

## GEM05MAS65

Este protocolo es un estudio nacional, multicéntrico, comparativo, abierto y randomizado diseñado para comparar, en primer lugar, la seguridad y eficacia (en términos de tasa de respuesta) de dos esquemas de quimioterapia de inducción –**Melfalán/Prednisona/Velcade versus Talidomida/Prednisona/Velcade**]-. Este estudio está diseñado para comparar también la seguridad y eficacia (en términos de duración de la respuesta) de dos esquemas de tratamiento de mantenimiento –**Talidomida/Velcade versus Prednisona/Velcade**. En cada rama de tratamiento se incluirán 130 pacientes y las evaluaciones y visitas programadas se realizarán en tres periodos: Pre-tratamiento, Tratamiento y Seguimiento.

El periodo Pre-tratamiento incluye la visita de selección. Después de proporcionar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, se evaluará a los pacientes para establecer la elegibilidad durante el período de selección, que tiene lugar en un período de 14 días antes de la visita basal (días -14 al -1). Los pacientes elegibles serán incluidos en el estudio y serán randomizados en una proporción 1:1 para recibir, Melfalán/Prednisona/Velcade (Grupo A de tratamiento de inducción) o Talidomida/ Prednisona/Velcade (Grupo B de tratamiento de inducción). Los pacientes asignados al Grupo A de tratamiento de inducción recibirán un ciclo de 6 semanas de duración que consistirá en Velcade administrado dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32) con dos periodos de descanso de 10 días (día 12 al 21 y día 33 al 42) en combinación con Melfalán y Prednisona, administrados los días 1-4 del ciclo de 6 semanas. A continuación los pacientes recibirán cinco ciclos de cinco semanas de duración consistentes en Velcade administrado una vez por semana (días 1, 8, 15 y 22) con un periodo de descanso de 13 días (día 23 al 35) en combinación con Melfalán y Prednisona, administrados los días 1-4 de los ciclos de 5 semanas. Los pacientes asignados al Grupo B de tratamiento de inducción recibirán un ciclo de 6 semanas de duración que consistirá en Velcade administrado dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32) con dos periodos de descanso de 10 días (día 12 al 21 y día 33 al 42) en combinación con Talidomida diaria durante todo el ciclo y Prednisona durante los días 1-4 del ciclo de 6 semanas. A continuación los pacientes recibirán cinco ciclos de cinco semanas de duración consistentes en Velcade administrado una vez por semana (días 1, 8, 15 y 22) con un periodo de descanso de 13 días (día 23 al 35) en combinación con Talidomida diaria durante todos los días del ciclo y Prednisona, administrados los días 1-4 del ciclos de 5 semanas.

Cuatro semanas, como mínimo, después del último ciclo de quimioterapia de inducción, los pacientes, independientemente del grupo de tratamiento de inducción al que hayan sido asignados y en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, serán nuevamente randomizados en una proporción 1:1 para recibir, Talidomida/Velcade (Grupo M1 de tratamiento de mantenimiento) o Prednisona/Velcade (Grupo M2 de tratamiento de mantenimiento). El Grupo M1 de tratamiento de mantenimiento recibirá Talidomida diariamente y un pulso de Velcade (días 1, 4, 8 y 11) cada tres meses durante 3 años en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El Grupo M2 de tratamiento de mantenimiento recibirá Prednisona en días alternos y un pulso de Velcade (días 1, 4, 8 y 11) cada tres meses durante 3 años en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deberán ser evaluados durante el periodo de tratamiento: 1) en el día 1 de cada nuevo ciclo mediante métodos no invasivos y al completar el periodo de tratamiento de inducción y 2) durante el tratamiento de mantenimiento, mensualmente durante el primer año, cada 2 meses durante tres años. Durante el periodo de seguimiento los pacientes serán evaluados cada 3 meses.

La seguridad será evaluada mediante la monitorización de todos los acontecimientos adversos, exploración física, signos vitales y estudios hematimétricos y bioquímicos. La respuesta al tratamiento se medirá según los criterios del EBMT y será evaluada en el día 1 de los ciclos 2 al 6 del periodo de inducción, al finalizar el tratamiento de inducción y durante el tratamiento de mantenimiento, mensualmente durante el primer año, cada 2 meses durante dos años y luego, cada 3 meses durante el periodo de seguimiento.

