



RESULTADOS EN SALUD EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Alicia Aguado Paredes

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA- Grado en Farmacia
TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2018-19

*Resultados en salud en el tratamiento del mieloma
múltiple*

Alicia Aguado Paredes

Área de realización del TFG: Prácticas Tuteladas del Hospital Universitario Virgen del
Rocío

Tutora del trabajo: Sandra Flores Moreno

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, junio 2019

Tipología del proyecto: Trabajo de carácter experimental

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
GLOSARIO.....	5-6
1. INTRODUCCIÓN.....	7-14
1.1 Definición de mieloma múltiple.....	7
1.2 Diagnóstico.....	7-8
1.3 Epidemiología.....	8
1.3.1 Incidencia y prevalencia.....	8
1.3.2 Tasa de supervivencia global.....	8
1.4 Estadiaje del mieloma múltiple.....	8
1.5 Tratamiento actual del mieloma múltiple.....	9-12
1.6 Respuesta al tratamiento.....	12-13
1.7 Trasplante autólogo y alogénico de precursores hematopoyéticos.....	13-14
1.8 Importancia del análisis de datos de pacientes de mieloma en el HUVR para valorar los resultados.....	14
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivos principales.....	15
2.2 Objetivos secundarios.....	15
3. METODOLOGÍA.....	16
3.1 Diseño del estudio y variables del estudio.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17-29
4.1 Población. Características demográficas.....	17-18
4.2 Descripción de los tratamientos y evaluación de la efectividad de los mismos según la tasa de respuesta, SLP y SG.....	19-28
4.3 Evaluación de la seguridad de los tratamientos administrados.....	29

5. CONCLUSIÓN.....	30-31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	32-34

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple es una neoplasia caracterizada por la proliferación incontrolada de células plasmáticas. Es necesario realizar un análisis retrospectivo para evaluar la efectividad de los tratamientos administrados en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en condiciones habituales en el Hospital Universitario Virgen del Rocío para compararlos con la eficacia de estos mismos tratamientos reportados en los ensayos clínicos en condiciones ideales.

Objetivos: Analizar las características de los pacientes con mieloma múltiple, evaluar la efectividad de los tratamientos administrados, compararlos con los descritos en los ensayos clínicos y describir la seguridad de estos tratamientos.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado en un hospital de tercer nivel (HU Virgen del Rocío). Las variables demográficas y clínicas fueron recogidas tras el consentimiento informado a los pacientes mediante la Historia Clínica (DIRAYA).

Resultados y discusión: El grupo candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos formado por 65 pacientes mientras que el grupo no candidatos a trasplante por 20 pacientes. Las supervivencias libres de progresión calculadas y las tasas de respuesta apenas mostraron diferencias significativas con las de los ensayos clínicos mientras que las supervivencias globales difirieron unas de otras. En cuanto a la seguridad de los tratamientos se observa que la talidomida produce neuropatía periférica en un alto porcentaje de pacientes y que el efecto secundario más común del trasplante de progenitores hematopoyéticos es la fiebre neutropénica.

Conclusión: Los esquemas de tratamiento administrados varían dependiendo si el paciente es candidato o no es candidato a TASPE, aunque finalmente todos reciben un tratamiento basado en bortezomib. La eficacia de este fármaco queda probada en este estudio según los resultados obtenidos y comparados con los ensayos pivotaes.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, bortezomib, trasplante de progenitores hematopoyéticos, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

GLOSARIO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- MM: Mieloma múltiple
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- ISS: Sistema internacional de estadiaje
- HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío
- TASPE: Trasplante autólogo de sangre periférica
- TPH: Trasplante progenitores hematopoyéticos
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- Tal: Talidomida
- DXM: Dexametasona
- V: Velcade (bortezomib)
- SLP: Supervivencia libre de progresión
- RC: Respuesta completa
- RCs: Respuesta Completa estricta
- MBRP: Muy buena respuesta parcial
- RP: Respuesta Parcial
- EE: Enfermedad estable
- EP: Enfermedad progresiva
- HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos
- VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona
- VD: Bortezomib, dexametasona
- MPV: Melfalán, prednisona, bortezomib
- CyVD: Ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona
- VAD: Bortezomib, adriamicina, dexametasona
- CTD: Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona
- MP: Melfalán, prednisona
- MPT: Melfalán, prednisona, talidomida
- VBCMP/VAD: Poliquimioterapia basada en antraciclinas
- Rd: Lenalidomida

- DXM/AD: Dexametasona, doxorubicina
- TaCyDex: Talidomida, ciclofosfamida, dexametasona
- TalDex: Talidomida, dexametasona
- EC: Ensayo clínico
- ECOG: Escala de estado funcional

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas o plasmocitos, es decir, células pertenecientes al sistema inmunitario sintetizadas en la médula ósea a partir de linfocitos B cuya función es secretar anticuerpos.

En el mieloma se produce de forma continuada y en grandes cantidades un anticuerpo o proteína monoclonal que puede ser detectado en la orina y en el suero del paciente. Esta proteína recibe el nombre de proteína de Bence Jones. (Kyle, Rajkumar, 2009).

El mieloma afecta a múltiples localizaciones, especialmente donde normalmente la médula ósea es activa en los adultos, es decir, dentro de la espina dorsal, de los huesos del cráneo, de la pelvis, de las costillas y en las áreas alrededor de los hombros y de las caderas. (Low E, 2011).

De hecho, las principales características anatomopatológicas de esta neoplasia son:

1. Destrucción de hueso que conlleva dolor, fracturas óseas e hipercalcemia.
2. Fallo renal por el depósito del exceso de las proteínas monoclonales. Frecuentemente los pacientes debutan con un fallo renal agudo.
3. Síndrome de hiperviscosidad, asociado también a la producción de proteína Monoclonal que incrementa la formación de trombos.
4. Anemia, debido a un funcionamiento anormal de la médula ósea. (Low E, 2011).

1.2 Diagnóstico

El diagnóstico puede ser anatomoclínico, mediante aspirado y biopsia de médula ósea y posterior análisis de la muestra. Se diagnostica mieloma múltiple cuando hay más del 10% de células plasmáticas clonales o cuando existe plasmocitoma óseo o extraóseo.

La evidencia de daño orgánico atribuible a las células plasmáticas también sirve para el diagnóstico de MM.

Otros marcadores de malignidad útiles para el diagnóstico de MM son la presencia de más del 60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea, un cociente de cadenas ligeras en suero mayor de 100 o la presencia de más de una lesión osteolítica de más de 0,5cm detectada en RMN. (Rajkumar SV et al., 2014).

Hoy en día no existe cura para esta patología, pero en los últimos años se han producido numerosos descubrimientos de nuevos medicamentos que han permitido prolongar sustancialmente la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida. Se espera que en los próximos años se incorporen gran número de nuevos medicamentos, que serán utilizados en combinación o monoterapia. (Hveding et al., 2018).

1.3 Epidemiología

1.3.1 Incidencia y prevalencia

El mieloma múltiple representa el 10% de los tumores hematológicos y alrededor del 1% de la totalidad de tumores malignos.

39.000 nuevos casos son diagnosticados cada año en la Unión Europea, se estima que hay de 3 a 5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. (Informe AEMPS, 2018).

