

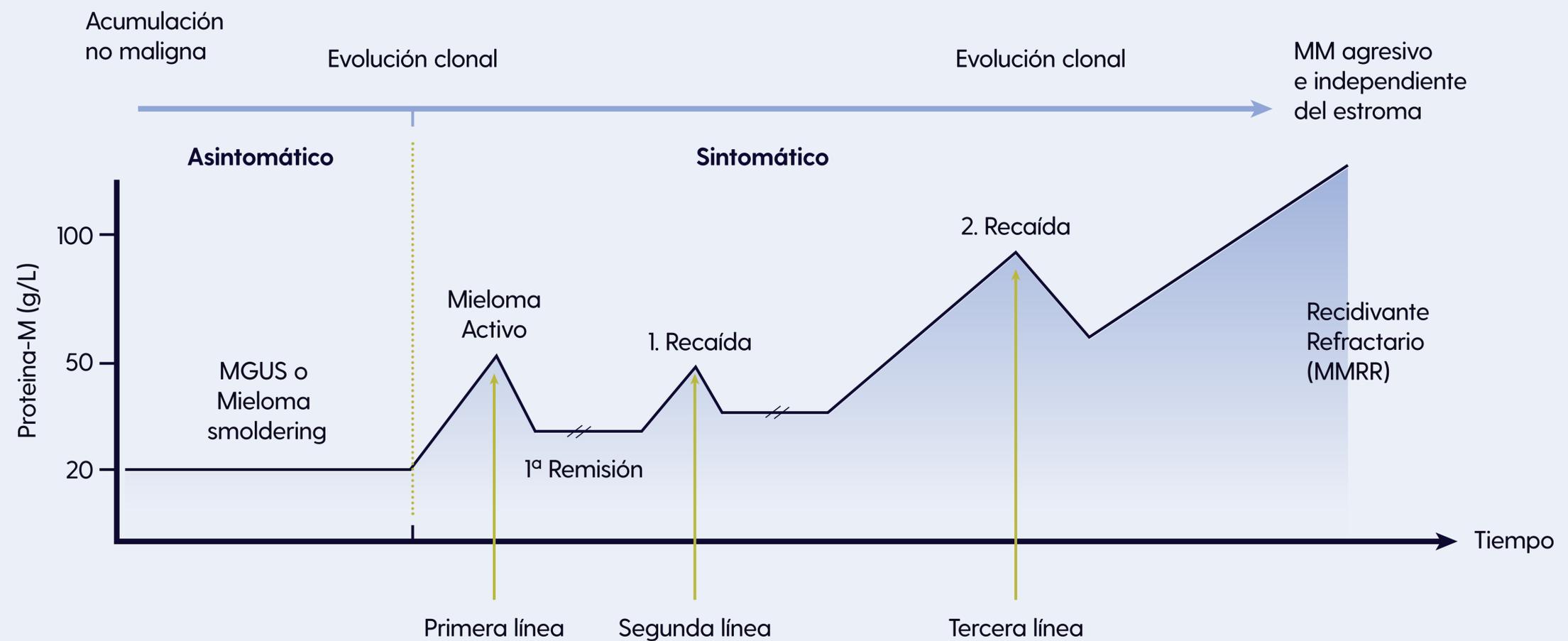
ESTA ES LA CARA MÁS POSITIVA DE UNA RESPUESTA NEGATIVA

EMR-, nuevo *endpoint* en MMRR



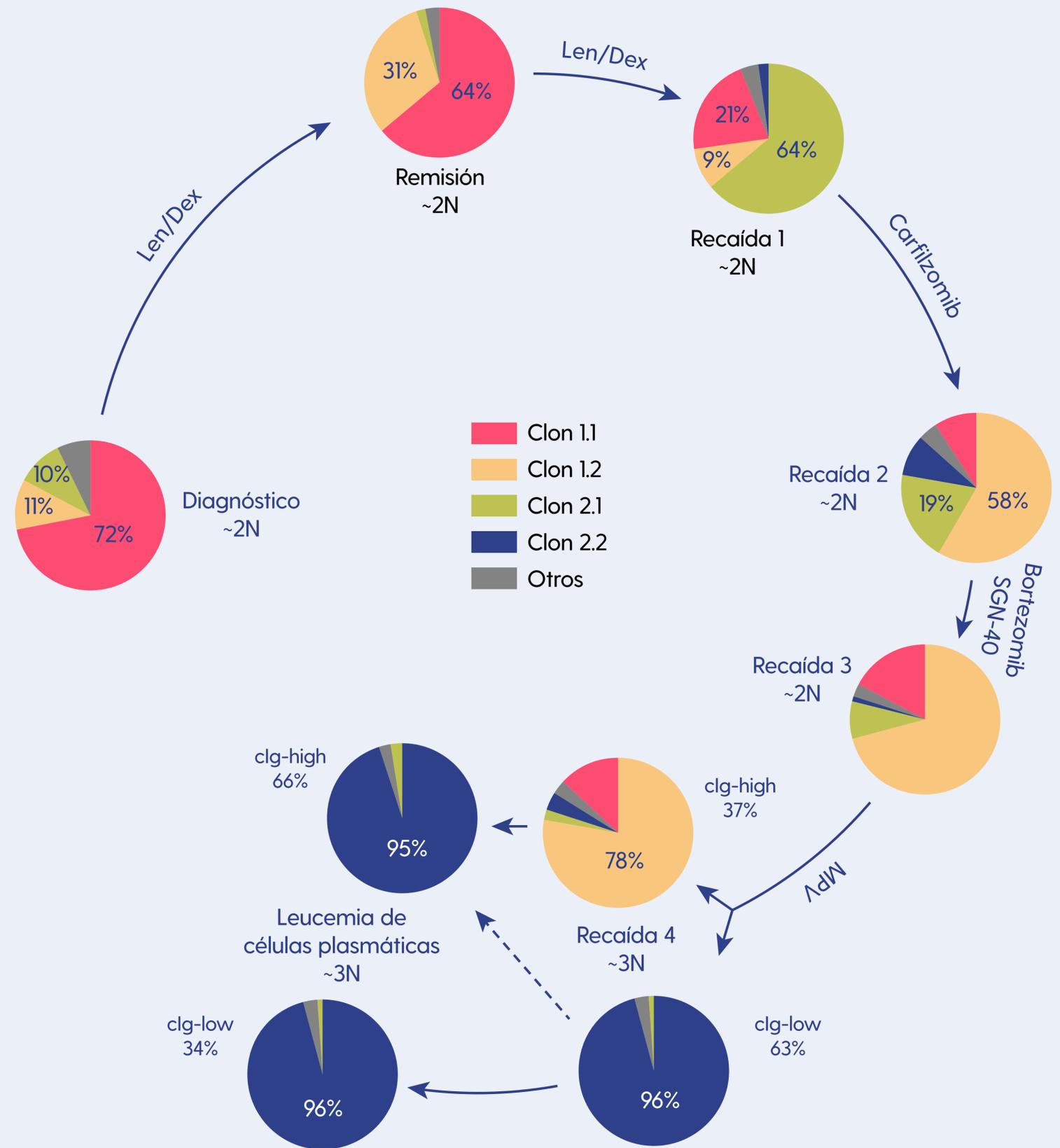
LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES TERMINAN SUFRIENDO RECAÍDAS Y NECESITANDO UN NUEVO TRATAMIENTO¹

