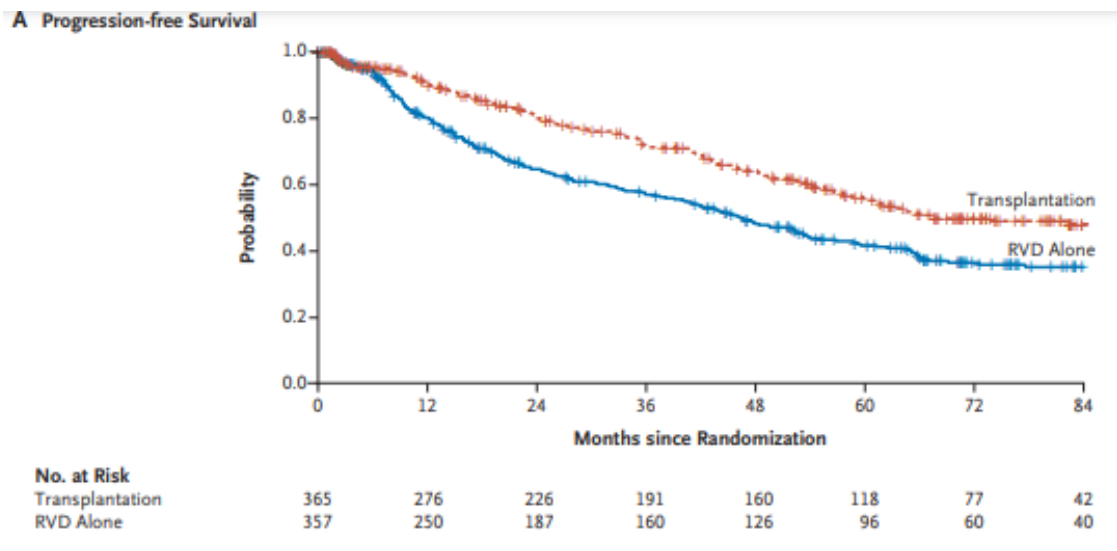
DETERMINATION: study design and patient disposition

DETERMINATION: Delayed vs Early Transplant with Revlimid Maintenance and Antimyeloma Triple Therapy

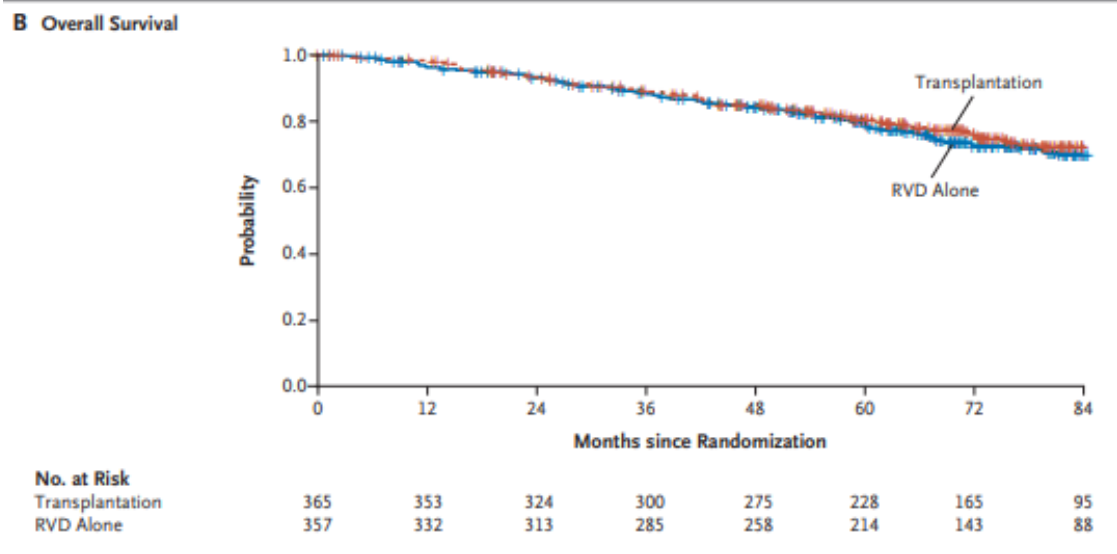


39

Esto es lo que consistentemente hacemos en la mayoría de pacientes como estándar de cuidado
Consistentemente, salvo algunas excepciones.