1.3.2 Tasa de supervivencia global

En Europa las tasas de supervivencia global a los cinco años se encuentran entre el 23% y el 47% y a los 10 años se estima en un 18%. Casi el 29% de pacientes mueren al año del diagnóstico. (Informe AEMPS, 2018).

1.4 Estadaje del mieloma múltiple

Existen distintas clasificaciones del mieloma múltiple: la clasificación Durie-Salmon, el ISS y el ISS revisado. En España y por tanto en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) el sistema usado para clasificar esta patología habitualmente es el ISS. Según éste, los estadios posibles de la enfermedad son:

Estadio 1: $\beta 2$ microglobulina $< 3.5\text{mg/L}$ & albúmina $\geq 3.5\text{mg/dL}$ en suero.

Estadio 2: Valores entre estadio I y estadio II.

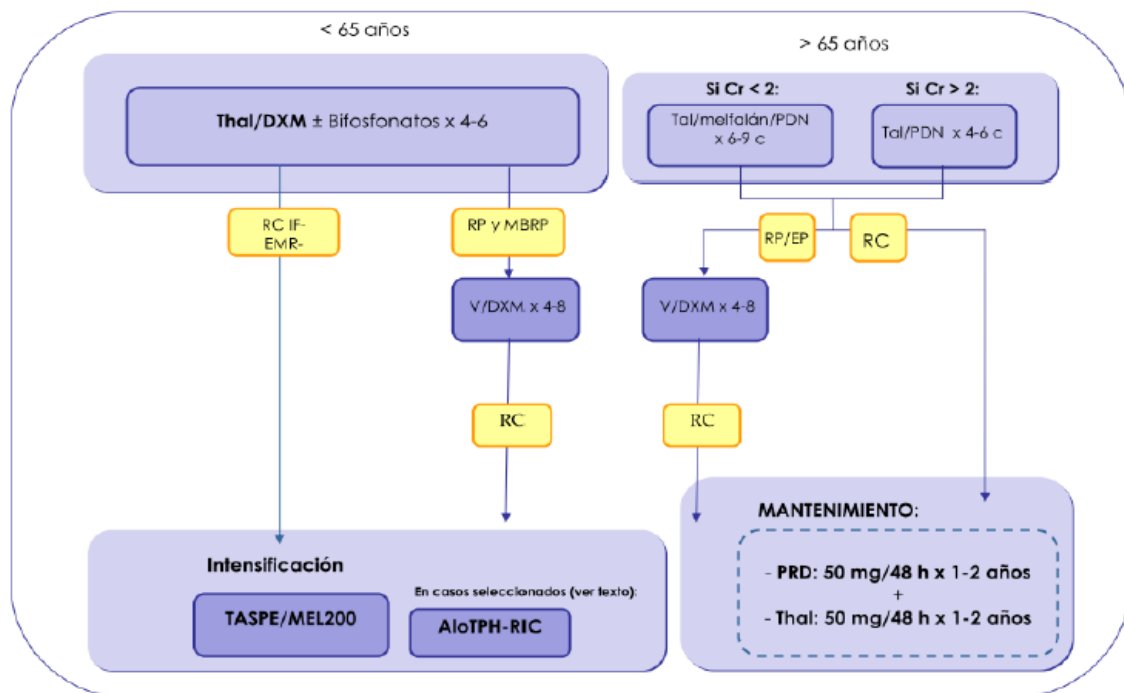
Estadio 3: $\beta 2$ microglobulina $\geq 5.5\text{mg/L}$ en suero. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Cada estadio tiene un tratamiento y pronóstico diferente, de ahí la importancia de realizar una correcta estadificación de los pacientes en el momento del diagnóstico.

1.5 Tratamiento actual del mieloma múltiple

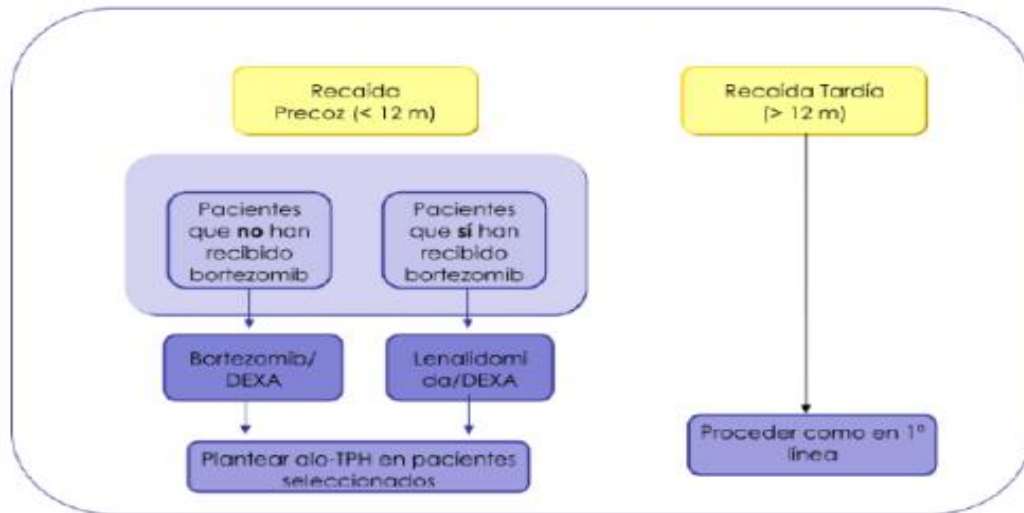
El tratamiento quimioterápico para MM se ha modificado en gran manera en los últimos años, con la aparición de nuevos fármacos y combinaciones de éstos que hasta hace poco no estaban disponibles. Sin embargo, no está establecido de forma unánime cual debería ser la secuencia óptima de tratamiento que un paciente debería recibir y en la actualidad combinaciones incorporadas hace ya varios años siguen vigentes como uno de los posibles tratamientos de elección. Así, por ejemplo para pacientes candidatos al trasplante, desde hace varios años uno de los tratamientos de primera línea de elección consiste en la combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona o bien bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. (Kumar S et al., 2019)

En el caso concreto del HU Virgen del Rocío, se dispone de una guía de tratamiento consensuada entre los Servicios de Farmacia y Hematología, basada en la mejor evidencia disponible, donde se detalla cada una de las situaciones clínicas los tratamientos recomendados. (Martín J et al., 2018)



(Figura 1). Recomendaciones de tratamiento en primera línea en pacientes con MM. Fuente (Martín J et al., 2018)

Como tratamiento de segunda línea tras el anterior se recomienda el tratamiento en función de cuánto tiempo hasta la recaída ha transcurrido desde el fin del tratamiento de primera línea. (Martín J et al., 2018)



(Figura 2). Recomendaciones de tratamiento en segunda línea en pacientes con MM. Fuente (Martín J et al., 2018)

En cualquier caso estas recomendaciones son generales y el tratamiento de cada paciente es evaluado de forma individualizada en el Comité multidisciplinar de Hematología-Farmacia.

Como terapia de mantenimiento una vez realizado el TASPE está aprobada la lenalidomida. (Kumar S et al., 2019).

A continuación se indica para cada fármaco, sus características farmacológicas principales y los resultados en términos de eficacia y seguridad de los principales ensayos que permitieron su autorización.

1. Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S que es el encargado de degradar las proteínas ubiquitinadas para el recambio de estas mismas. Esta función es esencial para la homeostasis de las células, si el proteosoma se encuentra inhibido se produce la muerte de la célula neoplásica. (CIMA, 2019).

El uso de esquemas basados en talidomida y bortezomib como esquemas de primera línea (inducción) en pacientes candidatos a TASPE muestra los siguientes resultados de eficacia:

- RC+nCR 38%
- SLP 35,9 meses
- SG a los 3 años: 79.7% (Sonnveldx P, et al. 2013).

2. Lenalidomida inhibe la proliferación de células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular y aumenta el número de células T/NK, es un inhibidor de la angiogénesis, aumenta la formación de hemoglobina fetal por células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los monocitos. (CIMA,2019).

Los resultados de eficacia obtenidos en ensayos que evalúan diferentes regímenes basados en lenalidomida muestran tasas de respuesta completa superiores al 90% y tasas de supervivencia a los 2 años de 92% en los pacientes que recibieron TASPE y 79 % en los que no. (van Rhee F, et al.,2014).

3. Ciclofosfamida es un agente electrofílico que interacciona con nucleófilos como las bases nucleicas del ADN formando puentes inter e intracatenarios. La ciclofosfamida actúa durante la fase S del ciclo celular y bloquea los procesos de transcripción y replicación del ADN. (CIMA, 2019).

4. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que actúa uniéndose a la proteína CD38 que se encuentra sobre expresada en la superficie de células tumorales del mieloma múltiple. Algunas de las funciones de esta proteína son la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y la actividad enzimática. (CIMA, 2019).

5. Melfalán es un agente bifuncional, su intermedio carbonio es un agente alquilante ya que forma un enlace covalente con el nitrógeno en posición 7 de la guanina del ADN. Este mecanismo de acción provoca la inhibición de la replicación celular. (CIMA, 2019)

El melfalán es el agente utilizado tradicionalmente como agente de acondicionamiento para los TPH autólogos en pacientes diagnosticados de MM. (CIMA, 2019).

6. Talidomida es inmunomoduladora, antiinflamatoria y potencialmente antineoplásica ya que está relacionada con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral

(TNF- α) y la regulación negativa de la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular, involucradas en la migración de leucocitos y en la actividad antiangiogénica. (CIMA, 2019).

7. Dexametasona es un agente inmunomodulador, antiinflamatorio y antialérgico. (CIMA, 2019)

1.6 Respuesta al tratamiento

Una vez finalizado el tratamiento se realiza una evaluación de la respuesta del paciente. Las repuestas a los tratamientos se clasifican en función de la desaparición (sí/no) de las cadenas ligeras, plasmocitomas, células plasmáticas y sintomatología, clasificándose en:

Respuesta Completa CR, para la obtención de respuesta completa se tienen que cumplir los siguientes tres criterios:

1. Inmunofijación negativa en sangre y orina
2. Desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos
3. Menos de 5% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Respuesta Completa Estricta sCR, además de la respuesta completa es necesario que se cumplan dos requisitos:

1. Ratio de cadenas ligeras libres normal.
2. Ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o citometría. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Muy Buena Respuesta Parcial MBRP, se requiere al menos uno de los dos siguientes requisitos:

1. Pico monoclonal detectable por inmunofijación en sangre y/u orina pero no por electroforesis.
2. Reducción de más del 90% de la cantidad de proteína monoclonal en suero y la proteína monoclonal en orina debe estar en una cantidad menor de 100mg en la orina de 24 horas. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Respuesta Parcial RP, para la obtención de respuesta parcial es necesario:

1. Reducción mayor del 50% de la cantidad de proteína monoclonal en suero.
2. Reducción mayor del 90% de la cantidad de proteína monoclonal en la orina de 24 horas o reducción a menos de 200 mg en la orina de 24 horas.

Si no es posible cuantificar la cantidad de proteína monoclonal en suero y en orina, se requiere la reducción de más del 50% de la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres clonales

y no clonales. Si esto tampoco es cuantificable se requiere la reducción de más del 50% de la población de células plasmáticas de médula ósea siempre que la infiltración basal fuera mayor del 30%.

3. Si hubiese plasmocitomas en tejidos blandos al diagnóstico, su tamaño tiene que haber disminuido más del 50%. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Enfermedad Estable EE, se da cuando no se cumplen ninguno de los criterios de respuesta previamente citados. (Kyle, Rajkumar, 2009).

Enfermedad Progresiva EP, se requiere al menos un aumento de más del 25% con respecto al basal de cualquiera de los siguientes parámetros:

1. El incremento absoluto en suero de proteína Monoclonal debe ser mayor de 0,5g/dl.
2. El incremento absoluto de proteína Monoclonal en orina debe ser mayor de 200mg en la orina de 24 horas.

Si la cantidad de proteína Monoclonal no es cuantificable ni en suero ni en orina, el aumento absoluto en la diferencia entre CL clonales y no clonales debe ser mayor de 100mg/dl.

3. El aumento absoluto de células plasmáticas en médula ósea debe ser mayor del 10%.
4. Desarrollo comprobado de lesiones óseas o de plasmocitomas de tejidos blandos, o incremento objetivo del tamaño de dichas lesiones, si estaban presentes al diagnóstico.
5. Desarrollo objetivo de hipercalcemia atribuible sólo a su neoplasia de células plasmáticas. (Kyle, Rajkumar, 2009).

1.7 Trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos

Además de la quimioterapia, previamente al TASPE, al paciente se le administra factores de crecimiento hemapotoyéticos, el más usado es G-CSF (factor de crecimiento de colonias de granulocitos). Esto favorece el aumento de células madre hematopoyéticas presentes en la sangre periférica circulante. Posteriormente, al paciente se le realizan varias sesiones de aféresis con el fin de separar los componentes de la sangre de interés del resto, para que sean devueltos al torrente sanguíneo. Como valor de referencia para el trasplante se utilizan las células CD34+, recogiénose entre 2 y 6 x 10⁶ células CD34+/kg de peso.

Una vez obtenidas las células progenitoras hematopoyéticas necesarias, al paciente se le somete a un tratamiento de acondicionamiento cuya función es eliminar las células plasmáticas clonales existentes y suprimir la médula y el sistema inmunitario del paciente para

que no haya un rechazo en el momento en el que se produzca la infusión. Para el tratamiento de acondicionamiento se utiliza melfalán.

Tras la infusión de células progenitoras hematopoyéticas se produce una regeneración de la función medular esperando una respuesta lo más sostenida posible en el tiempo.(Rifón JJ, 2006)

El trasplante alogénico (alo TPH) se realiza entre individuos distintos genéticamente pero con la mayor identidad posible en los antígenos del sistema HLA, es decir, en este caso las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de hermanos, familiares cercanos o incluso de donantes no emparentados pero que son idénticos en todos los locus del HLA. (Rifón JJ, 2006)

1.8 Importancia del análisis de datos de pacientes de mieloma en el HUVR para valorar los resultados.

Los ensayos clínicos que permiten la aprobación de los nuevos fármacos se realizan en condiciones ideales, con seguimiento exhaustivo y con unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, que a menudo impiden obtener información sobre la eficacia de los tratamientos en grupos de pacientes que luego son habituales en la práctica asistencial (pacientes mayores de 70 años, con comorbilidades, medicación concomitante, etc). (Hveding et al., 2018). Por todo ello, desde hace unos años la Comunidad científica ha demandado datos de cómo funcionan los tratamientos en la vida real, para conocer en mayor medida la utilidad de los mismos.

