

BORTEZOMIB

Tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 14/10/2010

Informe complementari d'un fàrmac en una indicació fora fitxa tècnica (FFT) i sol.licitud d'inclusió en ICOPRaxi de Mieloma Múltiple..

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac: Bortezomib

Indicació clínica sol.licitada: Bortezomib. Tractament d'inducció inicial en pacient amb MM candidats a auto-TPH

Declaració Conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflictes d'interessos.

2.- SOL.LICITUD i DADES DEL PROCÉS D'EVALUACIÓ:

Justificació de la sol.licitud: Indicació inclosa en la ICOPRaxi de Mieloma Múltiple en la fase d'esborrany intern del grup de treball

b.2. MIELOMA MÚLTIPLE ACTIU ESTADI II-III

b.2.1. Tractament d'inducció de primera línia dels pacients candidats a intensificació i trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics (<65-70 anys).

RECOMANACIÓ

A partir de criteris d'eficàcia i de seguretat, el grup de treball encarregat de l'elaboració d'aquesta ICOPRaxi estableix com a esquema recomanat per al tractament d'inducció en pacients candidats a intensificació i auto-TPH, 4 cicles de bortezomib/dexametasona (IA).

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Bortezomib.

Nom comercial: Velcade®.

Laboratoris: Janssen-Cilag.

Grups terapèutics: Altres agents antineoplàsics. Codi ATC: L01 XX32.

Condicions de conservació i caducitat: Temperatura < 30°C i protegit de la llum. Caducitat < 5 anys.

Via d' administració: Endovenosa.

Tipus de dispensació: Ús hospitalari (UH).

Via de registre: En MM: Centralitzat-EMEA i FDA. En Limfoma Mantell: FDA.

Presentacions i preu			
Velcade® Vial 3,5mg Pólvores Liofilitzades	1 unitat	CN:8209101	PLV + IVA: 1077,57€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Bortezomib és un fàrmac citotòxic que inhibeix selectiva i reversiblement l'activitat del proteosoma-26S.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMEA/AEMPS:

FDA

Mieloma Múltiple:

- **Maig/2003.** Aprovació dintre del "Programa d'Aprovacions Accelerades". Velcade®: indicat en el tractament de pacients amb MM que hagin rebut, com a mínim, 2 línies de tractament prèvies i que presentin progressió de la malaltia després de l'última teràpia.

- **Març/2005.** Extensió de la indicació segons resultats de l'assaig clínic APEX. Velcade®: indicat pel tractament de pacients amb MM que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament.

- **Maig/2007.** Extensió de la indicació de Doxil®: indicada en combinació amb bortezomib en el tractament de MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament que no hagi inclòs bortezomib. Aquesta indicació no apareix en la fitxa tècnica de Velcade®, revisada en Juny/2008.

- **Juny/2008.** Extensió de la indicació segons resultats de l'assaig clínic VISTA. Velcade®: indicat en el tractament de pacients amb MM.

- Inclou la combinació amb melfalà i prednisona en pacients no tractats prèviament.

- Inclou la monoteràpia en pacients recaiguts.

Limfoma de Mantell:

- **Desembre/2006.** Aprovació de Velcade® pel tractament de pacients amb limfoma de mantell que hagin rebut, com a mínim, 1 línia de tractament prèvia.

EMEA/Espanya

- **Abril/2004.** Aprovació sota "Circunstancias Excepcionales". Velcade®: indicat en monoteràpia pel tractament del MM en progressió en pacients que hagin rebut prèviament, com a mínim, 2 tractaments i que presentin progressió de la malaltia després de l'última teràpia.

- **Abril/2005.** Extensió de la indicació segons resultats d'assaig clínic APEX. Velcade®: indicat en monoteràpia pel tractament del MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament i que hagin estat sotmesos o no siguin candidats a TMO.

- **Novembre/2007.** Extensió de la indicació de Caelyx®: indicat en combinació amb bortezomib en el tractament de MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament i que hagin estat sotmesos o no siguin candidats a TMO. Aquesta indicació no

apareix a la fitxa tècnica de Velcade®, revisada en Agost/2008.

- **Agost/2008.** Extensió de la indicació segons resultats d'assaig clínic VISTA. Velcade® en combinació amb melfalà i prednisona està indicat en el tractament de pacients amb MM no tractats prèviament i que no són candidats a rebre tractament amb altes dosis de QT previ TMO.

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Posologia segons esquema de tractament sol·licitat

Bortezomib 1,3mg/m²/dia iv, dies 1, 4, 8, 11 + dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 (cicle 1 i 2)

4 cicles c/21d

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars				
Nom	VAD	VBCMP/VBAD	Talidomida + dexametasona	Bortezomib + dexametasona
Presentació	Adriamicina vials 50 mg Vincristina vials 2mg Dexametasona comp 40 mg	Adriamicina vials 50 mg Carmustina vials 100 mg Vincristina vials 2mg Ciclofosfamida vials 1 g Melfalà comp 2 mg Prednisona comp 50, 10 i 5 mg Dexametasona comp 40 mg	Talidomida càps 50 mg Dexametasona comp 40 mg	Bortezomib 3,5mg vial + dexametasona compr 40mg
Posologia	Adm 9mg/m ² /dia IV dies 1-4 Vnc 0,4mg/dia IV dies 1-4 Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies	Alternància VBCMP i VBAD Interval d'alternància de cada 5 setmanes Protocol PETHEMA	Tal: 200mg/dia OR Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies	Bortezomib + dexametasona: bortezomib 1,3mg/m ² /dia iv, dies 1, 4, 8, 11; dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 (cicle 1 i 2) 4 cicles c/21d
Característiques diferencials	Adm i Vnc: Ús Hospitalari Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Adria, Vnc, Ciclo: Ús Hospitalari Carm: Estranger M, P: Recepta CATSALUT Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Tal: Ús Compassiu Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Bortezomib: Ús hospitalari Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Amb data 13 de setembre de 2010 es realitza una cerca en Medline (paraules claus "bortezomib" "induction autologous stem-cell" i amb límit "Clinical trial") i els assajos clínics disponibles són:

- 1 Fase III bortezomib + dexametasona comparat amb VAD IFM 2005-01 Harousseau et al. J Clin Oncol 2010; 28:1-10.
- 3 Fase II oberts
- 1 Estudi retrospectiu

5.1 Assaigs clínics disponibles

Referència: Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28: 1-10

Disseny: Fase III, prospectiu, multicèntric, comparatiu, randomitzat (1:1:1:1) i obert. L'estudi va constar de 3 fases: fase de pre-randomització (screening), fase de tractament obert i fase de seguiment post-tractament.

