



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL
TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE
EN LA REGIÓN DE MURCIA
VERSIÓN 3.0/062026**

Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud - Región de Murcia
26 de junio de 2026

Código: CRFT/DOC/MM/3.0/062026



Índice

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE	2
2. SIGLAS Y ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE	6
3.2. MIELOMA MÚLTIPLE	8
4. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.	9
4.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	9
4.1.1. Pacientes no candidatos a trasplante.	9
4.1.2. Pacientes candidatos a trasplante.	10
4.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO	12
4.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	17
4.4. CUARTA LÍNEA O POSTERIORES	18
4.5. ESQUEMAS FUERA DE FICHA TÉCNICA.	19
5. FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	21
5.1. INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA	21
5.2. INMUNOMODULADORES	22
5.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES	24
5.4. INHIBIDORES SELECTIVOS DE EXPORTACIÓN NUCLEAR	29
5.5. ANÁLOGOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA	30
5.6. TERAPIA CELULAR CAR T FRENTE A BCMA	31
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXO I: UTILIZACIÓN DE CARFILZOMIB EN PAUTA SEMANAL (FFT)	35
ANEXO II: UTILIZACIÓN DE POMALIDOMIDA-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECAÍDA	39
ANEXO III: PROTOCOLO DE TERAPIA "HOLDING" Y TERAPIA PUENTE EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA CART ANTI BCMA EN MIELOMA MÚLTIPLE	43

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Jesús Cañavate Gea

Director General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. Irene Marín Marín

Directora General de Atención Hospitalaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

D. Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Coordinador del Grupo de Trabajo

D. Jaime Mateo Carmona

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Miembros del Grupo de Trabajo

Dña. Ana Aranda García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

D. Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador de Terapias Avanzadas. Consejería de Salud. Región de Murcia.

D. Felipe de Arriba de la Fuente

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Oncohematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

D. Valentín Cabañas Perianes

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

D. Horacio Cano García

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. M^a Sacramento Díaz Carrasco

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de sección del Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. Vanessa Domínguez Leñero

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

Dña. Celia González Ponce

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. Ana Belén Martínez García

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (San Javier).

D. Francisco José Martínez Cánovas

Farmacéutico. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud (Murcia).

Dña. Mónica Martínez Penella

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

Dña. Juana Inés García Soler

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Rafael Méndez (Lorca).

Dña. Marta Romera Martínez

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

Dña. María José Romero Orcajada

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Jefa del Servicio de Hematología. Hospital Rafael Méndez (Lorca).

D. Juan Carlos Ruiz Ramírez

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (San Javier).

2. SIGLAS Y ABREVIATURAS

CP: Células plasmáticas.

CIP: Código de Identificación Personal.

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Dara-Kd: Esquema de tratamiento con daratumumab, carfilzomib y dexametasona.

Dara-Pd: Esquema de tratamiento con daratumumab, pomalidomida y dexametasona.

Dara-Rd: Esquema de tratamiento con daratumumab, lenalidomida y dexametasona.

Dara-Vd: Esquema de tratamiento daratumumab, bortezomib y dexametasona.

Dara-VMP: Esquema de tratamiento daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona.

Dara-VTd: Esquema de tratamiento con daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona.

EMR: enfermedad mínima residual.

FFT: fuera de ficha técnica.

GTMM: Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple.

IMWG: Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (*International Myeloma Working Group*, en inglés).

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.

Isa-Kd: Esquema de tratamiento isatuximab, carfilzomib, dexametasona.

Isa-Pd: Esquema de tratamiento isatuximab, pomalidomida, dexametasona.

Isa-VRd: Esquema de tratamiento isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

Kd: Esquema de tratamiento carfilzomib y dexametasona.

KRd: Esquema de tratamiento carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.

MM: Mieloma Múltiple.

Pd: Esquema de tratamiento pomalidomida y dexametasona.

PomCyDex: Esquema de tratamiento de pomalidomida, ciclofosfamida y dexametasona.

PVd: Esquema de tratamiento pomalidomida, bortezomib y dexametasona.

RC: respuesta completa.

Rd: Esquema de tratamiento lenalidomida y dexametasona.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SMS: Servicio Murciano de Salud

SNS: Sistema Nacional de Salud.

VCD: Esquema de tratamiento bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona.

VMP: Esquema de tratamiento bortezomib, melfalán y prednisona.