Los estudios que se llevan a cabo para conseguir la autorización de una indicación para un nuevo medicamento son habitualmente ensayos clínicos de fase III donde se incluyen pacientes muy seleccionados (sin comorbilidades, jóvenes) que normalmente no representan a los pacientes que en la práctica habitual que van a recibir dichos tratamientos. En el caso del mieloma múltiple concretamente, la edad media de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos suele ser inferior a los pacientes de la vida real lo que puede influir en los resultados de salud obtenidos. (Hveding et al., 2018).

El HU Virgen del Rocío es el tercer hospital en volumen de pacientes con mieloma múltiple del SNS, por tanto, evaluar los resultados en términos de eficacia y seguridad en la vida real en una cohorte de pacientes con MM este centro puede aportar información muy valiosa a la hora de tomar decisiones.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

1. Analizar las características epidemiológicas de los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con quimioterapia.
2. Describir los tratamientos utilizados en cada una de las líneas y evaluar su efectividad, mediante tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
3. Describir la seguridad de los tratamientos administrados mediante la incidencia de efectos adversos.

2.2 Objetivos secundarios

1. Comparar la efectividad y seguridad de los tratamientos en la práctica clínica con la reportada en los ensayos clínicos.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio y variables del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron a un número determinado de pacientes aleatorios mayores de 18 años diagnosticados de mieloma múltiple durante el periodo del año 2003 al 2019. Se excluyeron a aquellos pacientes con mieloma múltiple quiescente y amiloidosis.

El estudio fue llevado a cabo tras obtener el consentimiento informado y firmado de los pacientes para ser incluidos en estudios de investigación biomédica. Los datos de los pacientes se obtuvieron mediante la revisión de la Historia Clínica Digital (DIRAYA).

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables epidemiológicas:

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Estadía
- Candidato a TASPE: Sí/No

Además para evaluar la efectividad de los tratamientos administrados en el HUVR en condiciones habituales se recogieron para cada paciente las siguientes variables:

- Esquema de tratamiento
- Fecha de inicio del tratamiento
- Número de ciclos de tratamiento recibidos
- Respuesta al tratamiento
- Tiempo hasta la recaída
- Candidato a TASPE: Sí/No
- Fecha del trasplante
- Respuesta al trasplante TASPE
- Tiempo hasta la recaída tras el trasplante TASPE

Cada una de estas variables fue recogida de forma individualizada en cada una de las líneas de tratamientos administrada (1ª, 2ª ó 3ª).

Para evaluar la seguridad se recogieron la incidencia y gravedad de todos los efectos adversos relacionados con la administración de los tratamientos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 POBLACIÓN. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

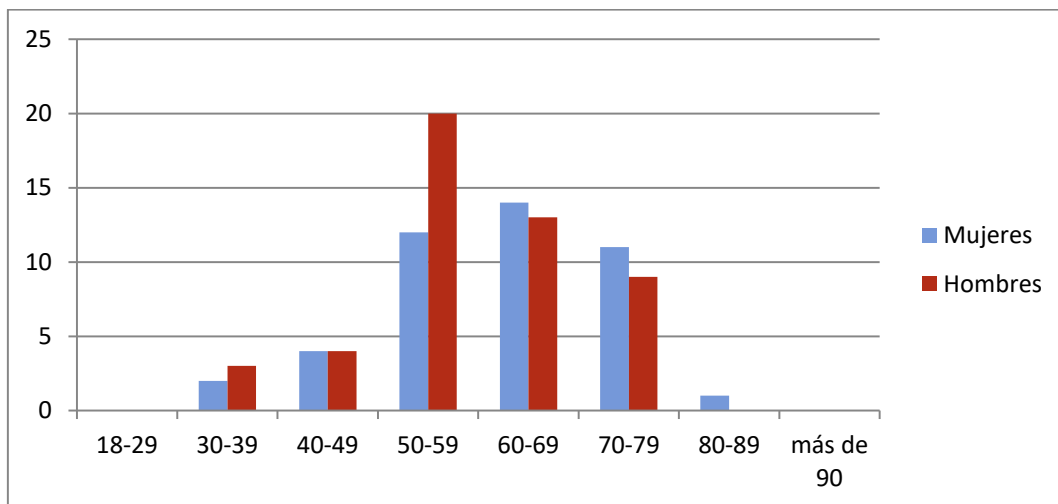
SEXO Y EDAD DE LA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE MIELOMA MÚLTIPLE

Se incluyeron en el estudio a 93 pacientes, 44 mujeres (47%) y 49 hombres (53%).

La edad media de diagnóstico de mieloma múltiple de los pacientes es de 60,04 años. El intervalo de edad de los pacientes es de 37 a 80 años.

La distribución exacta por edad se puede ver en el gráfico 1 donde se muestra el número de pacientes agrupados por segmentos de edad al diagnóstico (eje X) frente al número de casos de mieloma múltiple (eje Y).

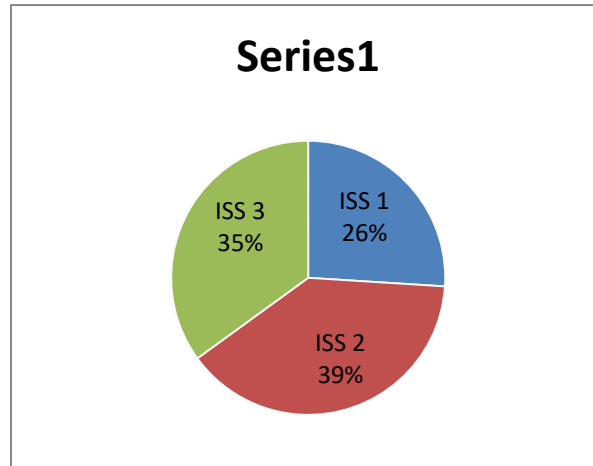
Como se puede observar en el gráfico no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sexos.



(Gráfico 1). Número de casos de mieloma múltiple vs intervalo de edad de pacientes hombre y mujer. Elaboración propia.

ESTADÍO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Cuando se analizó el estadio de los pacientes al diagnóstico, la mayor parte de estos fueron diagnosticados en el estadio ISS 2. La distribución exacta del estadio en el momento del diagnóstico se muestra en el gráfico 2.



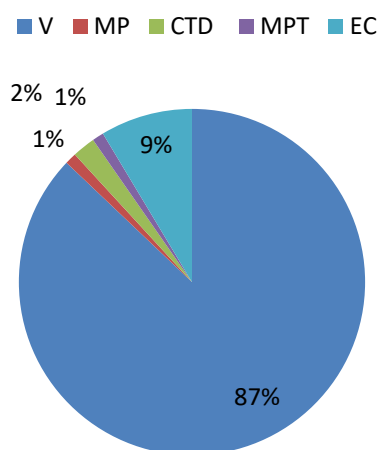
(Gráfico 2). Porcentaje de estadios de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Elaboración propia.

TASPE

Según el protocolo de tratamiento vigente en el HUVR, la edad límite de los pacientes a los que se realiza el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es 65 años al diagnóstico. Sin embargo se ha observado cómo se han trasplantado pacientes hasta 69 años, tras una valoración exhaustiva de su estado funcional y aprobación por el comité clínico pertinente. En estos casos los pacientes han recibido la quimioterapia de elección para pacientes < 65 años y candidatos a trasplante.