- **Número de pacients:** 482 pacients randomitzats (des d'Agost 2009 fins a Gener 2008). Participació de 89 hospitals i 3 països d'Europa. Data cut-off anàlisi intermitja: 5 juny 2009. Edat promig 57,1 anys

- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, simptomàtics amb paraproteïna mesurable en sèrum de (>10g/L) o orina (0,2g/24h). ECOG PS ≤ 2, esperança de vida ≥ 2 mesos, adequada funció renal, hematològica i hepàtica.

- **Criteris d'exclusió:** Amiloïdosis, HIV, història de neoplàsies prèvies, diabetis no controlada, neuropatia perifèrica ≥ 2.

- **Branques de tractament:**

A1. VAD + no consolidació (n=121)

A2. VAD + DCEP consolidació (n= 121)

B1. Bortezomib + dexametasona+ no consolidació (n=121)

B2. Bortezomib + dexametasona + DCEP (n=119)

VAD: 4 cicles c/28d vincristina 0,4mg/d + doxorubicina 9mg/m²/d perf.iv continua d1-4 + dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 i d17-20 (cicles 1 i 2).

Bortezomib + dexametasona: bortezomib 4 cicles c/21 d 1,3mg/m²/dia IV, Dies 1, 4, 8, 11; dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 (cicle 1 i 2)

DCEP: 2 c/28 dies dexametasona 40mg d1-4 + ciclofosfamida 400mg/m² + etopòsid 40mg/m² + cisplatí 15mg/m²/d en infusió continua d1-4.

Acondicionament melfalà 200mg/m² iv.

Tots els pacients amb resposta parcial post-transplantament van rebre 2 mesos de consolidació amb lenalidomida seguit de lenalidomida de manteniment o placebo segons protocol IFM 2005-02.

- **Objectiu principal:** Taxa de remissió completa/nCR post-inducció.

- **Objectius secundaris:** Resposta Global (RG), resposta completa amb o sense consolidació amb DCEP, CR/nCR i almenys VGPR post primer transplantament, proporció de pacients que van requerir segon transplantament, seguretat i toxicitat de la inducció.

- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de la resposta segons criteris EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). La resposta es va determinar post-inducció, post-DCEP i després del 1er i 2n transplantament.

- **Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

Resultats

Variable avaluada	VAD (A1+A2) n=242	Bortezomib + dexametasona (B1+B2) n=240	p
Resposta a la inducció			
Població avaluada (n, %)	218	223	
ORR (almenys PR)	137 (62,8)	175 (78,5)	<0.001
VGPR	33 (15,1)	84 (37,7)	<0.001
CR/nCR	14 (6,4)	33 (14,8)	0.004
CR	3 (1,4)	13 (5,8)	0.012
MR+SD	58 (26,6)	28 (12,6)	
PD	9 (4,1)	10 (4,5)	
Mort	6 (2,8)	1 (0,5)	
No avaluable	8 (3,7)	9 (4)	
Resposta al primer transplantament			
Població avaluada (n, %)	218	223	
ORR (almenys PR)	168 (77,1)	179 (80,3)	0.401
VGPR	81 (37,2)	121 (54,3)	<0,001
CR/nCR	40 (18,4)	78 (35,0)	<0,001
CR	19 (8,7)	36 (16,1)	0.16
MR+SD+PD	8 (3,7)	6 (2,7)	
Mort	2 (0,9)	1 (0,5)	
No transplantament	34 (15,6)	26 (11,7)	
Altres variables			
Pacients en progressió dp de 31,2 mesos (n, %)	128 (52,9)	110 (45,8)	0.0643
Supervivència lliure de progressió dels pacients que van progressar (mesos)	29,7	36	
Taxa supervivència global 3 anys (%)	77,4	81,4	

ORR: Taxa de resposta global, VGPR: molt bona resposta parcial, CR: Resposta completa, nCR: resposta casi completa, MR: resposta mínima, SD: estabilització, PD: progressió malaltia