La mediana de supervivencia libre de progression fue 46.2 meses (95% CI, 38.1 to 53.7) en el grupo de RVD-solo y **67.5** meses (95% CI, 58.6 a no alcanzada) en el grupo de trasplante.



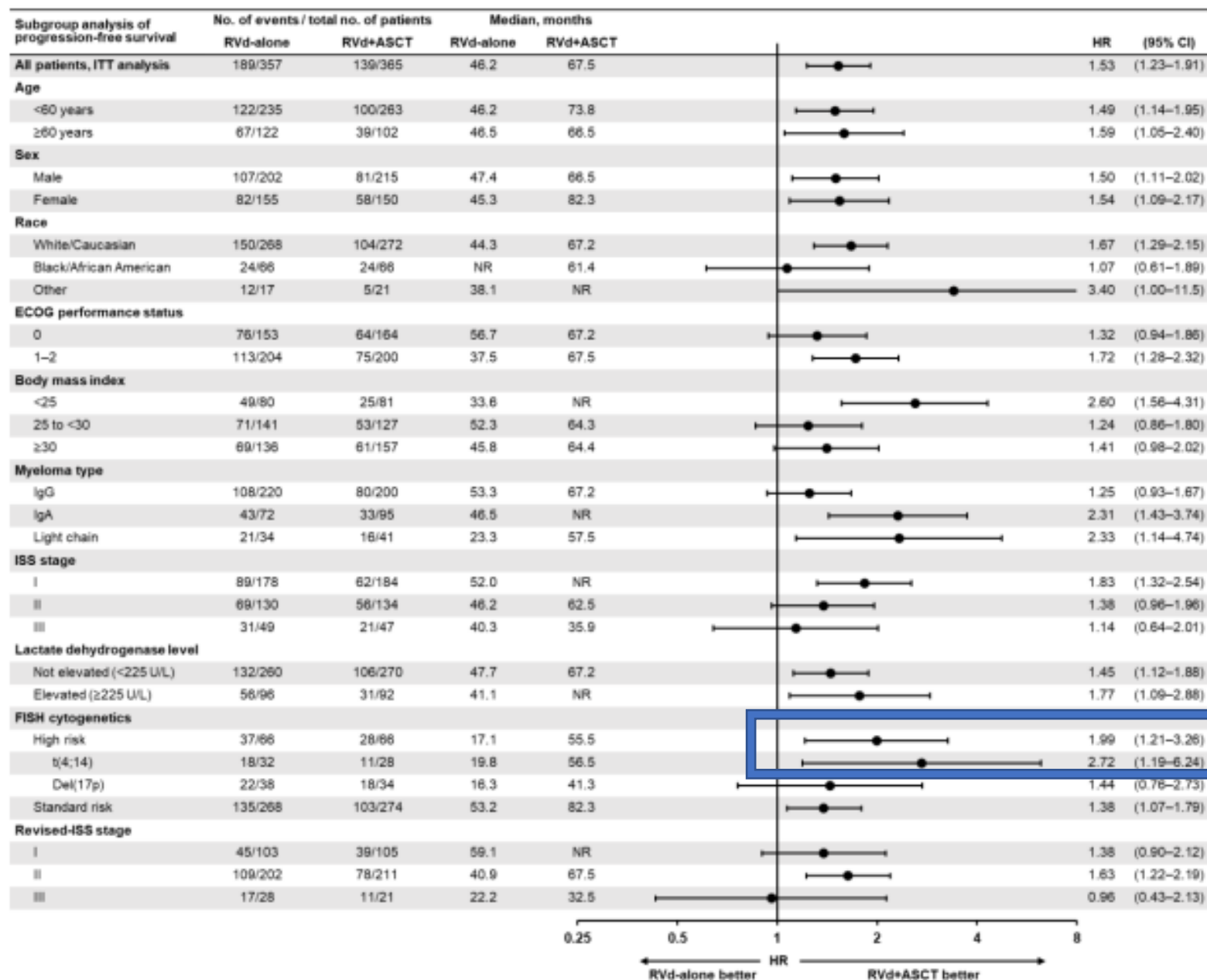
La supervivencia global estimada fue **79.2%** y **80.7%**, respectivamente (hazard ratio para muerte, 1.10; 95% CI, 0.73 to 1.65; P>0.99)