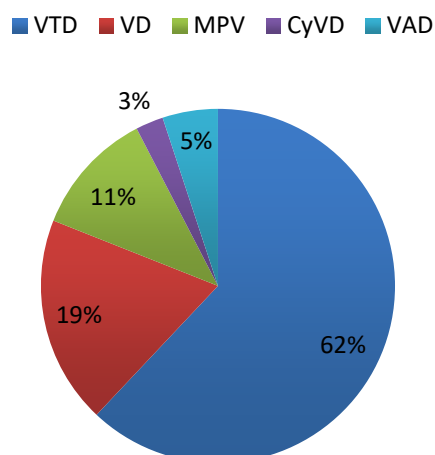
4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS Y EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS MISMOS SEGÚN LA TASA DE RESPUESTA, SLP Y SG.

Tal y como se muestra en el gráfico 3, la mayoría de pacientes (87%) tanto candidatos como no candidatos a trasplante, han recibido tratamiento de primera línea basado en bortezomib (V). De los pacientes restantes, el 2% ha recibido como primera línea el esquema CTD, el 1% MPT y el otro 1%MP. El 9% de pacientes fueron incluidos en ensayo clínico para recibir quimioterapia de primera línea en el periodo evaluado. Sin embargo, debido a la confidencialidad de los datos de los pacientes en ensayos clínicos, no se han incorporado los datos al trabajo.



(Gráfico 3): Porcentaje de pacientes que han recibido los distintos tratamientos de primera línea. Elaboración propia.

Dentro del 87% de pacientes que han recibido tratamiento de primera línea basado en bortezomib, la mayor parte de estos han recibido el esquema VTD seguido de VD, MPV, CyVD, VAD como se muestra en el gráfico 4:



(Gráfico 4). Porcentaje de pacientes que han recibido los distintos esquemas de tratamientos de primera línea basados en bortezomib. Elaboración propia.

Debido a que el primer criterio para establecer el tratamiento es si el paciente es candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos o no, los resultados del número de pacientes con cada esquema y los resultados en términos de eficacia y seguridad de cada uno de ellos se muestran por estos dos subgrupos de pacientes:

1. Pacientes candidatos a trasplante: en este caso las respuestas objetivas se han evaluado para cada uno de los esquemas farmacológicos y las supervivencias libres de progresión incluyendo el TASPE si este se ha llevado a cabo.

2. Pacientes no candidatos a trasplante: se han evaluado las respuestas para cada uno de los esquemas.

PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se han tenido en cuenta a 65 pacientes candidatos a trasplante.

El 97% (63 pacientes) candidatos a trasplante han recibido quimioterapia de inducción basada en bortezomib:

- 1) El 64,6% (42 pacientes) consiguieron una respuesta a este esquema que les permitió recibir el trasplante. Concretamente las respuestas obtenidas en estos pacientes fueron: 2 Respuestas completas estrictas, 10 respuestas completas, 17 muy buenas respuestas parciales, 6 respuestas parciales y 7 pacientes están pendientes de ser evaluados.

29 pacientes fueron trasplantados mientras que 6 pacientes están pendientes de que se les realice el trasplante tras haber obtenido una buena respuesta del tratamiento de inducción. Los resultados post trasplante obtenidos fueron: 5 Respuestas completas estrictas, 8 respuestas completas, 7 muy buenas respuestas parciales, 2 respuestas parciales y 7 pacientes tienen pendiente la evaluación del TASPE.

	Pre-trasplante	Post-trasplante
Respuesta Completa Estricta	2	5
Respuesta Completa	10	8
Muy Buena Respuesta Parcial	17	7
Respuesta parcial	6	2
Pendiente de evaluación	7	7

(Tabla 1). Tipo de respuesta alcanzada en pacientes candidatos a TASPE que respondieron a un primer esquema de tratamiento basado en bortezomib y posteriormente recibieron un trasplante.

2) El 15,40% (10 pacientes) obtuvieron respuesta subóptima al tratamiento basado en bortezomib, por lo que se les indicó una segunda línea de inducción. De estos 10 pacientes, 4 recibieron el esquema VBCMP/VAD, 3 recibieron Rd y los 3 restantes VD. Tras este segundo esquema, las respuestas obtenidas fueron: 1 Respuesta Completa estricta, 1 Respuesta Completa, 5 Muy Buena Respuesta Parcial, 1 Respuesta Parcial y 2 pacientes están pendientes de ser evaluados.

8 pacientes fueron trasplantados. Las respuestas post trasplante obtenidas fueron: 2 Respuestas Completas estrictas, 2 Respuestas Completas y 4 Muy Buenas Respuestas Parciales.

	Pre-trasplante	Post-trasplante
Respuesta Completa Estricta	1	2
Respuesta Completa	1	2
Muy Buena Respuesta Parcial	5	4
Respuesta Parcial	1	
Pendiente de evaluación	2	

(Tabla 2). Tipo de respuesta alcanzada en pacientes candidatos a TASPE que respondieron a un segundo esquema de tratamiento tras fracaso a una línea de inducción con bortezomib.

- 3) El 6,15% (4 pacientes) obtuvieron una respuesta subóptima al tratamiento de primera línea basado en bortezomib, por lo que se les indicó una segunda línea de inducción basada en Rd con la que también obtuvieron una respuesta subóptima y necesitaron una tercera línea de inducción. De estos 4 pacientes, 3 recibieron VBCMP/VAD y 1 recibió Carfilzomib/Dexametasona. Tras esta tercera línea las respuestas fueron: 2 Muy Buenas Respuestas Parciales y 2 pacientes están pendientes de ser evaluados. 2 pacientes fueron trasplantados. Tras el trasplante las respuestas obtenidas fueron: 1 Muy Buena Respuesta Parcial y 1 paciente tiene la evaluación pendiente.

	Pre-trasplante	Post-trasplante
Muy Buena Respuesta Parcial	2	1
Pendiente de Evaluación	2	1

(Tabla 3): Tipo de respuesta alcanzada en pacientes candidatos a TASPE que respondieron a un tercer esquema de tratamiento tras fracaso a una primera y segunda línea de inducción.

- 4) EL 1,5% (1 paciente) obtuvo una respuesta subóptima al tratamiento de primera línea basado en bortezomib por lo que se le indicó una segunda línea de inducción basada en DXM/AD con la que también obtuvo una respuesta subóptima y necesitó una tercera línea de tratamiento basada en bortezomib con la que volvió a obtener una respuesta subóptima. Este paciente requirió una cuarta línea de tratamiento y se le administró TaCyDex con 1 Muy Buena Respuesta Parcial. Este paciente fue trasplantado y la respuesta obtenida fue: 1 Respuesta Completa.

	Pre-trasplante	Post- trasplante
Respuesta Completa	0	1
Muy Buena Respuesta Parcial	1	0

(Tabla 4): Tipo de respuesta alcanzada en pacientes candidatos a TASPe que respondieron a un cuarto esquema de tratamiento tras fracaso a una primera, segunda y tercera línea de inducción.

- 5) El 9,6% (los 6 pacientes restantes) recibieron una primera línea de inducción basada en bortezomib con respuesta fue subóptima a esta y a otras líneas de tratamiento por lo que la enfermedad fue progresiva y fallecieron.