VRd: Esquema de tratamiento bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

VTd: Esquema de tratamiento bortezomib, talidomida y dexametasona.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Según lo establecido en el artículo 3 de la *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* (CRFT), dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El **Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de nuevos medicamentos en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en los hospitales de la Región de Murcia,

así como de elaborar un documento de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales.

Para que pudiera llevarse a cabo se hacía necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar bien coordinado y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento, basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo. Asimismo, esta herramienta debe adaptarse a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular, por lo que ha de actualizarse de forma periódica.

Se debe tener en cuenta que aquellos medicamentos que presenten una resolución de no financiación en una o varias de sus indicaciones por parte de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia no podrán utilizarse para dichas indicaciones. Además, es necesario mencionar que aquellos medicamentos que se encuentren en situaciones especiales, quedan sujetos al documento "Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud" aprobado por la CRFT.

Por otro lado, se recuerda que cualquier sospecha de reacción adversa derivada de los medicamentos incluidos en este documento deberá notificarse al Centro Autonómico de Farmacovigilancia a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es. Esta notificación es especialmente relevante en el caso de los medicamentos sujetos a especial seguimiento.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento del mieloma múltiple con medicamentos de alto impacto adaptándose a los nuevos avances y en cuya elaboración han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y Servicios de Hematología de los hospitales de la Región de Murcia, así como personal de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud) y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los *Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la CRFT*, el GTMM ha elaborado el presente **Documento de consenso sobre el tratamiento del mieloma múltiple.**

3.2. MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica de etiología desconocida caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas (CP) en la médula ósea, lo que provoca la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales y una disfunción en la hematopoyesis normal. Esto da lugar a manifestaciones clínicas como anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas líticas, que son signos distintivos de la enfermedad (Rajkumar et al, 2014).

Se estima que el MM representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres y alrededor del 10 % de las neoplasias hematológicas (SEER, 2025). Su incidencia varía globalmente, con una tasa anual aproximada de 7,7 casos por cada 100.000 habitantes en Europa y 6,4 por 100.000 habitantes en España (ECIS, 2024). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos de un 15 % de los casos se dan en pacientes menores de 50 años.

En las últimas décadas, la introducción de diferentes tratamientos ha mejorado significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes, sin embargo, sigue siendo una enfermedad incurable con episodios de remisión y recaída, lo que representa un desafío clínico considerable.

Los criterios utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG) (Rajkumar et al, 2014) son:

- presencia de $\geq 10\%$ de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, y
- uno o más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB o uno de los biomarcadores de malignidad (infiltración de $\geq 60\%$ de células plasmáticas por citología, ≥ 2 lesiones focales por resonancia de ≥ 5 mm de diámetro mayor o ratio K/L ≥ 100 con la cadena ligera implicada ≥ 100 mg/L).

A pesar de los grandes avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad, el MM se sigue considerando incurable en la mayoría de los pacientes. El objetivo principal del tratamiento del MM es frenar la progresión de la enfermedad, reducir los síntomas asociados y con ello mejorar la SLP y la SG de los pacientes.

La medición de la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad (Kumar et al, 2016), y la utilización de técnicas de imagen son herramientas que pueden predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento (Munshi et al, 2020; EMA 2021).

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ha demostrado que prolonga la supervivencia en el MM de nuevo diagnóstico en los pacientes que pueden recibirlo, aunque prácticamente todos los pacientes finalmente recaen, y necesitan de otras líneas de tratamiento (Dimopoulos et al, 2021).

4. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.

Los esquemas propuestos en este documento se basan en la evidencia científica más reciente disponible, las guías de práctica clínica y los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) adoptados en España.

4.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

4.1.1. Pacientes no candidatos a trasplante.

La selección del tratamiento debe tener en cuenta la eficiencia de las diversas alternativas y otros factores, entre los que se encuentran: la agresividad de la enfermedad, la situación del paciente, el riesgo de desarrollar toxicidad, la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída, así como la estrategia global considerando las posibles líneas posteriores.

ESQUEMAS RECOMENDADOS POR EL GRUPO DE TRABAJO			
Pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante			
Rd	Isa-VRd	Dara-VRd	Dara-Rd

Recomendaciones del GTMM:



- Se valorarán las siguientes situaciones:

- En pacientes con buen estado general y en aquellos que sean menores de 80 años se recomiendan los esquemas Isa-VRd y Dara-VRd. La elección entre ambos esquemas se realizará según **criterios de eficiencia** y toxicidades esperables.