Precaución en LATAM

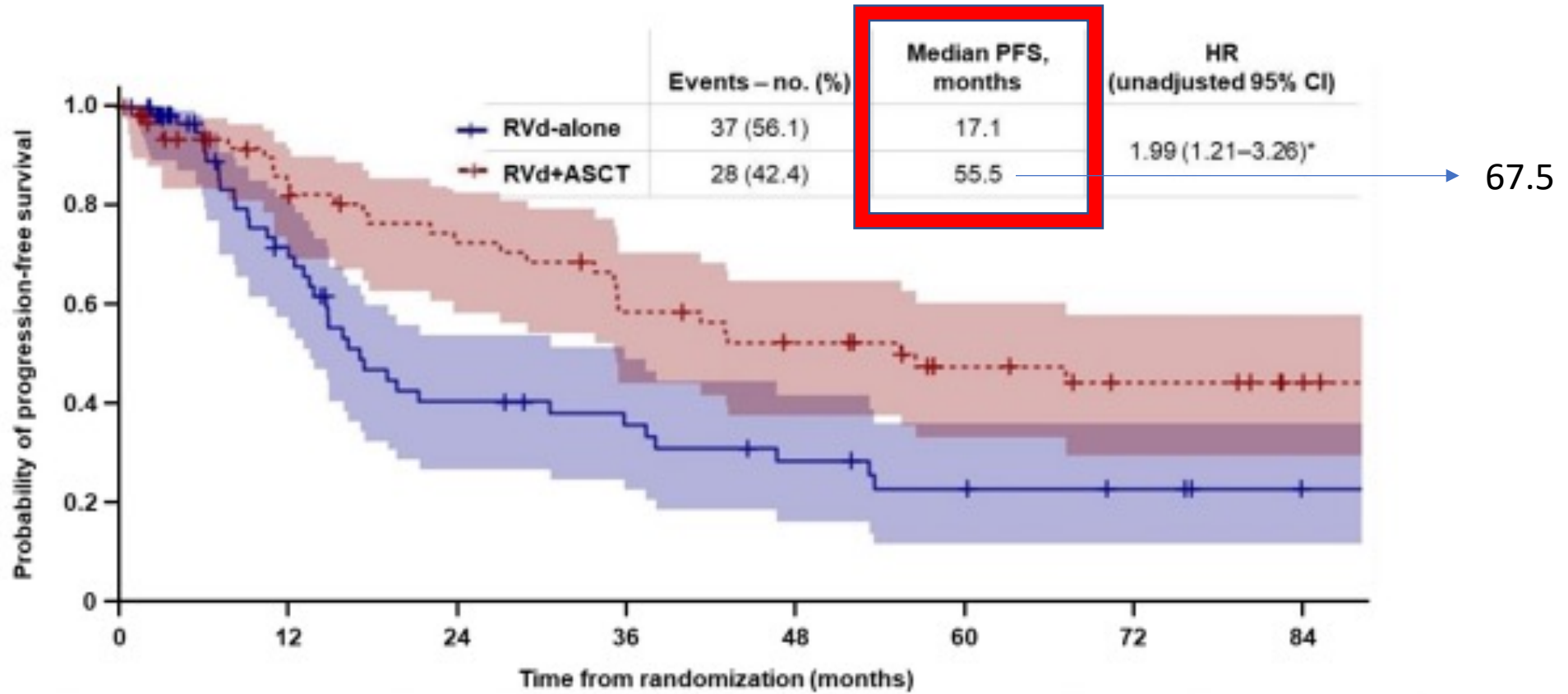
Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	RVD-Alone Group (N = 357)	Transplantation Group (N = 365)
Type of multiple myeloma — no./total no. (%)¶		
IgG	220/330 (66.7)	200/337 (59.3)
IgA	72/330 (21.8)	95/337 (28.2)
Light chain only	34/330 (10.3)	41/337 (12.2)
Other	4/330 (1.2)	1/337 (0.3)
Serum β_2 -microglobulin level — no./total no. (%)		
<3.5 mg/liter	211/357 (59.1)	224/363 (61.7)
3.5 to <5.5 mg/liter	95/357 (26.6)	91/363 (25.1)
\geq 5.5 mg/liter	51/357 (14.3)	48/363 (13.2)
ISS disease stage — no. (%) **		
I	178 (49.9)	184 (50.4)
II	130 (36.4)	134 (36.7)
III	49 (13.7)	47 (12.9)
Lactate dehydrogenase level — no./total no. (%)		
Not elevated, <225 U/liter	260/356 (73.0)	270/362 (74.6)
Elevated, \geq 225 U/liter	96/356 (27.0)	92/362 (25.4)
Cytogenetic risk category — no./total no. (%)***††‡‡		
High risk	66/334 (19.8)	66/340 (19.4)
Standard risk	268/334 (80.2)	274/340 (80.6)