De los 65 pacientes candidatos a trasplante, el 3% (2 pacientes) recibieron quimioterapia de inducción basada en Ciclofosfamida/Talidomida/Dexametasona.

- 1) Estos 2 pacientes obtuvieron una respuesta subóptima al tratamiento de primera línea por lo que se les indicó una segunda línea de inducción basada en VD. Las respuestas obtenidas a este segundo esquema fueron: 2 Respuestas Completas.

Estos 2 pacientes fueron trasplantados y las respuestas obtenidas fueron: 2 Respuestas Completas.

	Pre-trasplante	Post-trasplante
Respuesta Completa	2	2

(Tabla 5): Tipo de respuesta alcanzada en pacientes candidatos a TASPe que respondieron a un segundo esquema de tratamiento tras fracaso a una primera línea de inducción basado en TaCyDex.

De los 65 pacientes candidatos a trasplante, el 9,6% (6 pacientes) citados anteriormente, fallecieron debido a que no se obtuvo respuesta a ningún esquema de tratamiento establecido lo cual llevó a progresión de la enfermedad y muerte sin que se realizase el TASPE. De estos 6 pacientes:

- 1) 2 de ellos recibieron un tratamiento de inducción basado en bortezomib. La respuesta fue enfermedad progresiva y muerte.
- 2) 1 paciente recibió tratamiento de inducción basado en bortezomib con una respuesta subóptima, por lo que se le indicó una segunda línea de inducción con Rd y la respuesta fue enfermedad progresiva y muerte
- 3) 1 paciente recibió tratamiento de inducción basado en bortezomib con una respuesta subóptima, por lo que se le indicó una segunda línea de inducción con Rd con respuesta subóptima también. Precisó de una tercera línea con daratumumab a la que respondió con enfermedad progresiva y muerte.
- 4) 1 paciente recibió tratamiento de inducción basado en bortezomib con una respuesta subóptima, por lo que se le indicó una segunda línea de inducción con VBAD/VBCMP con respuesta subóptima también. Necesitó una tercera línea con Rd y una cuarta línea con V/Dex/Daratumumab con respuestas subóptimas, por lo que finalmente se le administró una quinta línea de tratamiento con HyperCVBAD con respuesta enfermedad progresiva y muerte.

- 5) 1 paciente recibió tratamiento de inducción basado en bortezomib con una respuesta subóptima, por lo que se le indicó una segunda línea de inducción con Rd con respuesta subóptima también. Necesitó una tercera línea y una cuarta línea con ensayos clínicos confidenciales con respuestas subóptimas. Se le administró una quinta línea de tratamiento con VAD con respuesta subóptima y finalmente se le administró una sexta línea con daratumumab con respuesta enfermedad progresiva y muerte.

PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se han tenido en cuenta a 20 pacientes no candidatos a trasplante.

El 90% (18 pacientes) no candidatos a trasplante recibieron quimioterapia de primera línea basada en bortezomib:

- 1) El 65% (13 pacientes) consiguieron una respuesta a este esquema y no han precisado de ninguna línea más. Concretamente las respuestas obtenidas en estos pacientes fueron: 2 Respuestas completas, 4 muy buenas respuestas parciales y 7 pacientes están pendientes de ser evaluados.
- 2) El 10% (2 pacientes) han requerido 2 líneas de tratamiento. 1 de ellos obtuvo una respuesta subóptima al tratamiento basado en bortezomib, por lo que se les indicó una segunda línea de tratamiento basada en el esquema TalDex. El otro paciente alcanzó una muy buena respuesta parcial con el tratamiento de primera línea basado en bortezomib pero tras unos meses tuvo una recaída de la enfermedad por lo que se le trató con TalCyDex. Ambos pacientes tienen pendiente la evaluación de la respuesta al tratamiento.
- 3) El 15% (3 pacientes) han necesitado 3 líneas de tratamiento. De ellos, 2 obtuvieron una respuesta subóptima al tratamiento de primera línea basado en bortezomib, por lo que se les indicó una segunda línea de tratamiento con la que también obtuvieron una respuesta subóptima. 1 paciente recibió VAD y 1 paciente recibió carfilzomib/DXM. Necesitaron una tercera línea de tratamiento, 1 de ellos recibió Rd y el otro paciente TaCyDex.
1 paciente alcanzó una muy buena respuesta parcial con el tratamiento basado en bortezomib, pero tras unos meses tuvo una recaída de la enfermedad y se le trató con Bortezomib/dexametasona/Ibrutinib sin alcanzar una respuesta óptima por lo que se le

trató con Rd. Los 3 pacientes tienen pendiente la evaluación de la respuesta al tratamiento de tercera línea.

El 5% (1 paciente) de los pacientes no candidatos a trasplante, recibió quimioterapia de primera línea basada en melfalán/prednisona. Este paciente obtuvo respuesta subóptima al tratamiento basado melfalán/prednisona, por lo que se le indicó una segunda línea de tratamiento basada en bortezomib. La respuesta al tratamiento está pendiente de ser evaluada.

El 5% (1 paciente) de los pacientes no candidatos a trasplante recibió quimioterapia de primera línea basada en melfalán/prednisona/talidomida con muy buena respuesta parcial pero tras unos meses la enfermedad progresó por lo que necesitó una segunda línea con TaCyDex y una tercera línea con Selinexor VD con respuestas subóptimas. Finalmente se le indicó una cuarta línea de tratamiento basada en bortezomib y la respuesta está pendiente de ser evaluada.

Estos datos muestran la efectividad de los tratamientos recibidos según la tasa de respuesta a los mismos.

Se puede observar que aquellos pacientes a los que no se les ha prescrito un tratamiento de primera línea basado en bortezomib, tanto candidatos a trasplante como no candidatos, finalmente se le ha prescrito este en alguna de las líneas de tratamiento posteriores.

La eficacia del tratamiento que se lleva a cabo el mieloma múltiple queda reflejada en que solo el 9,6% de los pacientes estudiados han fallecido debido a la refractariedad a distintas líneas. El resto de pacientes sí han obtenido respuesta a alguno de los diferentes esquemas de tratamiento lo cual les permite continuar viviendo con esta patología pese a la ausencia de cura.