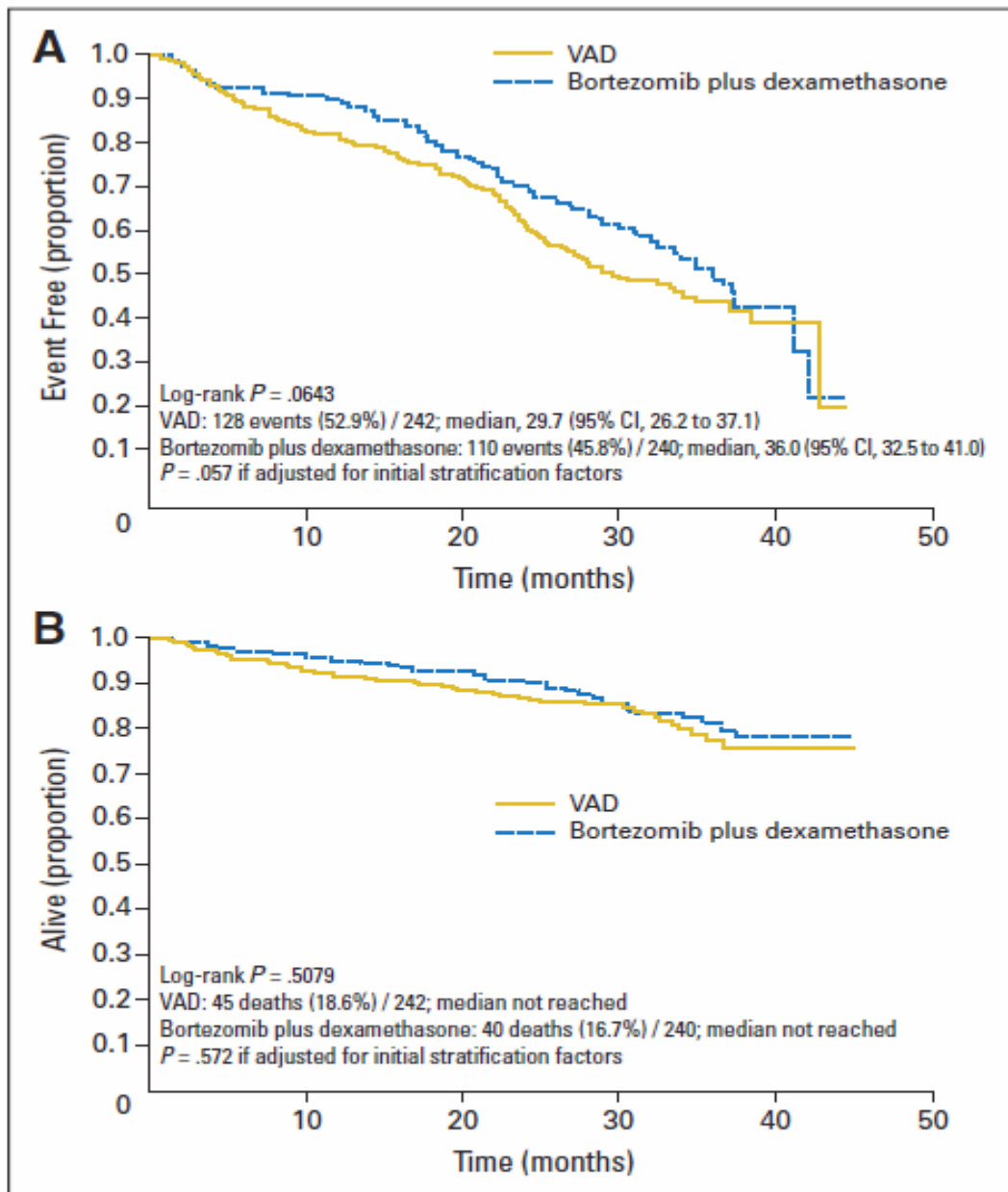


Fig 2. (A) Progression-free survival and (B) overall survival according to induction therapy received for all randomized patients. VAD, vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone.

A la població avaluada, amb inducció amb o sense consolidació amb DCEP la CR/nCR (14% vs 15%, $p=0,720$) i almenys VGPR (28,4% vs 32%; $p=0,371$), les taxes són similars als pacients que han rebut DCEP (A2+B2, $n=219$) o no (A1+B1, $n=222$). La taxa de VGPR va ser superior amb bortezomib+dexametasona amb no consolidació B1 comparat amb VAD + DCEP.

Post-transplantament van rebre tractament posterior 153 pacients de cada esquema VAD, bortezomib + dexametasona, 127 (83%) i 140 (91,5%) respectivament ($p=0,026$) van ser inclosos al protocol IFM 2005-02 i van rebre lenalidomida de consolidació abans de randomitzar a lenalidomida de manteniment o placebo. 4 pacients (2,9%) de cada grup van rebre lenalidomida de manteniment, i 15 pacients (10,2%) de la branca VAD i 8 pacients (5,3%) de la branca bortezomib + dexametasona van rebre talidomida de manteniment.

Validesa interna

- Disseny metodològic comparatiu i randomitzat vs esquema estàndard de tractament VAD (Branca A1), però amb un disseny complicat i confús amb dobles randomitzacions (administració si/no DCEP i randomització a lenalidomia en consolidació). Aquest disseny dificulta la interpretació de les dades i inutilitza les dades de SLP i SG
- La variable principal és % resposta (segons càlcul de tamany mostral CR/nCR en concret). En si és una variable surrogada. Però es defens en base als estudis que demostren que una millor resposta assolida amb el tractament d'inducció es correlaciona amb una resposta post-trasplantament major, una millor SLP i, en estudis amb prou seguiment, això s'acaba traduint en una SG més prolongada. D'aquesta manera, l'objectiu principal del tractament d'inducció en els pacients amb MM seria obtenir la millor resposta pre-trasplantament possible, amb la mínima toxicitat (Harrousseau et al 2009, Lahuerta et al 2008). Però en definitiva, és una evidència indirecte.
- Disseny obert no cec, fet que és metodològicament criticable quan la variable principal és resposta
- La consolidació amb DCEP post-inducció no presenta impacte significatiu amb taxes de resposta, es conclou que no està justificat la seva utilització.
- La SLP és més gran amb l'esquema bortezomib + dexametasona vs VAD, però l'estudi no es va dissenyar per la seva avaluació, com ja s'ha indicat.

Validesa externa

- L'elecció de la branca control VAD és adequada, però la introducció pre-trasplantament d'una consolidació amb DCEP no és estàndard de tractament.

Referència: Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. Br J Haematol 2005;129:776-83.

- **Disseny:** Fase II, no controlat, multicèntric i obert.
- **Número de pacients:** 32 pacients randomitzats (des de Juny 2002 fins a Juny 2004). Participació de 6 hospitals USA. TPH posterior segons criteri clínic. Data cut-off anàlisi intermitja: 16 novembre 2004. Edat promig 60 anys (45-84). 56% dels pacients amb diagnòstic de Durie-Salmon estadiatge IIIA i IIIB.
- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, simptomàtics amb malaltia mesurable (paraproteïna mesurable en sèrum de $>10\text{g/L}$ o orina ($0,2\text{g}/24\text{h}$). IK $\geq 50\%$, granulòcits $\geq 0.5 \times 10^9/\text{l}$, plaquetes $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ o $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$ si existeix infiltració de la medul·la òssia, hemoglobina $\geq 8\text{g/dL}$, aclariment de creatinina $> 20\text{mL/min}$, bilirubina total ≤ 2 vegades el valor normal i transaminases sèriques ≤ 3 vegades el valor per sobre la normalitat.
- **Criteris d'exclusió:** Pacients han rebut QT prèvia, està permès RT o corticoides previs, infeccions no controlades amb antibiòtics.
- **Branques de tractament:** n=32 pacients. 8 pacients auto-TPH
Bortezomib 6 cicles c/21d $1,3\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ IV d 1, 4, 8, 11; La resposta s'avalua després dels cicles 2, 4 i 6. Els pacients que no presenten RP després del cicle 2 o RC després del cicle 4 reben dexametasona 40mg vo el dia de bortezomib i el dia després. TPH segons criteri clínic.
- **Objectiu principal:** Taxa de resposta (RC+RP) al bortezomib en monoteràpia i en combinació amb dexametasona.
- **Objectius secundaris:** Resposta supervivència global, temps de resposta i duració de resposta. Paràmetres de seguretat.
- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de la resposta segons criteris EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).
- **Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