Evolución del mieloma múltiple y aparición de recaídas¹



YA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO SUELEN EXISTIR MÚLTIPLES CLONES GENÉTICAMENTE DISTINTOS Y SU PRESENCIA RELATIVA VARÍA A LO LARGO DE LA ENFERMEDAD ²

Dinámica clonal en un paciente con MM de alto riesgo²



clg-high: clones con altos niveles de inmunoglobulina citoplasmática
clg-low: clones con bajos niveles de inmunoglobulina citoplasmática
Dex: dexametasona
Len: lenalidomida
MPV: melfalán, prednisona y bortezomib

SON NECESARIOS NUEVOS MARCADORES PRONÓSTICOS PARA EL ABORDAJE DEL MIELOMA MÚLTIPLE ³



Los ensayos clínicos en MM utilizan el criterio de valoración tradicional de SLP, el cual puede requerir al menos 5 años para recopilar datos maduros.⁴



Es necesario un nuevo criterio de valoración que sea capaz de predecir el beneficio clínico y pueda acelerar la evaluación de los tratamientos.⁴

NO TODOS LOS PACIENTES CON MM QUE ALCANZAN UNA RESPUESTA COMPLETA TIENEN EL MISMO PRONÓSTICO. ESTO SE DEBE, EN PARTE, A LA PRESENCIA DE EMR⁵

La EMR- ha sido incorporada en los criterios de respuesta del IMWG.⁵

Carga de la enfermedad⁵

Número de células de mieloma

Nuevo diagnóstico

1×10^{10}

(9)

Respuesta completa (RC)

1×10^7

Respuesta completa estricta (RCe)

1×10^6

Enfermedad mínima residual (EMR-)

1×10^5

Enfermedad mínima residual indetectable

1×10^1

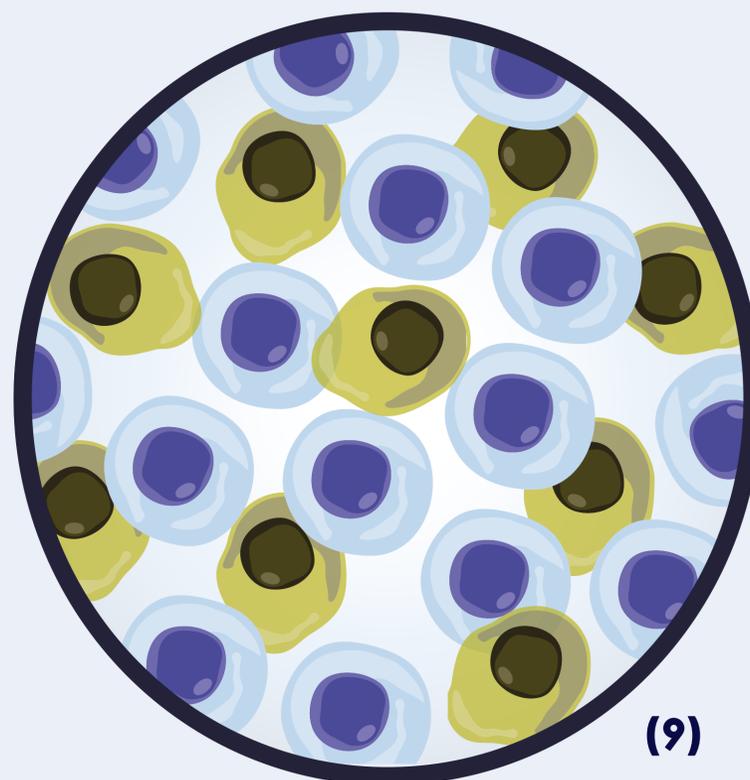
LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) ES LA PRESENCIA DE CÉLULAS DE MIELOMA QUE PERMANECEN EN CIFRAS RESIDUALES TRAS EL TRATAMIENTO ⁶