- Se reserva el uso del esquema Dara-Rd a pacientes frágiles, mayores de 80 años o con comorbilidades que aumentan el riesgo de toxicidad con regímenes que contienen bortezomib.
- En los pacientes frágiles tratados con Dara-Rd se recomienda quitar dexametasona a partir del tercer ciclo.
- En pacientes con dificultad para el acceso hospitalario o comorbilidades importantes valorar el empleo de Rd.

4.1.2. Pacientes candidatos a trasplante.

4.1.2.1. Tratamiento de inducción-consolidación-mantenimiento.

ESQUEMAS RECOMENDADOS POR EL GRUPO DE TRABAJO Inducción en pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante	
Dara-VRd	Isa-VRd

Recomendaciones del GTMM:



- Se recomienda el uso del esquema Dara-VRd (6 ciclos de inducción sin consolidación; en caso de usar 4 ciclos o menos en la inducción, utilizar consolidación), seguido de un mantenimiento con daratumumab más lenalidomida o lenalidomida en monoterapia.
- El empleo de mantenimiento con daratumumab-lenalidomida se realizará atendiendo a las siguientes normas:
 - No se podrá utilizar daratumumab si no se realiza un seguimiento apropiado de la EMR. Se deberá realizar un control anual de la EMR con una sensibilidad de 10^{-5} .
 - Tras un mínimo de dos años de mantenimiento, se suspenderá el tratamiento con daratumumab si se constata EMR negativa en dos determinaciones consecutivas separadas 12 meses y se logra una respuesta completa (RC) o mejor.
 - Tras la suspensión de daratumumab, la pérdida confirmada de la RC sin progresión de la enfermedad o la positivización de la EMR

permitirá reintroducir otra vez el fármaco y, de esta forma, continuar el tratamiento de mantenimiento con daratumumab y lenalidomida hasta progresión o toxicidad inaceptable.

- En aquellos casos con EMR positiva, se prolongará el tratamiento con daratumumab y lenalidomida hasta progresión o toxicidad inaceptable.

- Se recomienda el uso de lenalidomida en monoterapia cuando no se pueda utilizar la combinación con daratumumab o no se pueda realizar seguimiento de EMR.

- La ausencia de una segunda aleatorización para la fase de mantenimiento en el ensayo PERSEUS representa una limitación metodológica que, actualmente, impide establecer una clara superioridad de daratumumab-lenalidomida frente a lenalidomida en monoterapia en pacientes tratados con Dara-VRd en la inducción. En consecuencia, el mantenimiento con lenalidomida en monoterapia seguirá considerándose una opción terapéutica válida.

- Asimismo, se contempla el esquema Isa-VRd como alternativa para la inducción, administrado en 3 ciclos de 42 días y seguido de una fase de mantenimiento con lenalidomida en monoterapia. La incorporación de isatuximab a dicha fase de mantenimiento se consideraría únicamente si se obtuviera resolución favorable de financiación para esta indicación específica.

4.1.2.2. Movilización.

La movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se realizará durante la inducción entre el final del 3º-4º ciclo a ser posible y se realizará con factor de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF). En caso de sospecha de fallo de movilización se puede emplear plerixafor. Como alternativa a esos agentes movilizadores se puede emplear ciclofosfamida junto al G-CSF.

No obstante, existen diferentes tipos de esquemas de movilización y queda a criterio de cada centro su elección.

A) Movilización con Filgrastim.

- Filgrastim 10 a 20 µg/kg/24h los días +1,+2,+3,+4 y +5.
- Control de CD34+ en el día +4. Si CD34+ subóptimo (dependiendo de cada centro) valorar añadir plerixafor a dosis fija de 20 mg o 0,24 mg/kg para pacientes con un peso ≤ 83 kg el día +4 a las 23 horas.

B) Movilización con Ciclofosfamida+ Filgrastim (Uso fuera de ficha técnica).

- Ciclofosfamida 1,5 g/m² día IV el día +1.
- MESNA 500 mg/m² IV a las 0, 4 y 8 horas de ciclofosfamida. Si se utilizara la vía oral se emplearán dosis de 1000 mg/m².
- Filgrastim 10 a 20 µg/kg/24h los días +7,+8,+9,+10 y +11.

4.1.2.3. Acondicionamiento.

Se realizará con melfalán a dosis total de 200 mg/m². Precisa ajuste de dosis en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina u otras comorbilidades a valorar en cada centro. No obstante, existen diferentes tipos de esquemas de acondicionamiento y queda a criterio de cada centro su elección.