Resultats

Variable avaluada	Bortezomib (Cicle 2)	Bortezomib ± dexametasona (Total) p
Població avaluada (n, %)		
CR	1 (3)	2 (6)
nCR	3 (9)	6 (19)
PR	9 (28)	20 (63)
MR	11 (34)	2 (6)
SD	7 (22)	1 (3)
PD	1 (3)	1 (3)
Supervivència als 12 mesos	87%	
Temps resposta (CR+PR) mesos	2	

CR: Resposta completa, nCR: resposta casi completa, MR: resposta mínima, SD: estabilització, PD: progressió malaltia

Tots els pacients van rebre 2 cicles de bortezomib en monoteràpia. 22 pacients es va afegir dexametasona a l'esquema de tractament. 8 pacients es va realitzar auto-TPH. Recuperació ràpida i amb èxit en 6 pacients. Els pacients que no es varen realitzar transplantament va ser per edat avançada, PS, rebuig de transplantament pel pacient o administració d'altres teràpies.

Validesa interna

- Disseny no comparatiu, període de seguiment curt (5,5 mesos), número de pacients amb auto-TPH petit.
- Temps d'avaluació de la resposta molt curt, no s'avalua la duració de la resposta per la diferència en el temps en pacients amb auto-TPH i sense.
- Elecció de auto-TPH en funció del criteri clínic.
- Edat mitja 60 anys (45-84) sense determinar l'edat dels pacients en auto-TPH

Validesa externa

- Esquema de tractament amb dexametasona diferent de l'avaluat en aquest protocol.
- Al no determinar els criteris dels pacients que s'inclouen a auto-TPH, limita la població diana i no permet fer extrapolacions.

Referència: Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498-505.

- **Disseny:** Fase II, no controlat, multicèntric i obert.

- **Número de pacients:** 48 pacients randomitzats (des de abril 2004 fins a agost 2004). Edat promig 55 anys (38-71). Delecció cromosoma 13 (18/44, 41%).

- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, simptomàtics amb estadiatge II o III d'acord criteris Durie-Salomon o estadiatge I amb lesió osteolítica. (Paraproteïna mesurable en sèrum de (>10g/L) o orina (0,2g/24h). ≤ 75 anys, absència d'infecció.

- **Criteris d'exclusió:** Pacients han rebut QT prèvia, està permès RT, esperança de vida < 2 mesos, PS > 2, amiloïdosis, HIV +, malaltia psiquiàtrica, diabetis severa amb contraindicació de corticoides a altes dosis, neuropatia perifèrica grau ≥ 2, creatinina sèrica > 200mcmol/L, bilirubina, transaminases o g-glutamiltansferasa >3 vegades el valor normalitat, plaquetes < 30x10⁹/L i ANC < 1x10⁹/l els 14 dies abans de la inclusió.

- **Branques de tractament:**

Bortezomib + dexametasona: bortezomib 4 cicles c/21 d 1,3mg/m²/dia IV, d1, 4, 8, 11; dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 (cicle 1 i 2).

- **Objectiu principal:** RC als 4 cicles.

- **Objectius secundaris:** Taxa de resposta (RC + RP) resposta mínima, taxa d'estabilització de la malaltia i progressió, seguretat i impacte de bortezomib + dexametasona a la recollida ASCT.

- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de la resposta segons criteris IFM.

- **Tipus d'anàlisi:** Per intenció de tractament

Resultats

Resposta a la inducció¹

Variable avaluada	2 cicles (n=47)	3 cicles (n=45)	Al final del tractament (n=48)
Població avaluada (%)			
CR	3	5	10 (21%)
VGPR	1	5	5 (10%)
PR	28	20	17 (35%)
MR	8	7	4 (8%)
SD	6	6	6 (13%)
PD	1	2	5 (10%)
Mort	0	0	1 (2%)

Resposta després transplantament²

Població avaluada (n,%)	
RC	14/42 (33%)
VGPR	9/42 (21%)
PR	15/42 (36%)
MR	4/42 (10%)

CR: Resposta completa, VGPR: molt bona resposta parcial, PR: resposta parcial, nCR: resposta casi completa, MR: resposta mínima, SD: estabilització, PD: progressió malaltia

¹1 pacients que va presentar distres respiratori va rebre 2 cicles de VAD addicionals però va morir amb símptomes neurològics després del 2n cicle.

²42/48 pacients 88% fan transplantament, 4 no es va aconseguir mobilització i 2 pacients no es va realitzar auto-TPH per progressió. 40 pacients únicament van rebre bortezomib + dexametasona abans de auto-TPH.

Validesa interna

- Disseny no comparatiu, període de seguiment curt.

- L'avaluació de l'eficàcia s'ha realitzat en funció dels criteris IFM (electroforesis en orina i sang i avaluació de la medul·la òssia) criteris molt simples i controvertits.
- La delecció del cromosoma 13 i/o la presència d'altres anomalies citogenètiques associades a pitjor pronòstic no semblen impactar en la taxa de la resposta, però el número de pacients és molt petit per concloure i confirmar que no afecten en la resposta de bortezomib.
- La mobilització únicament es va realitzar amb G-CSF.

Validesa externa

- Pacients inclosos en l'estudi tenien edats 55 (38-71).

Referència: Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. J Clin Oncol 2007;25:4452-8.