Célula normal



Célula maligna



Respuesta parcial 1×10^{-9}



PROFUNDIDAD DE LA RESPUESTA



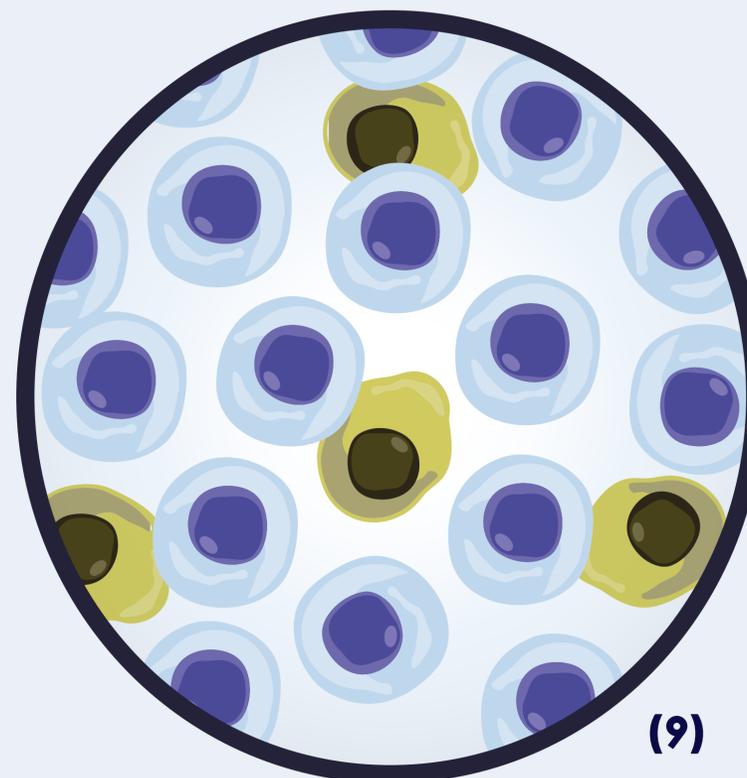
LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) ES LA PRESENCIA DE CÉLULAS DE MIELOMA QUE PERMANECEN EN CIFRAS RESIDUALES TRAS EL TRATAMIENTO ⁶



Célula normal



Célula maligna



Respuesta completa 1×10^{-7}



PROFUNDIDAD DE LA RESPUESTA



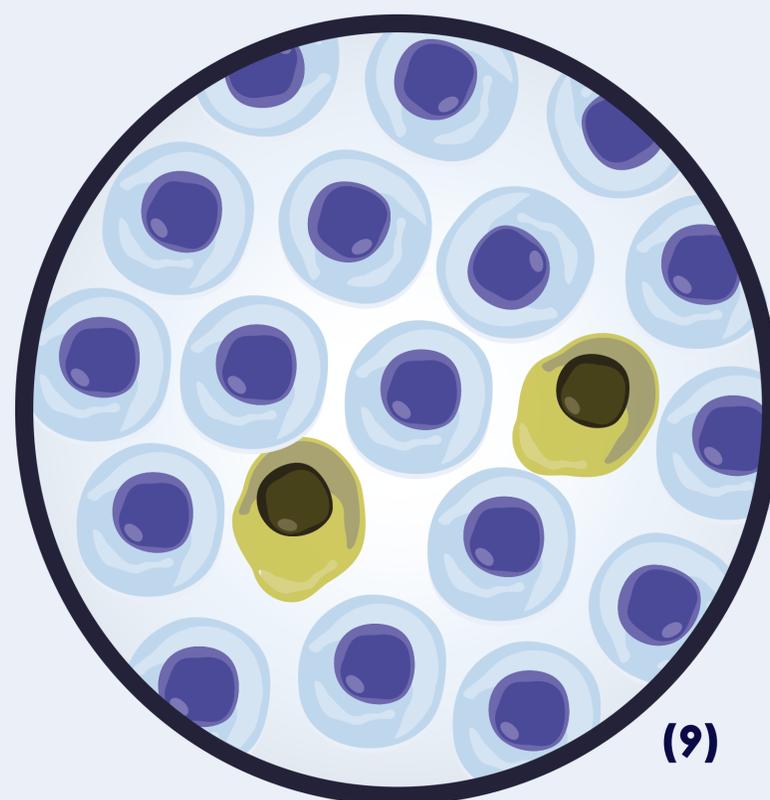
LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) ES LA PRESENCIA DE CÉLULAS DE MIELOMA QUE PERMANECEN EN CIFRAS RESIDUALES TRAS EL TRATAMIENTO ⁶



Célula normal



Célula maligna



Respuesta
EMR 1×10^{-5}



PROFUNDIDAD
DE LA RESPUESTA



LA EMR- TIENE UN GRAN PODER PRONÓSTICO⁷

MENOR NÚMERO DE CÉLULAS TUMORALES

Una **reducción significativa del número de células tumorales** es esencial para el control y posterior **cura** de las enfermedades hematológicas.⁸

RESPUESTA MÁS PROFUNDA

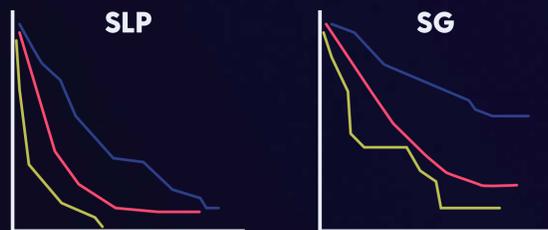
Un **menor número de células tumorales** significa una **mayor profundidad** de la respuesta.⁹

MÁS TIEMPO HASTA PROGRESIÓN

La **profundidad de la respuesta (EMR-)** está claramente relacionada con los **resultados a largo plazo**¹⁰, como p.ej., un **mayor tiempo hasta la progresión**.⁸

LA **EMR-** COMO **ENDPOINT** EN MMRR

La **EMR-** predice mejor la evolución del MM que **SLP** y **SG**.¹¹



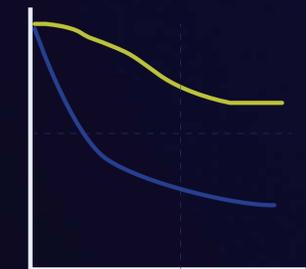
La **EMR-** es un **factor pronóstico más potente** que la **RC** (para predecir SLP y SG).⁸



La **EMR-** es un **criterio clínicamente relevante**, incluso en **pacientes de alto riesgo**.⁵



Una **EMR-** se asocia con una **mejora significativa en los resultados de supervivencia**, incluso en **recaída**.⁷



LOS PACIENTES QUE ALCANZAN UNA **EMR-** MUESTRAN UNA **SLP** Y UNA **SG** MAYORES QUE LOS PACIENTES CON **EMR+⁷**

SLP y SG según el status de EMR (MM de nuevo diagnóstico)