4.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La decisión del tratamiento a administrar estará condicionada por la terapia utilizada en la primera línea, los efectos adversos generados, la respuesta alcanzada y su duración. Asimismo, es de especial interés precisar aquellos agentes a los que la enfermedad se ha hecho refractaria.

ESQUEMAS FINANCIADOS MM 2ª Línea								
PVd	KRd	Sel-Vd	Dara-Vd	Bela-Vd	Bela-Pd	Kd	Isa-Kd	Ciltacabtagén autoleucel

ESQUEMAS RECOMENDADOS POR EL GRUPO DE TRABAJO				
2ª LINEA				
De elección en pacientes candidatos	Ciltacabtagén autoleucel (Cilta-cel)			
Pacientes no candidatos a CAR-T	Refractarios o intolerantes a lenalidomida	No refractarios o intolerantes a daratumumab y tratados previamente con bortezomib		Bela-Vd* Bela-Pd Isa-Kd
		No refractarios o intolerantes a daratumumab y que no hayan recibido tratamiento previo con bortezomib		Bela-Vd Bela-Pd Dara-Vd PVd
		Refractarios o intolerantes a daratumumab		Bela-Vd* Bela-Pd Kd PVd Sel-Vd
	No refractarios ni intolerantes a lenalidomida	Expuestos a lenalidomida	No refractarios ni intolerantes a daratumumab	Bela-Vd Bela-Pd DRd KRd
			Refractarios o intolerantes a daratumumab	Bela-Vd Bela-Pd KRd
		No expuestos a lenalidomida	No refractarios ni intolerantes a daratumumab	Bela-Vd DRd KRd
			Refractarios o intolerantes a daratumumab	Bela-Vd KRd

* Siempre que no exista refractariedad a bortezomib

Recomendaciones del GTMM:



- Se considerará el uso de ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel) de elección en aquellos pacientes candidatos que cumplan las siguientes condiciones, teniendo en cuenta que precisa de la correspondiente autorización ministerial y de la administración en un centro acreditado:

- Tener diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG;
- Edad $\geq$ 18 años;
- Haber recibido al menos 1 línea de tratamiento previa para el mieloma múltiple;
- Haber recibido como parte de la terapia previa un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma;
- Haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y ser refractarios a lenalidomida;
- Tener buen estado funcional (ECOG 0 – 1);
- Tener función renal, hepática, medular, cardíaca y pulmonar adecuadas;
- No presentar historia previa de otros tratamientos frente a BCMA;
- No haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T
- Sin antecedentes conocidos activos o previos de afectación del sistema nervioso central ni signos clínicos de afectación meníngea relacionada con el mieloma múltiple;
- Sin antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo;
- No haber sido sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 6 meses antes de la aféresis o tratamiento en curso con inmunosupresores, o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 12 semanas antes de la aféresis;
- Los pacientes con historia previa de infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C deben presentar carga viral indetectable.

- En aquellos pacientes **no candidatos a cilta-cel**, se considerarán las siguientes situaciones, siempre siguiendo **criterios de eficiencia y seguridad** en la elección:

- Pacientes refractarios o intolerantes a lenalidomida (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde la última dosis administrada) pero no a daratumumab y tratados previamente con bortezomib, se recomienda el uso de Bela-Vd (siempre que no exista refractariedad a bortezomib), Bela-Pd o Isa-Kd.
- Pacientes refractarios o intolerantes a lenalidomida (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde la última dosis administrada) pero no a daratumumab, y que no hayan recibido tratamiento previo con bortezomib, se recomiendan los esquemas de tratamiento Bela-Vd, Bela-Pd, Dara-Vd o PVd.
- En aquellas situaciones que exista refractariedad o intolerancia a lenalidomida y daratumumab (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde las últimas dosis administradas de ambos fármacos) se aconseja el empleo de Bela-Vd (siempre que no exista refractariedad a bortezomib), Bela-Pd, Kd, PVd o Selinexor-Vd.
- En pacientes expuestos a lenalidomida y que sean no refractarios ni intolerantes y que sean:
 1. No refractarios ni intolerantes a daratumumab: se valorará el uso del esquema DRd, KRd o combinaciones de belantamab según financiación.
 2. Refractarios o intolerantes a daratumumab: se valorará el uso del esquema KRd o combinaciones de belantamab según financiación.
 3. No obstante, en casos seleccionados donde el uso de D-VRd o Isa-VRd se considere la alternativa más eficiente y de mayor beneficio clínico, se podrá valorar su utilización. Al tratarse de un uso fuera de ficha técnica (FFT) para este escenario se requerirá una petición individualizada a la CRFT, de acuerdo con el protocolo vigente del SMS sobre utilización de medicamentos en situaciones especiales.