- **Disseny:** Fase II, no controlat, multicèntric i obert.
- **Número de pacients:** 40 pacients (des de agost 2005 fins a març 2006. Edat promig 54 anys (40-65).) centres a Espanya.
- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, edat < 66 anys, ECOG<3, plaquetes < 50x10⁹/L, hemoglobina ≥8g/dL, ANC < 1x10⁹/l, calci sèric ≤ 14mg/dL, creatinina ≤ 2 mg/dL.
- **Branques de tractament:** 3 cicles alternats
Bortezomib: 1,3mg/m²/dia IV, d1, 4, 8, 11 c/21 dies (cicle 1,3,5)
Dexametasona 40mg/d d1-4, d9-12, 17-20 c/28d (cicles 2,4,6)
- **Objectiu principal:** Taxa resposta global i resposta cinètica (variació dp de cada cicle en sèrum i orina de proteïna M)
- **Objectius secundaris:** Seguretat, correcta recollida stem-cell i resposta després auto-TPH.
- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de la resposta segons criteris EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).
- **Tipus d'anàlisi:** Per intenció de tractament

Resultats

Resposta a la inducció

Variable avaluada	Bortezomib/dexametasona n= 40 pacients
(%)	
CR	12,5
VGPR	10
PR	42,5
MR	17,5
SD	7,5
PD	7,5

Resposta després transplantament

(%)	
Taxa de RC	33
TR (RC+VGPR)	55
TR (RC+VGPR+RP)	88

CR: Resposta completa, VGPR: molt bona resposta parcial, PR: resposta parcial, nCR: resposta casi completa, MR: resposta mínima, SD: estabilització, PD: progressió malaltia

37 pacients sotmesos a transplantament.

Validesa interna

- Disseny no comparatiu, amb alternança de règim per disminuir la toxicitat i augmentar l'interval d'administració del mateix agent. Període de seguiment curt.
- Heterogeneïtat de la resposta dels pacients als dos agents. La majoria responen els dos agents, però 10 pacients únicament responen a dexametasona i 3 pacients a només bortezomib.
- La delecció del cromosoma 13 i/o la presència d'altres anomalies citogenètiques associades a pitjor pronòstic no semblen impactar en la taxa de la resposta, però el número de pacients és molt petit per concloure i confirmar que no afecten en la resposta de bortezomib.

Validesa interna

- Esquema de tractament que difereix en el que estem avaluant.

L'estudi Avet-Loiseau H et al. analitza prospectivament una sèrie de pacients (n=507 pacients, edat < 65 anys) amb MM i anomalies cromosòmiques t(4;14) i del(17p), que van ser recentment diagnosticats i tractats amb la teràpia d'inducció de quatre cicles de bortezomib-dexametasona abans d'altres dosis de melfalà. Es va trobar que tant t(4,14) i del(17p) segueixen

sent els paràmetres de pronòstic, fins i tot en el context del tractament amb bortezomib. No obstant això, és important assenyalar que el bortezomib millora significativament el pronòstic (en termes tant de supervivència lliure d'event i la supervivència global) dels pacients amb t(4;14), en comparació amb els pacients tractats amb la teràpia d'inducció vincristina, doxorubicina i amb dexametasona (VAD) (n=512 pacients). Per contra, no es va observar una millora del(17p) dels pacients.

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Referència: Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:2171-7.

- **Disseny:** Fase III, doble cec, randomitzat (1:1), multicèntric.
- **Número de pacients:** 470 pacients randomitzats. Edat promig 64 (31-86 anys)
- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, simptomàtics amb paraproteïna mesurable en sèrum de (>10g/L) o orina (0,2g/24h). ECOG PS≤ 2, esperança de vida ≥ 2 mesos, adequada funció renal, hematològica i hepàtica.
- **Criteris d'exclusió:** Neuropatia perifèrica >2, infecció activa, trombosis, ECOG 3 o 4.
- **Branques de tractament:**
 - A. Talidomida/dexametasona
 - B. Placebo/Dexametasona
- Talidomida 50mg/dia, escalant a 100mg/dia d15 i a 200mg d1 cicle 2, dexametasona 40mg s'administra vo d1-4, d9-12, d17-20 (cicle 1-4), d1-4 (cicle 5).
- Cicles c/28 dies fins a progressió o toxicitat.
- **Objectiu principal:** Temps a la progressió
- **Objectius secundaris:** Supervivència lliure de progressió
- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de la resposta segons criteris EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).
- **Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar (ITT).
- **Seguiment** 18 mesos

Resultats

Variable avaluada	Talidomida + Dexametasona (n=235)	Placebo + dexametasona (n=235)	p
Resposta pre-TPH			
Població avaluada (%)			
Resposta global (RC+PR)	63	46	< 0.001
CR	7,7	2,6	
PR	55,3	43,4	
CR + VGPR	43,8	15,8	<0.001
Altres variables			
Temps a la progressió (mesos)	22,6	6,5	<0.001
Supervivència lliure de progressió (mesos)	14,9	6,5	<0.001

En aquest estudi no s'avalua la supervivència global, degut al diferent número de pacients que fan auto-TPH en les dos branques de tractament.