SLP [Munshi 2020]
(metaanálisis de 44 estudios y 8.098 pacientes)

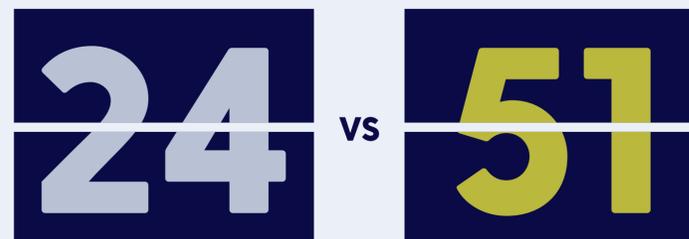
NSCT: SLP 36 MESES $P < 0,001$



EMR+

EMR-

SCT: SLP 60 MESES $P < 0,001$

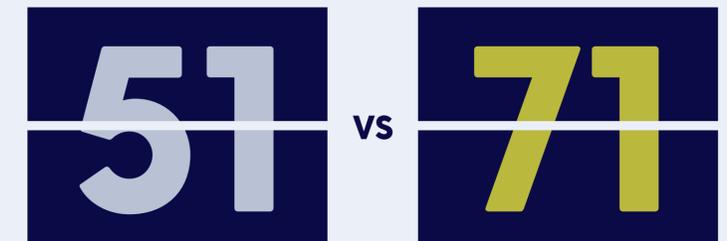


EMR+

EMR-

SG [Munshi 2020]
(metaanálisis de 23 estudios y 4.297 pacientes)