- En pacientes no expuestos a lenalidomida y que sean:
 1. No refractarios ni intolerantes a daratumumab, se plantea el uso de Bela-Vd, DRd o KRd.
 2. Refractarios o intolerantes a daratumumab: se propone Bela-Vd o KRd.
- Además, se tendrán en cuenta las siguientes situaciones:
 - En pacientes refractarios a daratumumab (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde la última dosis administrada), no deberían utilizarse esquemas que incluyan anti-CD38.
 - En pacientes con signos/síntomas o diagnóstico de neuropatía antes del inicio de tratamiento se desaconseja el empleo de esquemas con bortezomib.
 - En caso de pacientes con cardiopatía se sugiere emplear esquemas que no contengan carfilzomib.
 - En pacientes con imposibilidad de acceso hospitalario o imposibilidad para acceso venoso periférico, considerar el empleo de PomCyDex según el anexo II de este documento.

4.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

ESQUEMAS FINANCIADOS MM 3ª Línea					
Pd	Daratumumab	Dara-Rd	Isa-Pd	Isa-Kd	ARI0002h (Cesni-cel)

ESQUEMAS FINANCIADOS EN 2ª Línea que pueden utilizarse también en 3ª Línea o posterior							
PVd	KRd	Sel-Vd	Dara-Vd	Bela-Vd	Bela-Pd	Kd	Cilta-cel

Recomendaciones del GTMM:



- En pacientes que sean candidatos a recibir CAR-T y que cumplan las condiciones de uso, se recomienda cilta-cel.
- En aquellos pacientes que no puedan utilizar o no cumplan criterios de cilta-cel, se recomienda valorar el uso de cesni-cel. Una vez que el Hospital Clínico Universitarios Virgen de la Arrixaca obtenga la exención hospitalaria para este medicamento, se valorará el uso dentro de sus indicaciones, incluyendo criterios de eficiencia.
- En aquellos pacientes que sean no candidatos a las anteriores CAR-T:
 - Se aconseja el empleo de fármacos en combinación en segundas y posteriores recaídas del paciente siempre y cuando no exista refractariedad a esos fármacos, que se cumplan los requisitos de financiación y que se tengan en cuenta criterios de eficiencia y seguridad.
 - En pacientes con imposibilidad de acceso hospitalario o imposibilidad para acceso venoso periférico, considerar el empleo de PomCyDex según el anexo II de este documento.
- Además, se tendrán en cuenta las siguientes situaciones:
 - Aquellos pacientes que previamente hayan sido tratados con belantamab no serán candidatos al uso de Cilta-Cel en esta línea y posteriores.
 - En caso de pacientes con neuropatía se sugiere emplear esquemas que **NO contengan** bortezomib.
 - En caso de pacientes con cardiopatía se sugiere emplear esquemas que **NO contengan** carfilzomib.

4.4. CUARTA LÍNEA O POSTERIORES

ESQUEMAS FINANCIADOS MM 4ª Línea o posteriores			
Anticuerpos biespecíficos	Dirigidos contra BCMA	Elranatamab	Teclistamab
	Dirigidos contra GPC5D	Talquetamab	
Terapias CAR-T		Idecabtagén vicleucel	cilta-cel (≥2 línea)
Otros		Melfalán flufenamida	Selinexor-d (5ª línea)

Recomendaciones del GTMM:



- En paciente triple expuesto (tratamiento previo con inhibidor del proteasoma, inmunomodulador y antiCD38) se recomienda el uso de inmunoterapia, priorizando el empleo de cilta-cel en pacientes con buen estado general o "FIT". En caso de precisar terapia de contención o terapia puente, se seguirán las recomendaciones del Anexo III de este documento.
- En aquellos pacientes con enfermedad agresiva y riesgo elevado de mortalidad a corto plazo, valorar el empleo de anticuerpos biespecíficos.
- En pacientes con imposibilidad de acceso hospitalario considerar el empleo de selinexor-dexametasona.
- Otros esquemas que pueden valorarse son los de segunda línea y posteriores siempre que el paciente no sea refractario, se cumplan los requisitos de financiación y que se tengan en cuenta criterios de eficiencia y seguridad.
- En caso de pacientes con alteración digestiva, bajo peso, problemas de nutrición o de piel se recomienda terapia anti-BCMA frente a talquetamab.
- En caso de pacientes con infecciones graves de repetición se recomienda el empleo de talquetamab frente a elranatamab o teclistamab.
- Se debe tener en consideración que la exposición previa a belantamab reduce la eficacia esperada para los anticuerpos biespecíficos anti-BCMA en líneas posteriores.