				235	235				
Rajkumar et al. JCO 2008	- Fase III, doble cec, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	470	- Exptal: Thal/Dexa. - Ctril: Dexa. Ambdues branques fins a progressió o toxicitat.	Objectiu ppal:				Med seguiment: 18m. Anàlisi per ITT.	
				TR (RP+RC) pre-TPH:	63%	46%	17%		<0,001
				Taxa de RC pre-TPH:	7,7%	2,6%	5,1%		0,02
				TR (≥VGPR) pre-TPH:	43,8%	15,8%	28%		<0,001
				Objectiu 2is:					
				ITP (med, m):	22,6	6,5	16,1		<0,001
Macro et al. Blood 2006	- AC aleatoritzat, controlat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	204	- Exptal: Thal/Dexa x 4 mesos. - Ctril: VAD x 4 mesos. TPH posterior.	Objectiu ppal:				Anàlisi per ITT. Grups equilibrats.	
				TR (≥VGPR) pre-mobilització:	24,7%	7,3%	17,4%		0,0027
				TR (≥VGPR) 6m post-TPH:	44,4%	41,7%	2,7%		0,87
				Objectiu 2is:					
				Trombosi venosa o embolisme pulmonar:	22,8%	7,5%	15,3%		0,004
				Neuropatia perifèrica:	17,4%	12,9%	4,5%		0,42
Cavo et al. Blood 2008	- Fase III, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	399	- Exptal: Borte/Thal/dexa (VTD) x 3 cicles. - Ctril: Thal/Dexa x 3 cicles. Doble auto-TPH posterior.	Objectiu ppal:				Anàlisi per ITT.	
				TR (RP+RC) pre-1r TPH:	92%	78,5%	13,5%		<0,001
				Taxa de RC pre-1r TPH:	21%	6%	15%		<0,001
				TR (≥VGPR) pre-1r TPH:	61%	30%	31%		<0,001
				Objectiu 2is:					
				SLP a 2a:	90%	80%	10%		0,009
Rosinol et al. Blood 2008	- Fase III, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	173	- Br1: Borte/Thal/ dexa (VTD) x 6 cicles. - Br2: VBMC/VPAD x 4 → Borte x 2 cicles. - Ctril: Thal/Dexa x 6 cicles. Auto-TPH posterior.	Objectiu ppal:				Anàlisi per ITT. *Només 72 pacients avaluables per resposta post-TPH.	
				TR (RP+RC) pre-TPH:	77%	70%	62%		NS
				Taxa de RC pre-TPH:	31%	22%	6%		<0,001
				Objectiu 2is:					
				Taxa de RC post-TPH*:	50%	39%	26%		NS
				EA gr 3-4:	54%	50%	38%		0,009
Sonneveld et al. Blood 2008 HOVON-65/ GMMG-HD4	- Fase III, obert, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	150	- Exptal: Borte/doxorubicina/Dexa (PAD) x 3. - Ctril: VAD x 3 cicles. Auto-TPH posterior, seguit de manteniment x 2a.	75	75				
								Dades de l'anàlisi preliminar post-inducció. Total pts reclutats: 833.	

5.4 Avaluació de fonts secundàries

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

En la **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2011** sobre **Multiple Myeloma**, la combinació bortezomib/dexametasona apareix recomanada amb **Categoria 1** com a tractament d'inducció en pacients candidats a TMO, segons el següent esquema resum:

QT Inducció en pacients candidats a TMO:

- Bortezomib/Dexametasona (Categoria 1)
- Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona
- Bortezomib/Doxorubicina/Dexametasona (Categoria 1)
- Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona (Categoria 2B)
- Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (Categoria 1)
- Dexametasona (Categoria 2B)
- Lenalidomida/Dexametasona (Categoria 1)
- Adriamicina Liposomal/Vincristina/Dexametasona (Categoria 2B)
- Talidomida/Dexametasona (Categoria 2B)

Aquesta classificació per part de NCCN és criticable ja que s'indica categories 1 a protocols sense ser fase III ni de potència equiparable.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

La recomanació existent en el NICE en relació a **Bortezomib** en MM fa referència a **MM recaigut** i Bortezomib en monoteràpia. Última revisió: **Octubre-2007**. Pendent d'actualització en Octubre-2010.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Referència: Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2010 ; 28: 1-10

Paràmetre de seguretat

Variable avaluada	VAD (A1+A2) n=239	Bortezomib + dexametasona (B1+B2) n=239	p
Seguretat inducció			
RAM grau ≥ 3	219 (91,6)	231 (96,7)	
RAM grau ≥ 4	110 (46)	112 (46,9)	
Morts deguts a toxicitats	7 (2,9)	0 (0)	< 0.05
Hematològiques			
Anèmia grau 3-4	21 (8,8)	10 (4,2)	< 0.05
Neutropènia grau 3-4	24 (10)	12 (5)	< 0.05
Infecció grau 3-4	29 (12,1)	21 (8,8)	
Trombosis grau 3-4	13 (5,4)	4 (1,7)	< 0.05
No hematològiques			
Fatiga grau 1-4	50 (20,9)	68 (28,5)	
Síntomes GI	75 (31,4)	64 (26,8)	
Neuropatia perifèrica	67 (28)	109 (45,6)	< 0.05

Les toxicitats de grau 3 i 4 amb més incidència són anèmia, neutropènia i trombosi en la branca de VAD. 7 pacients van morir relacionat amb la toxicitat (2,9%) en l'esquema VAD vs 0 en l'esquema bortezomib + dexametasona (p=0.02).

Pel que fa a la neuropatia perifèrica durant la inducció, consolidació i primer transplantament està descrit en 77 pacients (32,2%) i 126 (52,7%) dels pacients amb VAD vs bortezomib + dexametasona respectivament, grau 2 (10,5% vs 20,5%; p= 0.003), grau 3 i 4 (2,5% vs 9,2%, p= 0,002), La neuropatia perifèrica en el grup bortezomib + dexametasona és més alta, però taxes són molt similars a les descrites en altres estudis de bortezomib en monoteràpia o en combinació amb dexametasona.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament

De cara al càlcul econòmic del règim avaluat Bortezomib + Dexametasona vs altres alternatives utilitzades en el tractament del MM en 1^a línia en pacients candidats a TMO, s'han tingut en compte els esquemes utilitzats en els assajos clínics de Bortezomib + Dexametasona, a més de les alternatives que a la pràctica assistencial s'estan utilitzant (VAD, VMCP/VBAD).

Els càlculs s'han realitzat per a un pacient de 65kg i un superfície corporal d'1,7m². S'han tingut en compte els costos de tots els fàrmacs que formen part de l'esquema avaluat en cada cas.

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars

Nom	VAD	VBCMP/VBAD	Talidomida + dexametasona	Bortezomib + dexametasona
Preu Unitari (PVL+IVA)	Farmiblastina® vials 50 mg: 182,805€ Vincristina® vials 2mg: 5,918€ Dexametasona comp 40 mg: F. Magistral	Farmiblastina® vials 50 mg: 182,805€ BCNU® vials 100 mg: 64,178€ Vincristina® vials 2mg: 5,918€ Genoxal® vial 1 g: 3,578€ Melfalà® comp 2 mg: 3,390€ Prednisona comp 50, 10 i 5 mg: 0,03863 Dexametasona comp 40 mg	Thalidomide® 50mg càp: 11,6 €	Velcade® 3,5mg vial liof: 1077,575 € (307,88 €/mg)
Posologia	Adm 9mg/m ² /dia IV dies 1-4 Vnc 0,4mg/dia IV dies 1-4 Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies	Alternància VBCMP i VBAD Interval d'alternància de cada 5 setmanes Protocolo PETHEMA	Tal: 200mg/dia OR Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies	Bortezomib + dexametasona: bortezomib 1,3mg/m ² /dia IV, Dies 1, 4, 8, 11; dexametasona 40mg vo d1-4 (tots cicles) d9-12 (cicle 1 i 2) 4 cicles c/21d