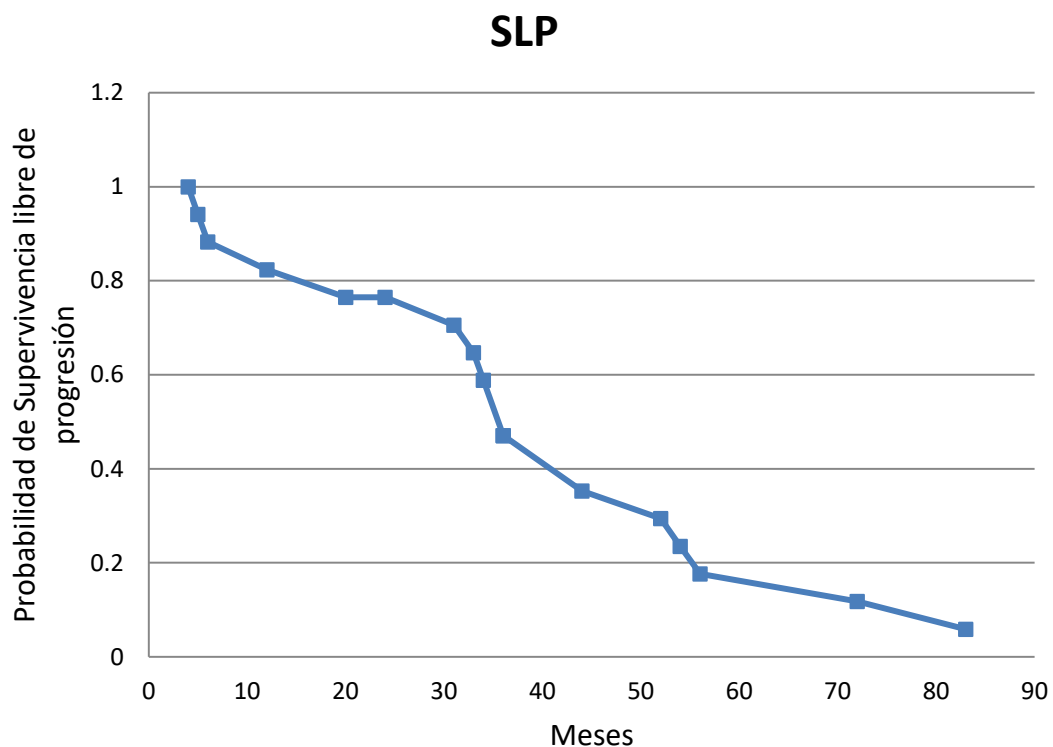
De hecho, en torno el 65% de pacientes, tanto candidatos a trasplante como no candidatos, únicamente han necesitado una línea de tratamiento o bien para ir a TASPE o bien para que la enfermedad no siga reproduciéndose, debido a las buenas tasas de respuesta a los tratamientos administrados.

Supervivencia libre de progresión de los pacientes que han recibido TASPE

Para analizar la efectividad del TASPE se calculan las supervivencias libres de progresión de aquellos pacientes que a los que se les ha realizado un TASPE y han recibido un tratamiento de inducción basado en bortezomib, para ello han sido necesarios los datos de fecha de trasplante y fecha de progresión de la enfermedad.

La SLP se calcula midiendo el tiempo que transcurre desde que un paciente se somete a un TASPE hasta el tiempo que el paciente recae y/o la enfermedad progresa.

En nuestra serie la mediana de SLP tras el TASPE fue de 34 meses (IC 95% :11-58)



(Gráfico 5). Supervivencia libre de progresión de pacientes sometidos a TASPE. Elaboración propia.

Si se compara la mediana de las SLP calculada según los datos obtenidos de pacientes del HUVR con la mediana de las SLP de los ensayos clínicos de pacientes que han recibido trasplante citados en la introducción se observa que no hay diferencias significativas entre ambos valores puesto que la calculada es 34 meses y la descrita en los ensayos clínicos es 35,9 meses. (Sonnveldx P, et al. 2013)

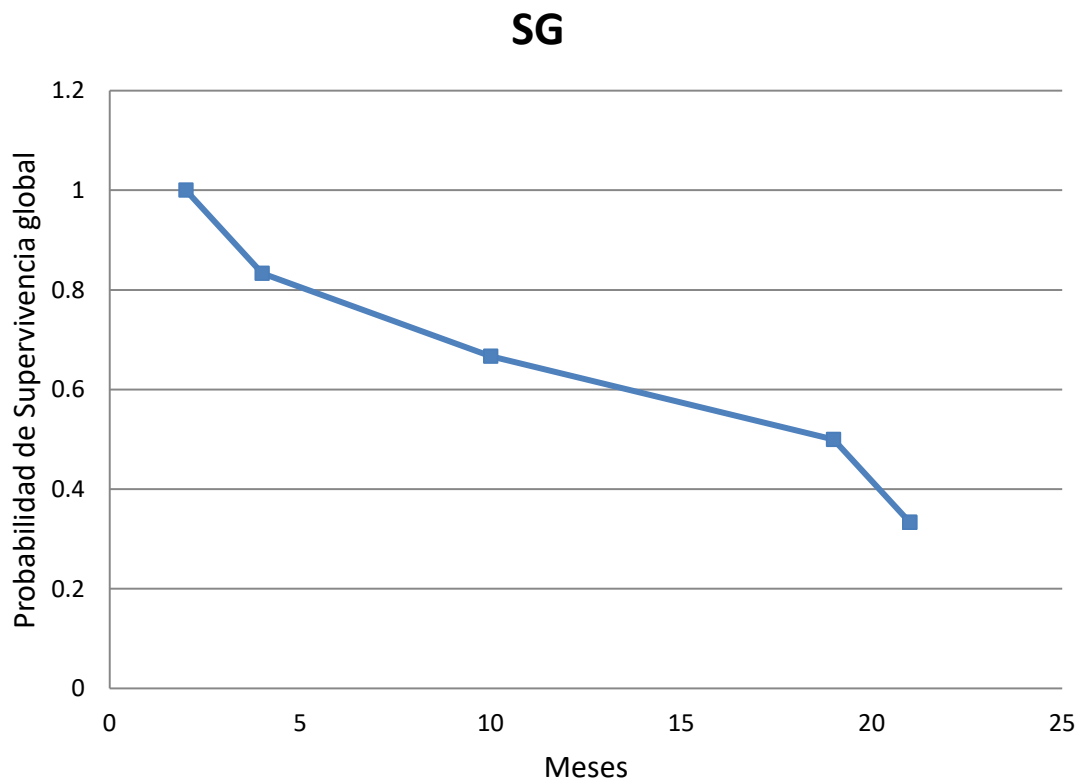
La SLP de los pacientes analizados en el HUVR es ligeramente inferior, esto puede ser debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ideales, es decir, en ausencia de comorbilidades, sin medicación concomitante etc.

Supervivencia global

Se calculan las supervivencias globales de aquellos pacientes candidatos a TASPE que recibieron un tratamiento de inducción basado en bortezomib.

Estos datos son obtenidos midiendo el tiempo que transcurre entre que se diagnostica la enfermedad hasta que el paciente fallece.

En nuestra serie la mediana de SG fue de 14,5 meses. La SG a los 3 años es del 0%



(Gráfico 6). Supervivencia global de pacientes candidatos a TASPE. Elaboración propia.

Si se compara la SG a los 3 años calculada según los datos obtenidos de pacientes del HUVR con la SG a los 3 años reportada en los ensayos clínicos de pacientes que han recibido trasplante citados en la introducción, se observa hay una gran diferencia entre ambos valores puesto que la calculada es 0% y la descrita en los ensayos clínicos 79,7%. (Sonnveldx P, et al. 2013)

Esta diferencia puede ser porque a que los 6 pacientes a los que se les ha calculado la SG, pese a ser relativamente jóvenes y candidatos a trasplante, fueron exitus antes del TASPE debido a la progresión de la enfermedad tras ser refractarios a diferentes líneas de tratamiento. La inclusión de estos datos en el cómputo global de la mediana de supervivencia en pacientes candidatos a TASPE y por tanto a priori de mejor pronóstico, disminuye significativamente la mediana de supervivencia de este grupo analizado.

COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS

A pesar de que se ha descrito en cada uno de los apartados, por su importancia, tamaño, muestral y relevancia clínica se detalla a continuación más detenidamente los resultados en eficacia comparados del esquema VTD en pacientes candidatos a trasplante.