CANDIDATOS A TRASPLANTE: TASA DE SG ALCANZADA A LOS 60 MESES $P < 0,001$



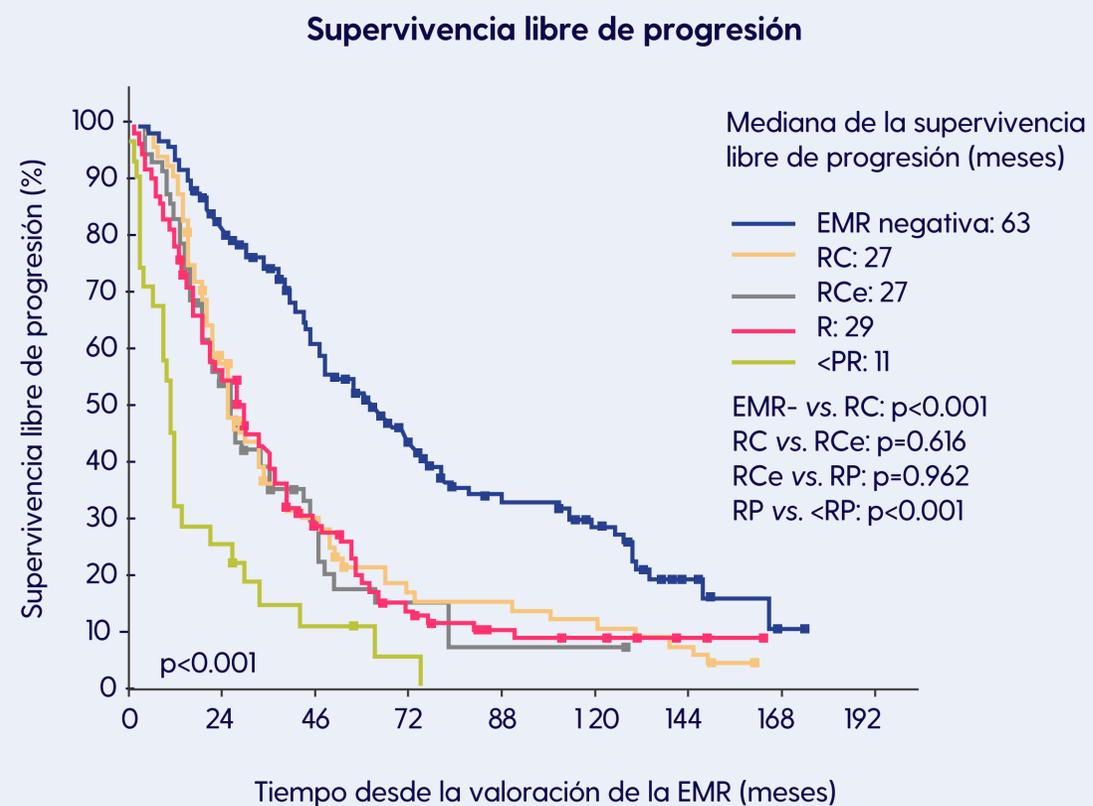
EMR+

EMR-

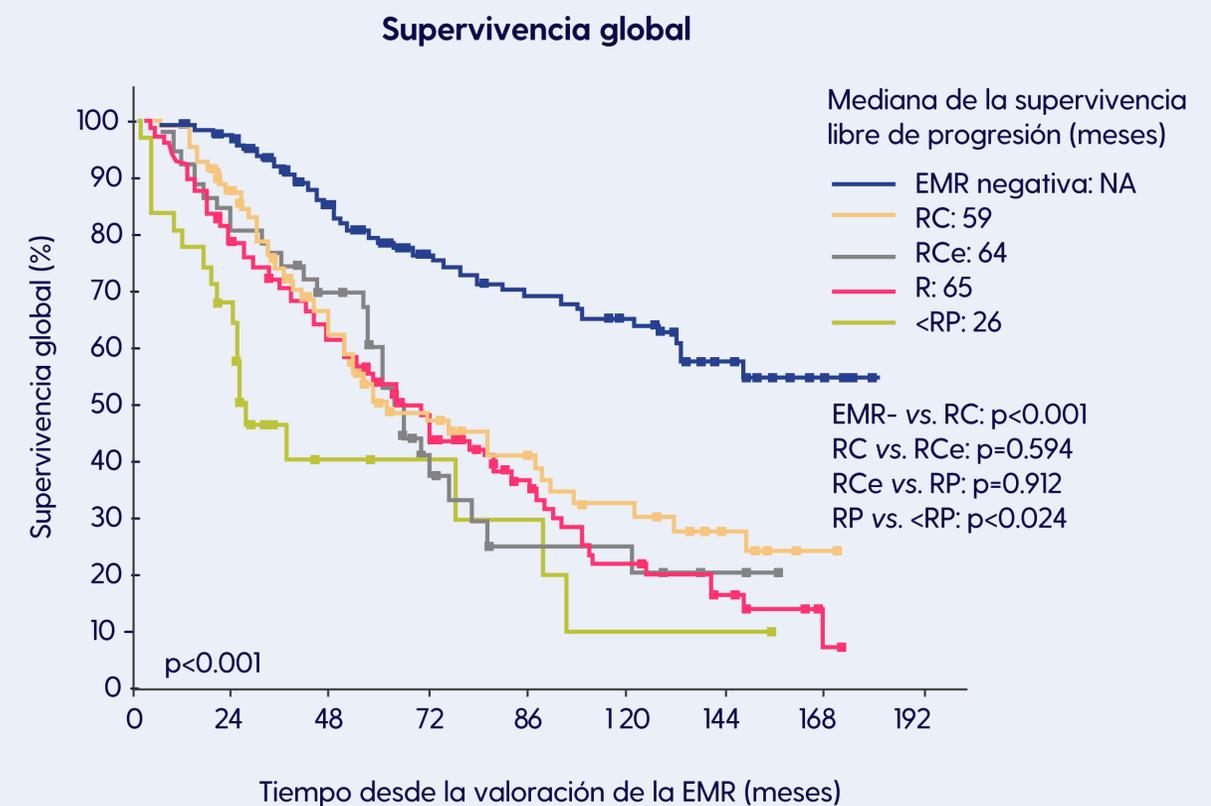
NSCT: pacientes no candidatos a trasplante;
SG: supervivencia global;
SLP: supervivencia libre de progresión
SCT: pacientes candidatos a trasplante

LA EMR- HA DEMOSTRADO SER UN FACTOR PRONÓSTICO MÁS POTENTE QUE LA RC PARA PREDECIR SG Y SLP⁸

**Análisis en pool de 3 ensayos PETHEMA/GEM en mieloma múltiple de reciente diagnóstico (n= 609)
(nivel de sensibilidad de la EMR de 10⁻⁴ a 10⁻⁵)⁸**



Adaptada de Lahuerta J-J, et al. JCO 2017; 35(25): 2900-10.



EMR: enfermedad mínima residual; **RC:** respuesta completa; **RP:** respuesta parcial; **NA:** mediana no alcanzada; **RCe:** respuesta completa estricta



