



## Bortezomib+melfalan e prednisone nel mieloma multiplo

**Data** 10 giugno 2009  
**Categoria** ematologia

Lo studio evidenzia la superiorità del trattamento bortezomib + melfalan e prednisone rispetto a melfalan + prednisone da soli per i pazienti con mieloma di nuova diagnosi che non sono eleggibili per la terapia ad alte dosi.

La terapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali rappresenta il trattamento di prima scelta in pazienti con mieloma di età <65 anni; poiché l'età media di diagnosi è di circa 70 anni, più della metà dei pazienti con nuova diagnosi di mieloma non è eleggibile per questo trattamento. Per questi pazienti la terapia standard è l'associazione melfalan+prednisone, con una sopravvivenza media di 29-37 mesi.

Obiettivo dello studio è confrontare l'uso di questa combinazione da sola e in associazione al bortezomib in pazienti non precedentemente trattati.

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato (1:1), in aperto, condotto in 151 centri di 22 paesi in Europa (Italia compresa), Asia, Nord e Sud America. I pazienti, reclutati tra dicembre 2004 e settembre 2006, erano eleggibili se con mieloma misurabile, di nuova diagnosi, sintomatico e non trattato, non candidabili a terapia ad alte dosi più trapianto di cellule staminali (età =65anni).

I pazienti hanno ricevuto nove cicli di 6 settimane di melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) e prednisone (60 mg/m<sup>2</sup>), dal giorno 1 al giorno 4, da soli o in associazione al bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>), per bolo endovenoso nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32 durante i primi 4 cicli e nei giorni 1, 8, 22 e 29 nei cicli successivi. Il trattamento programmato di 54 settimane corrisponde alla durata standard della terapia con melfalan/prednisone.

La randomizzazione è stata stratificata secondo i livelli basali di beta2-microglobulina, albumina serica e la regione di provenienza (Nord America, Europa e altre). Il trattamento veniva interrotto in caso di ritiro del consenso informato, progressione della malattia o comparsa di effetti tossici non accettabili. Le dosi di melfalan e bortezomib sono state ridotte in caso di comparsa di effetti tossici o ematologici o non ematologici di grado 3 o 4; il dolore neuropatico associato al bortezomib o la neuropatia sensoriale periferica sono state affrontate riducendo le dosi secondo le linee guida. I pazienti con patologie ossee associate al mieloma hanno ricevuto bifosfonati, tranne in caso di controindicazione.

L'end point primario è stato il tempo di progressione della malattia. Gli end point secondari includevano la frequenza di risposta completa, la durata della risposta, il tempo per una terapia successiva per il mieloma e la sopravvivenza totale. I pazienti sono stati seguiti per la sopravvivenza e la terapia successiva almeno ogni 12 settimane dopo la progressione della malattia.

Sono stati arruolati 682 pazienti, di cui 344 (71 anni, maschi 51%) randomizzati al gruppo bortezomib e 338 (71 anni, maschi 166: 49%) al gruppo controllo (melfalan+prednisone). Al termine, 47 pazienti (14%) nel gruppo bortezomib e 33 (10%) del controllo stavano ancora ricevendo la terapia assegnata.

Il tempo mediano di progressione è stato di 24 mesi per il gruppo bortezomib e di 16,6 per il controllo; il beneficio nel gruppo bortezomib era indipendente da età, sesso, razza, livelli basali di beta2-microglobulina, albumina serica, regione di provenienza, stadio clinico e clearance della creatinina. La risposta al trattamento è stata valutata in 337 pazienti del gruppo bortezomib e 331 nel controllo; la frequenza di risposta parziale è stata del 71% nel gruppo bortezomib vs il 35% del controllo ( $p < 0,001$ ) e la risposta totale è stata del 30% e del 4% rispettivamente ( $p < 0,001$ ).

La durata mediana della terapia è stata di 19,9 mesi nel gruppo bortezomib vs 13,1 mesi nel controllo e di 24 mesi vs 12,8 nei pazienti che hanno avuto una risposta completa; il tempo per una successiva terapia e l'intervallo libero da trattamento sono stati significativamente più lunghi nel gruppo bortezomib (35% vs 57% dei pazienti hanno iniziato un altro trattamento entro 2 anni). Dei 121 pazienti del gruppo controllo che hanno ricevuto una seconda terapia, per 54 (45%) è stato inserito il bortezomib.

Dopo un periodo di follow-up di 16,3 mesi, 45 pazienti (13%) nel gruppo bortezomib e 76 (22%) nel controllo sono deceduti ( $p=0,008$ ).

Il numero di cicli somministrati è stato 8 (46 settimane) per il gruppo bortezomib e 7 (39 settimane) per il controllo. Gli eventi avversi erano coerenti con il profilo di tossicità dei farmaci; gli eventi di grado 3 sono stati più frequenti nel gruppo bortezomib (53% vs 44%,  $p=0,02$ ), senza differenze significative per gli eventi di grado 4 (28% vs 27%) e per i decessi correlati al trattamento (1% vs 2%).

Lo studio evidenzia la superiorità del trattamento bortezomib + melfalan e prednisone rispetto a melfalan + prednisone da soli per i pazienti con mieloma di nuova diagnosi che non sono eleggibili per la terapia ad alte dosi, sebbene il bortezomib determini un lieve aumento degli eventi avversi.

Il bortezomib in associazione a melfalan e prednisone rappresenta quindi una valida terapia di prima linea per i pazienti con mieloma di età >65 anni e che non possono ricevere un trattamento più aggressivo.



## Commento

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come tali risultati andrebbero esaminati alla luce di altri trattamenti emergenti, in particolare talidomide e lenalidomide + desametasone o melfalan/prednisone. I risultati su risposta parziale e completa e sulla durata della risposta di questo studio sono molto simili a quelli di lenalidomide + desametasone e di melfalan/prednisone + talidomide o lenalidomide (Rajkumar SV et al. J Clin Oncol 2008, 26: 2171-7; Rajkumar SV et al. Blood 2007, 110: 31a).

L'editorialista critica poi la scelta di alcuni end point secondari: la risposta completa è un end point debole poiché i test necessari per la valutazione sono altamente variabili tra i laboratori e non è un surrogato consistente per la sopravvivenza totale. Si sollecita, poi, maggiore attenzione al rischio di neuropatia in pazienti che ricevono la terapia con bortezomib.

Attualmente è in corso uno studio in cui il bortezomib è associato a lenalidomide e basse dosi di desametasone (ClinicalTrials.gov number NCT00644228).

## Dottorisse Valentina Boscaro e Lorenza Rattazzi

### Riferimentibibliografici

San Miguel JS et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359:906-17.

Durie BGM. Treatment of myeloma — Are we making progress? N Engl J Med 2008, 359: 964-66.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]