Cost Tractament Complet/Cicle Cicles 1-4	1 Cicle: V: 1,184 € A: 55,94€ D (F. Magistral) Cicles 1-4: 228,5 €	1cicle: VBCMP V: 5,77€ C: 20,86€ C: 2,33€ M: 27,54€ P: 0,502€ VBAD V: 2,65€ C: 32,73€ A: 248,61€ 4 Cicles 680€	1 Cicle: T: 1299,2 € D (F. Magistral) Cicles 1-4: 5196 €	1 Cicle: B: 2721,66 € D (F. Magistral) Cicles 1-4: 10886,64 €
Cost incremental diferencial (€)	XXXXX (estàndard)	451,5€	4.967,5€	10.658€-----

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Realitzat només amb els costos directes de medicament

Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2010 ; 28: 1-1

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de ORR	NNT	Cost Incremental diferencia	CEI (cost per un malalt més amb resposta objectiva)
ORR (%)	15,7%	6,4	10.658€	68.211€

7.3-Estimació del número de pacients any candidats al tractament a l'hospital, cost estimat anual.

7.3.1. Estimació ICO

Total pacients/any tres centre ICO: estimació 40-50 pacients/any.

Cost estimat anual (CI vs VAD): 10.658€ x 40-50 pacients/any= 426.326-532.900€/any

7.3.2. Estimació xarxa ICO

Degut a que és un tractament d'inducció inicial en pacients candidats a auto-TPH, no es considera un tractament a realitzar en la xarxa territorial.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Fitxa técnica de Velcade®
2. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net.
3. ICOPraxis per al tractament mèdic i amb irradiació del Mieloma Múltiple. Esborrany 2010.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
5. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010. [Epub ahead of print].
6. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:776-83.
7. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498-505.
8. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007;25:4452-8.
9. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Induction Improves. Outcome of Patients With t(4;14) Myeloma but Not Outcome of Patients With del(17p) *J Clin Oncol*. 2010. [Epub ahead of print].
10. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:2171-7.
11. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) Compared to VAD as a Pre-Transplant Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): A Randomized Trial. *Blood* 2006; 108: abstr 57.
12. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior Complete Response Rate and Progression-Free Survival after Autologous Transplantation with up-Front Velcade-Thalidomide- Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2008; 112: abstr 158.
13. Rosiñol L, Cibeira MT, Martínez J, et al. Thalidomide/Dexamethasone (TD) Vs. Bortezomib(Velcade®)/Thalidomide/Dexamethasone (VTD) Vs. VBMCP/VBAD/Velcade® As Induction Regimens Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Younger Patients with Multiple Myeloma (MM): First Results of a Prospective Phase III PETHEMA/Gem Trial. *Blood* 2008; 112: abstr 654.
14. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114; 3139-3146.
15. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. 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. *J Clin Oncol* 2008;26:5775-82

Annex 1

Taula 1. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions	
					Pàrarametres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
Bortezomib/Dexametasona											
¡Error! No se encuen tra el origen de la referencia.	Jagannath et al. Br J Haematol 2005	- Fase II, obert, no controlat. - Pacients amb MM no tractats prèviament.	32	- Borte 1,3mg/m ² dies 1,4,8,11 c/3 set x 6 cicles + Dexa en pts que no assoleixen RP al 2n cicle o RC al 4t. TPH posterior segons criteri clínic.		32					Med seguiment curta: 5,5m Dexa s'afegeix a 22 pts. 6 pts finalment sotmesos a TPH.
					Objectiu ppal:						
					TR (RP+RC):	88%					
					Taxa de RC:	6%					
					Objectius 2is:						
					SG als 12m:	87%					
					Temps fins resposta (med):	2m (3 cicles)	(fins RP+RC)				
EA gr 3:	Neuropatia sensitiva: 16%										
	Infeccions: 10%										
¡Error! No se encuen tra el origen de la referencia.	Harousseau et al. Haematologica 2006	- Fase II, obert, no controlat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	48	- Borte 1,3mg/m ² dies 1,4,8,11 c/3 set x 4 cicles + Dexa 40mg dies 1-4 i 9-12 x 2 cicles/dies 1-4 x 3r i 4t cicle. TPH posterior.		48					No dades de seguiment. 82% dels pts reben els 4 cicles de ttx. 88% dels pts sotmesos a TPH.
					Objectiu ppal:						
					Taxa de RC pre-TPH:	21%					
					Objectius 2is:						
					TR (RC+VGRP+RP) pre-TPH:	66%					
					Taxa de RC post-TPH:	33%					
					TR (RC+VGRP) post-TPH:	48% (anàlisi ITT)					
EA gr 3:	Neuropatia perifèrica: 6%										
	Neutropènia: 13%										
¡Error! No	Rosinol et al. J Clin Oncol 2007	- Fase II, obert, no controlat.	40	- Borte 1,3mg/m ² dies 1,4,8,11 dels cicles 1,3 i 5 (cicles de 21d),		40					Anàlisi per ITT. 37 pts sotmesos a TPH.
					Objectiu ppal:						
					TR (RC+VGRP+RP) pre-TPH:	65%					