autologous stem cell transplantation. CI, confidence interval. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. ISS, International Staging System. ITT, intent-to-treat. HR, hazard ratio. RVd, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone.



D

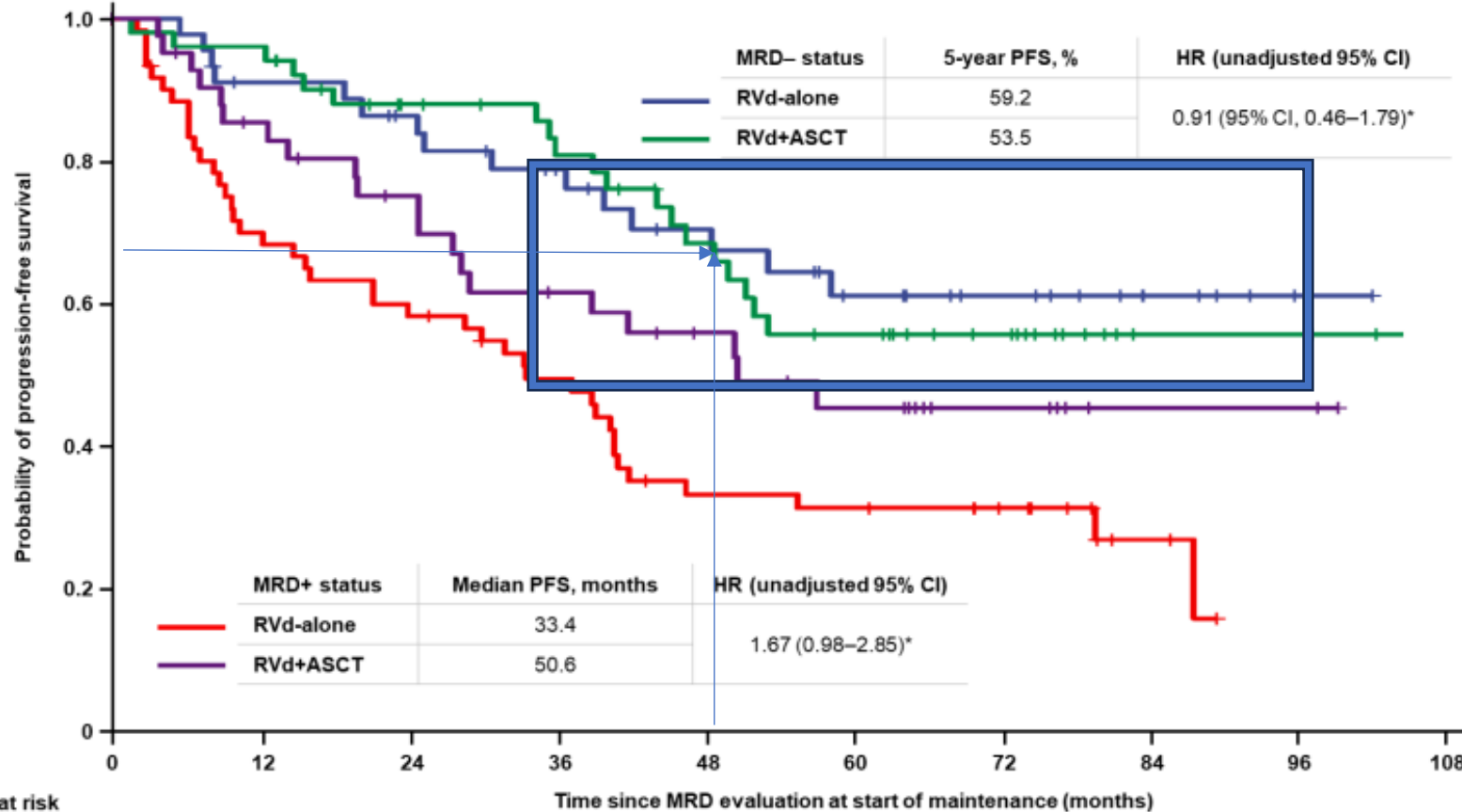


Patients at risk

RVd-alone	66	36	19	16	11	8	6	3
RVd+ASCT	66	45	37	29	24	16	12	8

Figure S7: Kaplan–Meier analysis of progression-free survival by MRD status from start of maintenance therapy

ASCT, autologous stem cell transplantation. CI, confidence interval. HR, hazard ratio. MRD, minimal residual disease. PFS, progression-free survival. RVd, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone. *The widths of the CIs have not been adjusted for multiplicity, and so the intervals should not be used in place of a hypothesis test.



ClonoSEQ® next-generation sequencing platform (Adaptive Biotechnologies) with a **minimum sensitivity of 1 x 10⁻⁵**

40 %

54 %

	Patients at risk									
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
RVd-alone, MRD-	43	37	33	28	22	16	11	5	1	0
RVd+ASCT, MRD-	49	47	37	32	25	19	13	3	3	0

(odds ratio, 0.55; unadjusted 95% CI, 0.30 to 1.01).

Conclusiones de la tripleta RVD y trasplante

- La mediana de PFS es de 67.5 meses sin diferencias en OS por trasplante inicial (pacientes trasplantados a la recaída en RVD solo)
- La PFS de trasplante en alto riesgo es de 55 meses vs 17 meses de no trasplante (El trasplante es clave en el alto riesgo)
- El porcentaje de pacientes sin progresión a 48 meses es de 70% aproximadamente (análisis en la curva de PFS)
- MRD con RVD trasplante de 55% vs no trasplante 40%
- No beneficio claro en la del 17p
- Ojo con las limitaciones en LATAM (acceso a trasplante sobre todo) en PERSEUS el protocolo incluye trasplante para todos