La combinación de bortezomib con talidomida y dexametasona (VTD) fue valorada en pacientes candidatos a trasplante en el ensayo clínico MMVAR/IFM 2005-04. En este estudio fase 3 se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento VTD comparado con un brazo control en pacientes con MM tras trasplante de células autólogas. La variable principal fue el tiempo medio hasta la progresión, siendo de 19,5 meses en el brazo activo versus 13,8 meses en el brazo control (HR 0,59; IC 95 %: 0,44 - 0,80; $p=0,001$). Se observó una mayor tasa de respuesta completa (respuesta completa + respuesta casi completa + tasa de MBRP) en el grupo activo (45% vs. 21%; $p=0,001$) y la respuesta más larga (17,9 meses vs. 13,4 meses; $p=0,04$). Respecto a la tasa de supervivencia fue del 71 % en el grupo VTD vs. el 65% en el grupo placebo, con $p=0,093$. La neuropatía periférica de grado 3 y las tasas de infección y trombocitopenia de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo VTD. (Garderet L, et al.,2012)

Como se ha discutido a lo largo del estudio, los resultados son superponibles a los observados en nuestra población exceptuando las supervivencias globales debido a lo explicado anteriormente, a pesar de que la población incluida en los ensayos era a priori de mejor pronóstico (pacientes más jóvenes y sin comorbilidades).

4.3 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

En cuanto a la seguridad de estos esquemas cabe destacar la gran frecuencia con la que la talidomida produce efectos adversos indeseados que se manifiestan con neuropatía periférica. La neuropatía periférica se puede agrupar en tres niveles o grados dependiendo de los síntomas que produce. Especialmente relevante es la aparición de neuropatía por talidomida, ya que obliga a modificar el esquema de tratamiento debido a su toxicidad limitante e irreversible. En general los efectos adversos reportados en nuestra serie son los habituales para este tipo de medicación, siendo los efectos adversos más frecuentemente reportados neuropatía (24% grado 2-3, la mayor parte debido a talidomida), temblores (12%) palpitaciones (10%), mareos y dolor intenso (éstas últimas <5%).

En cuanto a la seguridad del TASPE es interesante destacar que el trasplante de células madre es un procedimiento que se realiza para completar la respuesta a los tratamientos convencionales utilizados en la curación de enfermedades como los linfomas y mielomas, menormente en leucemias y excepcionalmente en otros tipos de tumores no hematológicos o ciertas enfermedades autoinmunes severas.

La edad es un factor limitante (≤ 70 a de edad) así como otras circunstancias que limitan el estado general del paciente (enfermedades severas del corazón, respiratorias etc.). Indudablemente tiene sus riesgos, pero en general es aceptablemente bien tolerado y contribuye claramente a prolongar la supervivencia de los pacientes seleccionados, recuperándose la calidad de vida a los 3-6 meses de haber recibido el trasplante. El efecto adverso más frecuente del TASPE es la fiebre neutropénica que aparece después de que el trasplante se haya llevado a cabo.

En nuestra serie la incidencia de efectos adversos graves (grado 3-4) relacionados con la infusión fue del 12%, principalmente fiebre neutropénica.

No se reportó ningún exitus relacionado directamente con la medicación o el TASPE.

5. CONCLUSIONES

La población diagnosticada y tratada de mieloma múltiple en el Área Virgen del Rocío, con una edad media de 60 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres y un estadiaje en su mayor parte de ISS2, tiene unas características generales muy similares a las descritas en la literatura, aunque la edad al diagnóstico es ligeramente inferior a la reportada en la literatura, posiblemente debido a las mejores técnicas diagnósticas y al avance que continuamente se produce en esos sentidos.

Los tratamientos para pacientes diagnosticados de mieloma múltiple varían en función de la edad al diagnóstico, diferenciándose en candidatos a trasplante y no candidatos. En el caso de la muestra evaluada el 100% de los pacientes cumplieron el protocolo de tratamiento acordado en el centro y realizado en base a la mejor evidencia disponible, con la práctica totalidad de los pacientes recibiendo esquemas de primera o segunda línea basados en combinaciones con bortezomib, fármaco referente en el tratamiento de esta patología. Lenalidomida, el otro fármaco habitualmente usado en España en etapas tempranas de la enfermedad ha obtenido resultados inferiores a los reportados en los ensayos clínicos, si bien el bajo tamaño muestral y las diferencias en las poblaciones evaluadas impiden extraer conclusiones más robustas.

El perfil de seguridad observado con los diferentes tratamientos es muy similar al descrito en las fichas técnicas de los medicamentos, tanto en tipo de efecto adverso como en incidencia. No se ha observado ninguna muerte relacionada directamente con el tratamiento quimioterápico ni con el trasplante en sí, lo que favorece la actual corriente de trasplantar a todos aquellos pacientes que tengan un ECOG y edad adecuados.

En cuanto a los parámetros de eficacia observados, especialmente en la población candidata a trasplante donde las características son más homogéneas, las tasa de respuestas y supervivencias libres de progresión obtenidas son muy similares a las reportadas en los ensayos clínicos pivotaes del esquema VTD, que ha sido el principalmente utilizado en el centro Hospitalario. Sería necesario un mayor tiempo de seguimiento para obtener datos de supervivencia maduros y poder compararlos.

Debido al escaso número de pacientes incluidos en el resto de grupos analizados, no es posible extraer conclusiones robustas respecto a su eficacia comparada con los ensayos clínicos.

La introducción de los nuevos tratamientos (daratumumab, carfilzomib, etc.) ha sido tan reciente que será necesario realizar un estudio similar al presente para poder evaluar sus resultados en nuestro centro a medio y corto plazo.

Son necesarios estudios multicéntricos, que incluyan un mayor número de pacientes y mayor seguimiento para que los datos de eficacia y seguridad en vida real de los diferentes tratamientos sean una auténtica ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83107/FT_83107.html#5-propiedades-farmacol-gicas
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107391009/FT_107391009.html#5-propiedades-farmacol-gicas
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html#5-propiedades-farmacol-gicas
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161101001/FT_1161101001.pdf
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82087/FT_82087.html#5-propiedades-farmacol-gicas
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/8443001/FT_8443001.pdf
7. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81415/FT_81415.html#5-propiedades-farmacol-gicas

8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de carfilzomib (Kyprolis) en mieloma múltiple. Informe de la AEMPS. España; 2018. IPT, 45/2018. V1.
9. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20):2475-82.
10. Hveding C, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Bjorkstrand B, Carlson K et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4909 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018; 103(3):506-513.
11. Kumar S, Godby K, Martin T, Callander N, Hillengass J, Omel J et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Multiple Myeloma; 2019.
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
13. Low E. Myeloma-Your Essential guide. Segunda edición. Madrid: AEL, Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia; 2011.
14. Martín J, Flores S, Bautista J, Pérez J. Guía de tratamiento de mieloma múltiple del hospital Universitario virgen del Rocío; 2018.
15. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12):e538-548.
16. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *An Sis Sanit Navar*. 2006;29(2):137-151.
17. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3279–3287.

18. van Rhee F, Giralt S, Barlogie B. The future of autologous stem cell transplantation in myeloma. *Blood*. 2014;124(3):328–333