LA EMR- HA DEMOSTRADO SER UN FACTOR PRONÓSTICO MÁS POTENTE QUE LA RC PARA PREDECIR SG Y SLP ⁸

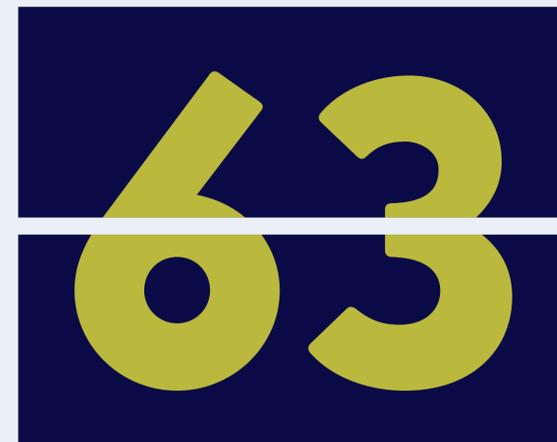
PACIENTES
CON RC Y EMR+



MESES
mSLP

VS

PACIENTES
CON RC Y EMR-



MESES
mSLP

RC: respuesta completa

EMR+: enfermedad mínima residual positiva

EMR-: enfermedad mínima residual negativa

mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión



LA EMR- HA DEMOSTRADO SER UN FACTOR PRONÓSTICO MÁS POTENTE QUE LA RC PARA PREDECIR SG Y SLP⁸

PACIENTES
CON RC Y EMR+

NA

MESES
mSG

VS

PACIENTES
CON RC Y EMR-

59

MESES
mSG

RC: respuesta completa

EMR+: enfermedad mínima residual positiva

EMR-: enfermedad mínima residual negativa

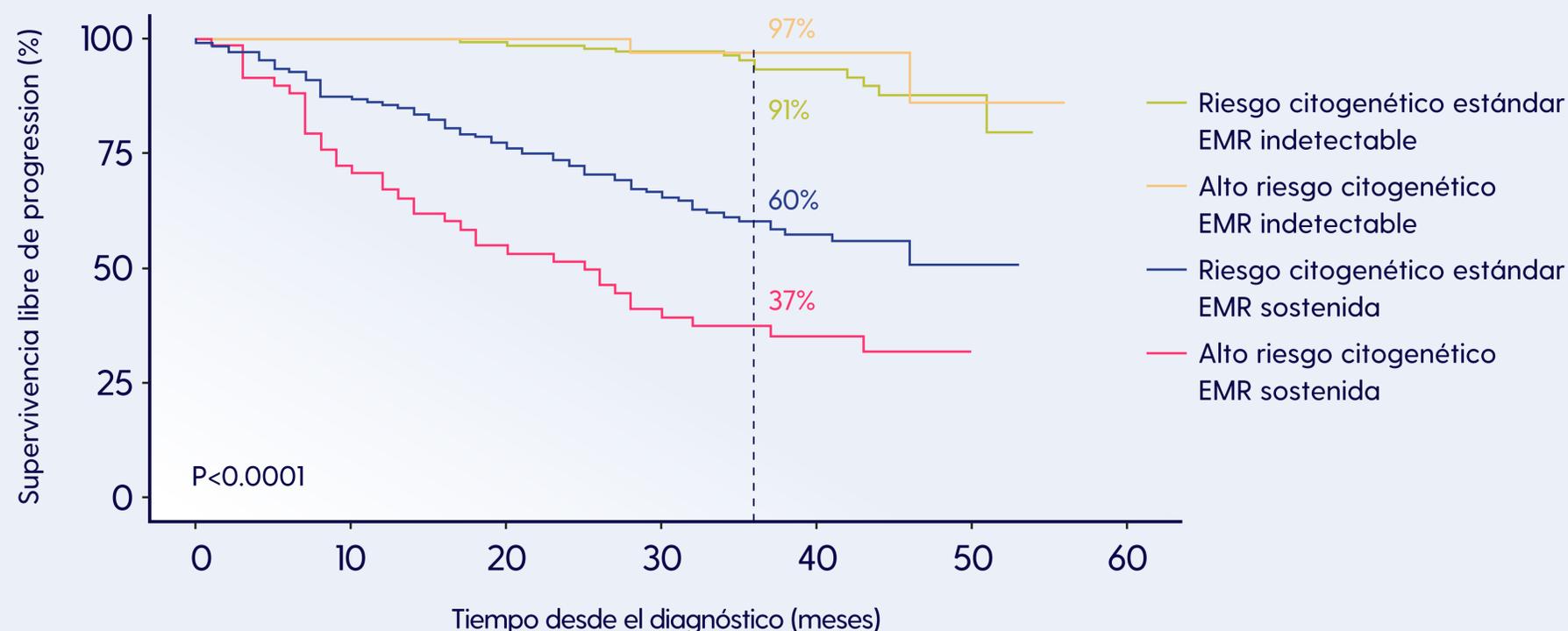
mSG: mediana de supervivencia global

NA: mediana no alcanzada

LOS PACIENTES CON CITOGENÉTICA DE ALTO RIESGO QUE LOGRAN EMR- OBTIENEN RESULTADOS TAN BUENOS COMO LOS PACIENTES CON RIESGO CITOGENÉTICO ESTÁNDAR QUE TIENEN EMR NEGATIVA³

Estudio PETHEMA/GEM2012MENOS65 de VRd y ASCT en pacientes con riesgo citogenético estándar (n=300) vs alto riesgo citogenético (n=90) (NGF, 10⁻⁶)¹²

Los pacientes con citogenética de alto riesgo que lograron una EMR- tuvieron mayor SLP y SG que los que no.¹²



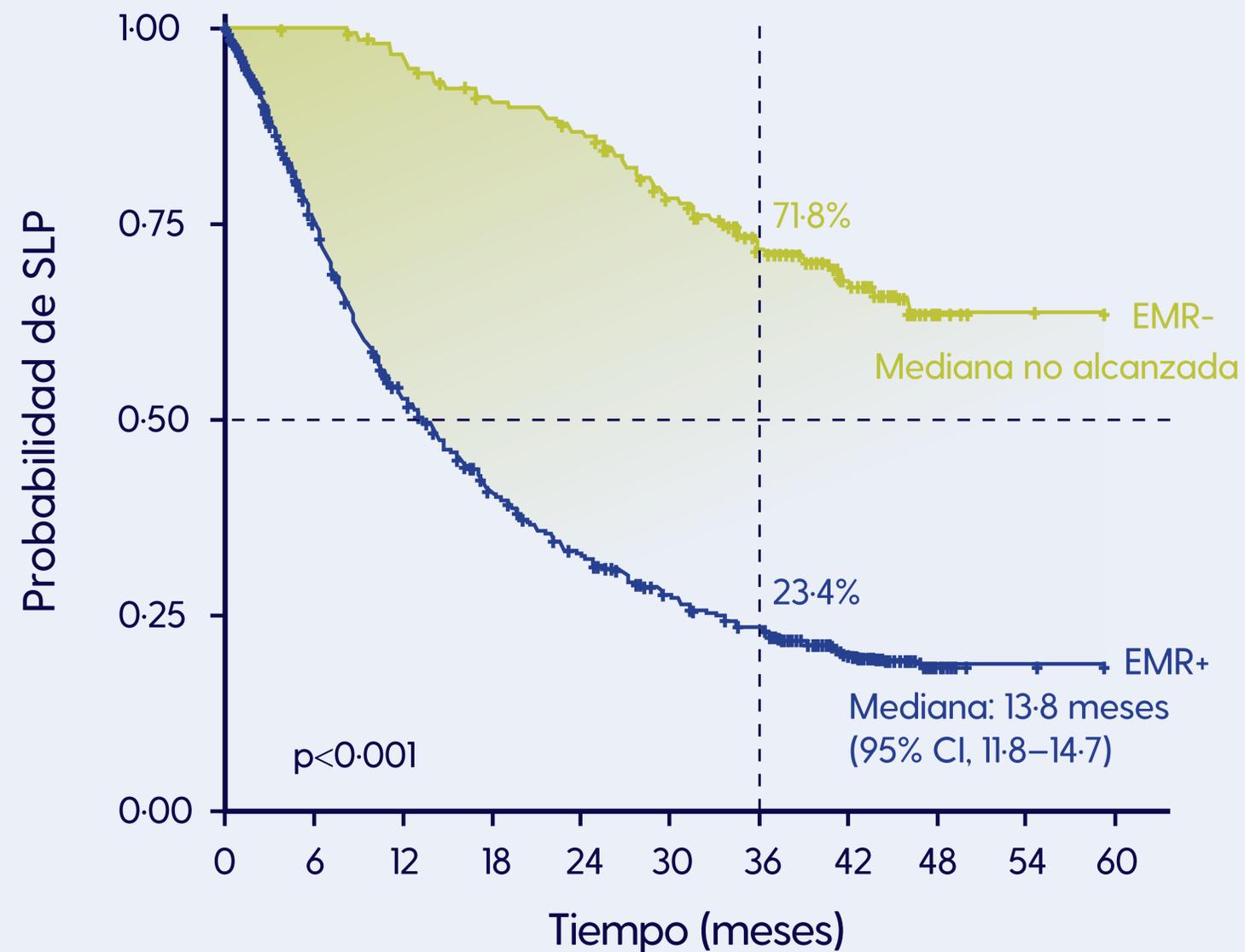
EN RIESGO

—	136	136	134	126	65	14	0
—	32	32	32	30	17	4	0
—	164	142	125	104	45	5	0
—	58	42	32	24	13	1	0

Adaptada de Goicoechea I, et al. Blood. 2021 Jan 7;137(1):49-60.