Taula 1. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions				
					Pàrarametres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)			
se encuen tra el origen de la referencia.		- Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.		altern amb Dexa 40mg dies 1-4, 9-12 i 17-20 dels cicles 2,4 i 6 (cicles de 28d). TPH posterior.	Taxa de RC pre-TPH:	12,5%								
					Objectius 2is:									
					Taxa de RC post-TPH:	33%								
					TR (RC+VGRP) post-TPH:	55%								
					TR (RC+VGRP+RP) post-TPH:	88%								
EA gr 3:	Infeccions bacterianes: 10% Neutropènia: 15%													
¡Error! No se encuen tra el origen de la referencia.	Harousseau et al. J Clin Oncol 2008 IFM 2005/01	- Fase III, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	482	- Exptal: Borte/Dexa x 4 cicles ± 2 cicles DCEP. - Ctrl: VAD x 4 cicles ± 2 cicles DCEP.		240	242				Anàlisi per ITT			
					Objectiu ppal:									
					Taxa de RC+nRC pre-TPH:	21,3%	8,3%	13%	0,0023					
					Taxa de RC+nRC post-TPH:	35%	23,6%	11,4%	0,0056					
					Objectiu 2is:									
					TR (RC+VGPR) pre-TPH:	46,7%	18,6%	28,1%	<0,0001					
					TR (RC+VGRP) post-TPH:	61,7%	41,7%	20%	<0,0001					
¡Error! No se encuen	Harousseau et al. Blood 2009 IFM 2005/01					240	242				Med seguiment: 32,2m.			
					Objectiu:									
					Taxa de RC+nRC pre-TPH:	15%	6%	7%	<0,05					
					TR (RC+VGPR) pre-TPH:	37%	15%	22%	<0,05					
					SLP a 2 a:	69%	60%	9%	0,0115					
SLP (m):	36	29,7	6,3	0,0643										

Taula 1. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions	
					Pàrametres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
tra el origen de la referència.					La SLP és significativament superior en els pts que assoleixen \geq VGPR post-inducció que si $<$ VGPR (agrupant pts exptal i ctrl: 41,1m vs 29m de med, $p < 0,001$) \rightarrow Sembla que el principal factor pronòstic és assolir \geq VGPR post-inducció.						
Altres combinacions											
¡Error! No se encuen tra el origen de la referència.	Rajkumar et al. JCO 2008	- Fase III, doble cec, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	470	- Exptal: Thal/Dexa. - Ctrl: Dexa. Ambdues branques fins a progressió o toxicitat.		235	235				Med seguiment: 18m. Anàlisi per ITT.
					Objectiu ppal:						
					TR (RP+RC) pre-TPH:	63%	46%	17%	$<0,001$		
					Taxa de RC pre-TPH:	7,7%	2,6%	5,1%	0,02		
					TR (\geq VGPR) pre-TPH:	43,8%	15,8%	28%	$<0,001$		
					Objectiu 2is:						
TTP (med, m):	22,6	6,5	16,1	$<0,001$							
EA gr 3-4:	79,5%	64,2%	15,3%	$<0,001$							
¡Error! No se encuen tra el orig	Macro et al. Blood 2006	- AC aleatoritzat, controlat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	204	- Exptal: Thal/Dexa x 4 mesos. - Ctrl: VAD x 4 mesos. TPH posterior.		100	104				Anàlisi per ITT. Grups equilibrats.
					Objectiu ppal:						
					TR (\geq VGPR) pre-mobilització:	24,7%	7,3%	17,4%	0,0027		
					TR (\geq VGPR) 6m post-TPH:	44,4%	41,7%	2,7%	0,87		
					Objectiu 2is:						
					Trombosi venosa o embolisme pulmonar:	22,8%	7,5%	15,3%	0,004		
Neuropatia perifèrica:	17,4%	12,9%	4,5%	0,42							

Taula 1. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions	
					Pàrametres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
en de la referència.											
¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.	Cavo et al. Blood 2008	- Fase III, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	399	- Exptal: Borte/Thal/dexa (VTD) x 3 cicles. - Ctrl: Thal/Dexa x 3 cicles. Doble auto-TPH posterior.		199	200				Anàlisi per ITT.
					Objectiu ppal:						
					TR (RP+RC) pre-1r TPH:	92%	78,5%	13,5%	<0,001		
					Taxa de RC pre-1r TPH:	21%	6%	15%	<0,001		
					TR (≥VGPR) pre-1r TPH:	61%	30%	31%	<0,001		
					Objectiu 2is:						
SLP a 2a:	90%	80%	10%	0,009							
Neuropatia perif grau 3-4:	9%	2,5%	6,5%	0,005							
¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.	Rosiñol et al. Blood 2008	- Fase III, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	173	- Br1: Borte/Thal/dexa (VTD) x 6 cicles. - Br2: VBMCP/VBAD x 4 → Borte x 2 cicles. - Ctrl: Thal/Dexa x 6 cicles. Auto-TPH posterior.		Br1:54	Br2:58	Ctrl:61			Anàlisi per ITT. *Només 72 pacients avaluables per resposta post-TPH.
					Objectiu ppal:						
					TR (RP+RC) pre-TPH:	77%	70%	62%	NS		
					Taxa de RC pre-TPH:	31%	22%	6%	<0,001		
					Objectiu 2is:						
					Taxa de RC post-TPH*:	50%	39%	26%	NS		
EA gr 3-4:	54%	50%	38%	0,009							

Taula 1. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions	
					Pàrametres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
ren cia.											
¡Error! No se encuen tra el origen de la referen cia.	Sonneveld et al. Blood 2008 HOVON-65/ GMMG-HD4	- Fase III, obert, aleatoritzat. - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH.	150	- Exptal: Borte/ doxorubicina/Dexa (PAD) x 3. - Ctrl: VAD x 3 cicles. Auto-TPH posterior, seguit de manteniment x 2a.		75	75				Dades de l'anàlisi preliminar post- inducció. Total pts reclutats: 833.
					Objectiu ppal:						
					TR (RP+RC) pre-TPH:	80%	64%	16%	0,03		
					Taxa de RC pre-TPH:	5%	0%	5%	0,06		
					41%	17%	24%	0,001			

Exptal: experimental; Ctrl: control; MM: mieloma múltiple; Borte: bortezomib; Dexa: dexametasona; Thal: talidomida; VAD: vincristina/doxorubicina/dexa; VBCMP: vincristina/ carmustina/ ciclofosfamida/ melfalà/ prednisona; VBAD: vincristina/ carmustina/ doxorubicina/ dexametasona; DCEP: dexa/ciclofosfamida/etopòsid/plati; TPH: trasplantament de progenitors hemopoètics; pts: pacients; med: mediana; gr: grau; ttx: tractament; TR: taxa de resposta; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; nRC: gairebé RC; VGRP: molt bona RP; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TTP: temps a la progressió; NS: no significatiu; EA: efectes adversos; ITT: intenció de tractament; set: setmana; m: mesos; d: dia.