Cuadrupletas

Con pérdida del componente contrafactual – Intercambiabilidad

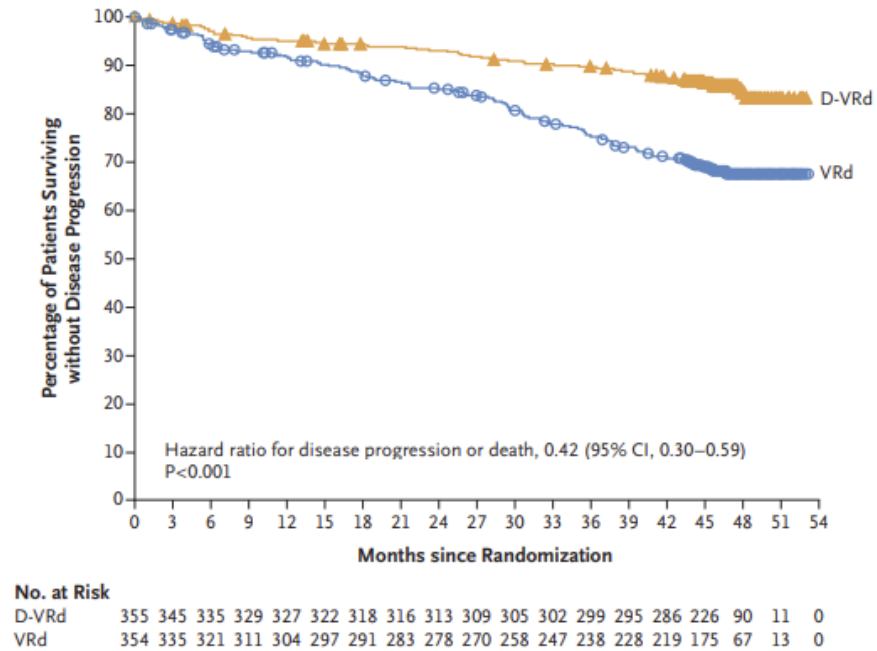
- Dara RVD GRIFFIN – Fase 2
- Dara KRD fase 2
- Elo KRD fase 2

Con conservación del componente contrafactual – Intercambiabilidad

- Isa RVD solo MRD 50.1% negativa con Isa vs 35.6% 10-6
- Dara RVD PERSEUS con unos detalles

PERSEUS

A Kaplan–Meier Estimates



HR for disease progression or death, 0.42; 95% confidence interval, 0.30 to 0.59; P < 