UNA EMR- SE ASOCIA CON UNA MEJORA SIGNIFICATIVA EN LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA, INCLUSO EN RECAÍDA⁷

Relación entre EMR- y SLP en MMRR⁷



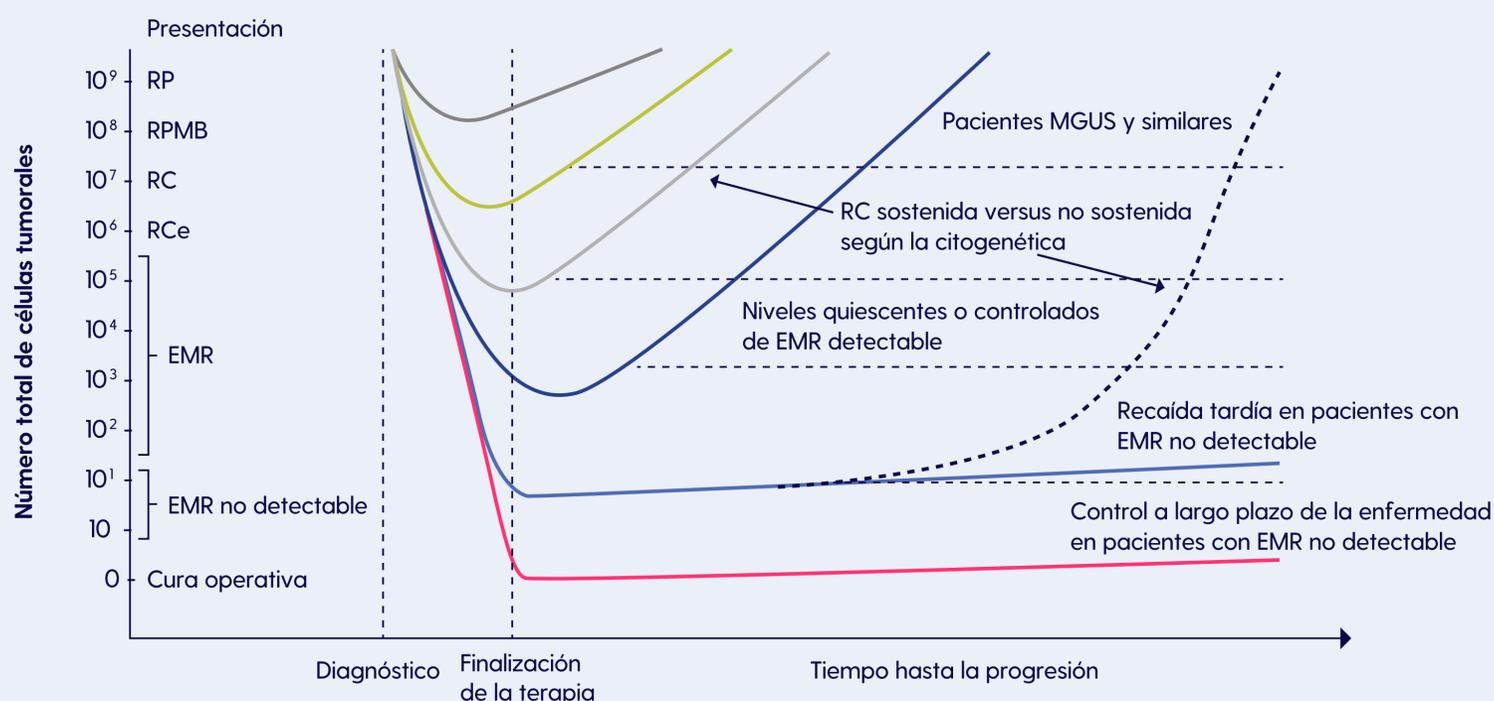
En riesgo		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
EMR-	164	163	155	142	135	114	97	74	10	4	0	0
EMR+	960	672	456	343	269	214	179	131	11	2	0	0

EMR-: enfermedad mínima residual negativa;
MMRR: mieloma múltiple refractario en recaída;
SLP: supervivencia libre de progresión

Adaptada de Munshi NC, et al. Blood Advances 2020; 4(23): 5988-99

CONCLUSIONES

Relación entre la profundidad de la respuesta medida por EMR y los desenlaces a largo plazo.^{7,9}



Adaptada de Paiva B, et al. Blood 2015; 125(20): 3059-68.



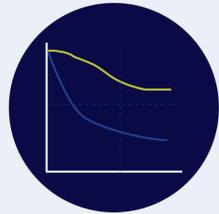
Adaptada de Munshi NC, et al. Blood Advances 2020; 4(23): 5988-99

- La profundidad de la respuesta (EMR-) está claramente relacionada con los desenlaces a largo plazo.¹⁰
- La EMR- cumple con todos los requisitos para ser un biomarcador sustituto clínicamente válido de la SLP y la SG en MM.⁷
- La EMR-, gracias a su potente valor pronóstico incluso en pacientes con alto riesgo citogenético y en recaída, se está posicionando como endpoint de tratamiento y de EECC.⁷

EECC: ensayos clínicos EMR-: enfermedad mínima residual negativa MM: mieloma múltiple MMRR: pacientes con mieloma múltiple refractario en recaída NSCT: pacientes no candidatos a trasplante SG: supervivencia global SCT: pacientes candidatos a trasplante IC: Intervalo de confianza RCe: Respuesta completa estricta RC: respuesta completa RP: respuesta parcial

EMR-, NUEVO ENDPOINT EN MMRR

LA EMR-, GRACIAS A SU POTENTE VALOR PRONÓSTICO EN TODOS LOS ESCENARIOS DEL MM, SE ESTÁ POSICIONANDO COMO **ENDPOINT** DE TRATAMIENTO Y DE ENSAYOS CLÍNICOS⁷