0.001); the P value crossed the prespecified stopping boundary (P = 0.0126)

B Subgroup Analyses

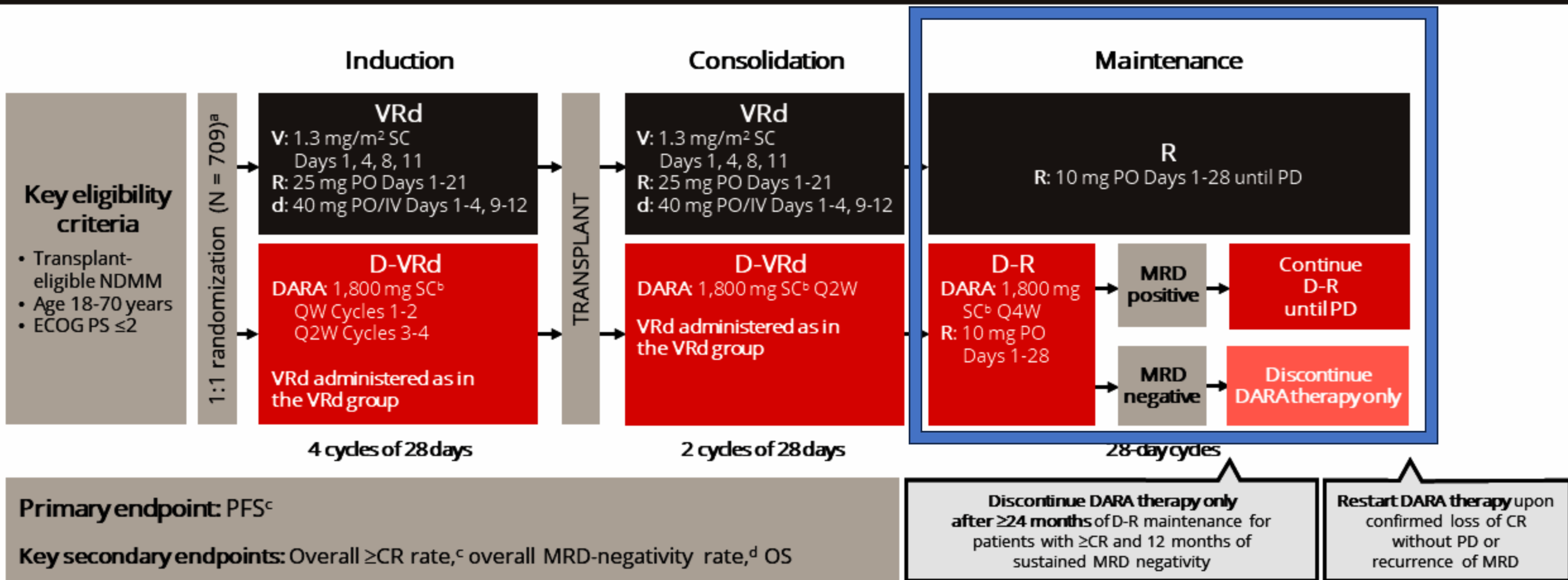
Subgroup	Disease Progression or Death		Median Progression-free Survival		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd	
	no. of events/total no. of patients		mo		
Sex					
Male	36/211	61/205	NE	NE	0.51 (0.34–0.77)
Female	14/144	42/149	NE	NE	0.29 (0.16–0.53)
Age					
<65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