ALCANZAR UNA **EMR-** PREDICE MEJOR LA EVOLUCIÓN DEL MM QUE LA RC.⁸



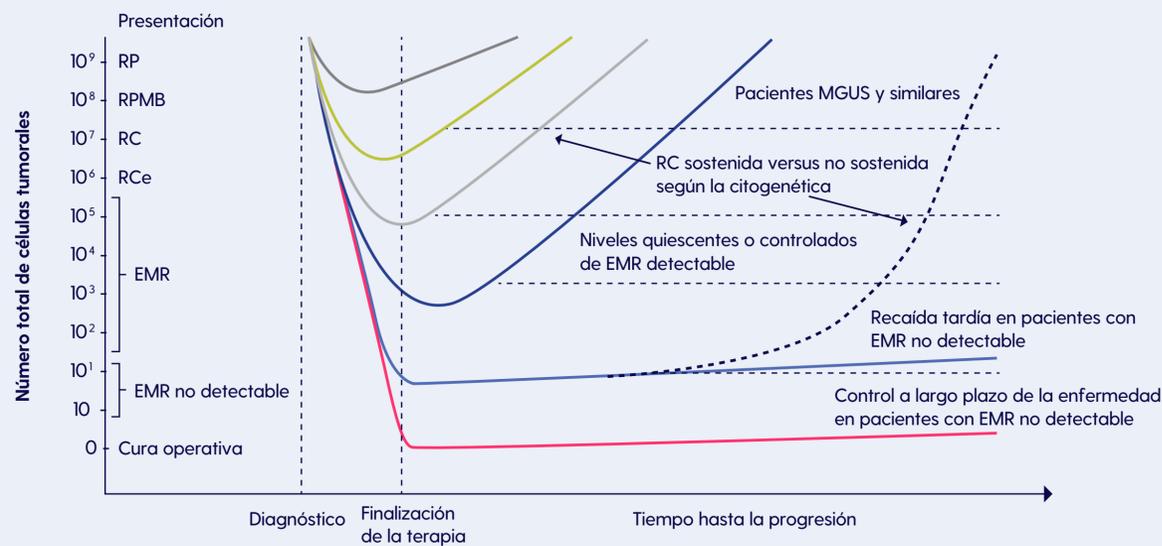
LA **EMR-** ES UN CRITERIO CLÍNICAMENTE RELEVANTE, INCLUSO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO.⁵

LA **EMR-** HA DEMOSTRADO SER UN **FACTOR PRONÓSTICO MÁS POTENTE QUE LA RC PARA PREDECIR SG Y SLP**⁸

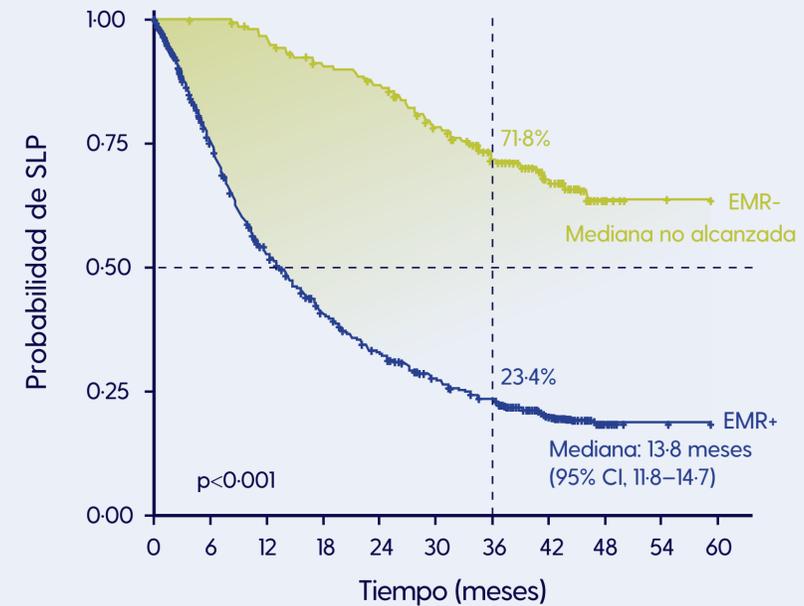


UNA **EMR-** SE ASOCIA CON UNA MEJORA SIGNIFICATIVA EN LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA, INCLUSO EN RECAÍDA⁷

Relación entre la profundidad de la respuesta medida por EMR y los desenlaces a largo plazo.⁹



Adaptada de Paiva B, et al. Blood 2015; 125(20): 3059-68.



En riesgo										
EMR-	164	163	155	142	135	114	97	74	10	4
EMR+	960	672	456	343	269	214	179	131	11	2

Adaptada de Munshi NC, et al. Blood Advances 2020; 4(23): 5988-99

EMR-: enfermedad mínima residual negativa; **MBRP**: muy buena respuesta parcial; **MGUS**: gammapatía monoclonal de significado incierto; **RCe**: respuesta completa estricta; **RC**: respuesta completa; **RP**: respuesta parcial; **SG**: supervivencia global; **SLP**: supervivencia libre de progresión **mSLP**: mediana de supervivencia libre de progresión

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurtin S, et al. Clinical Journal of Oncology Nursing 2013; 17(s6): 7-11.
2. Keats JJ, et al. Blood. 2012;120(5):1067-76.
3. Ludwig H. Blood Cancer J 2021; 11(9): 155, s41408-021-00550-z.
4. Avet-Loiseau H, et al. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2020; 20(1): e30-7.
5. Martin TG. 18th International Myeloma Workshop (IMW):Viena, Austria; 2021.
6. Kostopoulos IV, et al. Front Oncol. 2020;10:860.
7. Munshi NC, et al. Blood Advances 2020; 4(23): 5988-99
8. Lahuerta J-J, et al. JCO 2017; 35(25): 2900-10.
9. Paiva B, et al. Blood 2015;125:3059-68
10. Schjesvold F. 18th International Myeloma Workshop (IMW): Viena, Austria; 2021.
11. Bravo-Pérez C, et al. Cancers 2021; 13(17): 4332.
12. Goicoechea I, et al. Blood. 2021 Jan 7;137(1):49-60.