high risk was defined as the presence of **del(17p)**, t(4;14), or t(14;16).

Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and

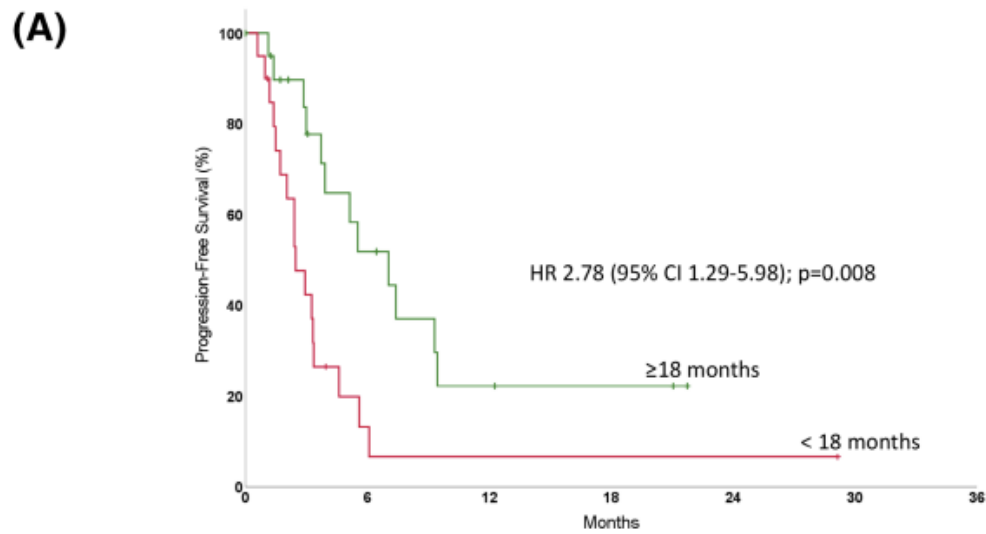
Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):301-313.

PERSEUS: Study Design

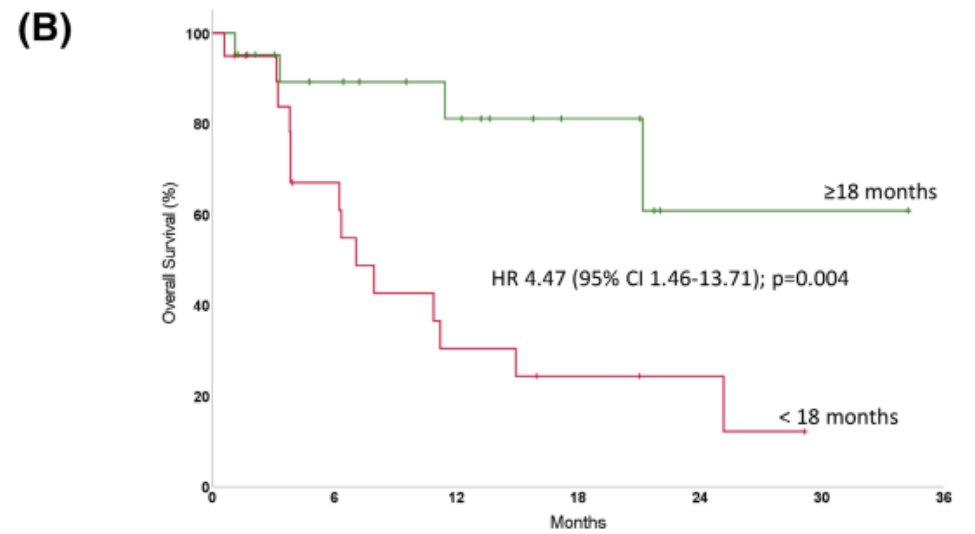


ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; V, bortezomib; SC, subcutaneous; PO, oral; d, dexamethasone; IV, intravenous; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; PD, progressive disease; Q4W, every 4 weeks; MRD, minimal residual disease; OS, overall survival; ISS, International Staging System; rHuPH20, recombinant human hyaluronidase PH20; IMWG, International Myeloma Working Group; VGPR, very good partial response. ^aStratified by ISS stage and cytogenetic risk. ^bDARA 1,800 mg co-formulated with rHuPH20 (2,000 U/mL; ENHANZE[®] drug delivery technology, Halozyme, Inc., San Diego, CA, USA). ^cResponse and disease progression were assessed using a computerized algorithm based on IMWG response criteria. ^dMRD was assessed using the clonoSEQ assay (v.2.0; Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA) in patients with \geq VGPR post-consolidation and at the time of suspected \geq CR. Overall, the MRD-negativity rate was defined as the proportion of patients who achieved both MRD negativity (10^{-5} threshold) and \geq CR at any time.





	Number at risk (number censored)						
	0	6	12	18	24	30	36
Failure < 18 months	20 (0)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (3)	0 (3)
Failure ≥ 18 months	21 (0)	8 (5)	3 (6)	2 (7)	0 (9)	0 (9)	0 (9)



	Number at risk (number censored)						
	0	6	12	18	24	30	36
Failure < 18 months	20 (0)	11 (3)	5 (3)	3 (4)	2 (5)	0 (6)	0 (6)
Failure ≥ 18 months	21 (0)	14 (5)	10 (8)	5 (13)	1 (16)	1 (16)	0 (17)

FIGURE 1 Progression-free survival (A) and overall survival (B) for patients with newly diagnosed multiple myeloma experiencing disease progression after first-line quadruplet therapy with intent to pursue autologous stem cell transplantation, according to the timing of treatment failure.

Conclusiones

- La triple terapia con RVD y trasplante sigue siendo una excelente opción para el tratamiento del Mieloma múltiple de reciente diagnóstico
- Sin duda la cuadrupleta mejora los desenlaces a 48 meses en términos de PFS, respuesta, negatividad de la MRD y es mejor en alto riesgo incluyendo del(17p)
- El beneficio en mayores de 65 años parece perderse
- Tener en cuenta las limitaciones en LATAM
- Gran problema es la progresión temprana después de QUAD
- Para nuestros países se vuelven muy importantes los estudios de evaluaciones económicas en esta materia – Costo de oportunidad



Centro de excelencia Mieloma Múltiple Instituto Nacional de
Cancerología CEMMINC Bogotá, Colombia

rmartinez@cancer.gov.co
Twitter: @HumbertoMar_Cor

Unidad de Hematología y Trasplante de Médula ósea
Hospital Militar Central Bogotá, Colombia