4.5. ESQUEMAS FUERA DE FICHA TÉCNICA.

ESQUEMAS SIN INDICACIÓN APROBADA		
Bendamustina - Prednisona	PACE	PomCyDex ANEXO II

A) Esquema Bendamustina – Prednisona.

- Bendamustina 90-100 mg/m² (IV) días 1-2 (cada 28-42 días) (6 ciclos)
- Prednisona 60 mg/m² (VO) días 1-4 (cada 28-42 días) (6 ciclos)

Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > En caso de precisar hemoderivados deben ser irradiados.
- > Tromboprofilaxis: no precisa
- > Profilaxis antiemética: nivel 3.

B) Esquema PACE (4-6 ciclos).

✓ Ciclos de duración variable (4-5 semanas):

- Cisplatino 10 mg/m² IV días 1 a 4.
- Adriamicina 10 mg/m² IV días 1 a 4.
- Ciclofosfamida 400 mg/m² IV días 1 a 4.
- Etopósido 40 mg/m² IV días 1 a 4.

Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario. Levofloxacino 500 mg 1 comprimido diario. Fluconazol 200 mg/12h.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: no precisa
- > Profilaxis antiemética: nivel 3.

Reducciones de dosis: en pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

C) Esquema PomCyDex. Uso según protocolo ANEXO II.

✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Ciclofosfamida 50 mg VO en comida; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22.

Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día. Si persisten factores de riesgo trombóticos considerar mantener HBPM en lugar de AAS.
- > Profilaxis antiemética primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis: en pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

5. FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

5.1. INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

5.1.1 BORTEZOMIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Bortezomib® 3,5 mg vial Polvo para solución inyectable	EFG	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de BORTEZOMIB:

- Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. **Indicación financiada. ✓**
- Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona (**VMP**), en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. **Indicación financiada. ✓**
- Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida (**VTd**), en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. **Indicación financiada. ✓**

5.1.2 CARFILZOMIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Kyprolis® 10 mg vial Polvo para solución para perfusión	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario
Kyprolis® 30 mg vial	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario

Polvo para solución para perfusión		
Kyprolis® 60 mg vial		
Polvo para solución para perfusión	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Kyprolis®:

- Kyprolis® en combinación con daratumumab y dexametasona (**Dara-Kd**), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo. **Indicación no financiada.** ⚡
- Kyprolis® en combinación con lenalidomida y dexametasona (**KRd**) o con dexametasona sola (**Kd**) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo. **Indicación financiada.** ✔

5.1.3 IXAZOMIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Ninlaro® 2,3 mg, 3 cápsulas duras	TAKEDA PHARMA A/S	Uso hospitalario
Ninlaro® 3 mg, 3 cápsulas duras	TAKEDA PHARMA A/S	Uso hospitalario
Ninlaro® 4 mg, 3 cápsulas duras	TAKEDA PHARMA A/S	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Ninlaro®:

- Ninlaro®, en combinación con lenalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa. **Indicación no financiada.** ⚡

5.2. INMUNOMODULADORES

5.2.1 LENALIDOMIDA

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Lenalidomida® 5 mg Cápsulas duras	EFG	Uso hospitalario

Lenalidomida® 10 mg Cápsulas duras	EFG	Uso hospitalario
Lenalidomida® 15 mg Cápsulas duras	EFG	Uso hospitalario
Lenalidomida® 20 mg Cápsulas duras	EFG	Uso hospitalario
Lenalidomida® 25 mg Cápsulas duras	EFG	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Lenalidomida:

- En monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. **Indicación financiada. ✓**
- En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. **Indicación financiada. ✓**
- En combinación con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. **Indicación financiada. ✓**
- En monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. **Indicación financiada. ✓**

5.2.2 POMALIDOMIDA

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Imnovid® 3 mg Cápsulas duras	Bristol Myers Squibb	Uso hospitalario
Imnovid® 4 mg Cápsulas duras	Bristol Myers Squibb	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Imnovid®:

- Imnovid® en combinación con bortezomib y dexametasona (**PVd**) está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida. **Indicación financiada. ✓**

- Imnovid® en combinación con dexametasona (**Pd**) está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento. **Se restringe su utilización para tercera y cuarta línea de tratamiento.** ✓/⊘

5.2.3 TALIDOMIDA

Presentación:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Talidomida Accord 50mg Cápsulas duras	Accord Healthcare	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Talidomida:

- En combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis. **Indicación financiada.** ✓

5.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

5.3.1 DARATUMUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Darzalex® 20 mg/ml 1 vial Concentrado para solución para perfusión – 5 ml	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario
Darzalex® 20 mg/ml 1 vial Concentrado para solución para perfusión – 20 ml	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario
Darzalex® 1800 mg Solución inyectable 1 vial - 15 ml	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Darzalex®:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son

candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (**Dara-Rd**). **Indicación financiada.** ✓

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (**Dara-VMP**). **Indicación financiada.** ✓
- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (**Dara-VTd**). **Indicación financiada.** ✓
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (**Dara-Rd**). **Financiación restringida a la terapia DRd solo para pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo (tercera línea de tratamiento).** ✓/⊘
- En combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (**Dara-Vd**). **Indicación financiada.** ✓
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. **Indicación financiada.** ✓

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Darzalex® 1800 mg Solución inyectable 1 vial - 15 ml	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario

Además de las anteriores, Darzalex 1800mg presenta las siguientes indicaciones:

- En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (**Dara-VRd**). **Indicación financiada.** ✓

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple quiescente con alto riesgo de desarrollar mieloma múltiple.

Indicación en estudio. ?

- En combinación con pomalidomida y dexametasona (**Dara-Pd**) para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteosoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. **Indicación no financiada. ⓧ**

5.3.2 ISATUXIMAB

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Sarclisa® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Sanofi	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Sarclisa®:

- En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son elegibles para trasplante autólogo de células madre (**Isa-VRd**). **Indicación financiada. ✓**
- En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que **no son elegibles para trasplante autólogo** de células madre (**Isa-VRd**). **Indicación financiada. ✓**
- En combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (**Isa-Pd**). **Indicación financiada. ✓**
- En combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (**Isa-Kd**). **Financiado únicamente en tratados**

previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida se restringe el uso de la combinación a pacientes que hayan **recibido al menos dos regímenes** de tratamiento previo. ✓/⊘

5.3.3 ELOTUZUMAB

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Empliciti® 400 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión	Bristol Myers Squibb	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Empliciti®:

- Indicado, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. **Indicación no financiada.** ⊘
- Indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. **Indicación sin petición de financiación.** ?

5.3.4 TECLISTAMAB

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tecvayli® 10 mg/ml	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario
Tecvayli® 90 mg/mL	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Tecvayli®:

- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres terapias previas, incluido un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han demostrado progresión de la enfermedad a la

última terapia. **Financiación restringida a pacientes con diagnóstico documentado de MM según los criterios diagnósticos del IMWG, edad ≥ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, tener buen estado funcional ECOG 0-1 y no haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T dirigida frente a BCMA. ✓/⊘.**

5.3.5 ELRANATAMAB

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Elrexio [®] 40 mg/ml	Pfizer	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Elrexio[®]:

- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. **Financiación restringida a pacientes con diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG, edad ≥ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, tener buen estado funcional ECOG 0-1 y no haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T dirigida frente a BCMA. ✓/⊘**

5.3.6 BELANTAMAB MAFODOTINA

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Blenrep [®] 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	GSK	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Blenrep[®]:

- Indicado en pacientes adultos para el tratamiento de mieloma múltiple en recaída o refractario en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. **Indicación financiada.** ✓
- Indicado en pacientes adultos para el tratamiento de mieloma múltiple en recaída o refractario en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo incluyendo lenalidomida. **Indicación financiada.** ✓

5.3.7 TALQUETAMAB

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Talvey® 2 mg/mL	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario
Talvey® 40 mg/mL	Janssen-Cilag International N.V.	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Talvey:

- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. **Financiación restringida a pacientes con diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG, edad ≥ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y tener buen estado funcional ECOG 0-1.** ✓/⊗

5.4. INHIBIDORES SELECTIVOS DE EXPORTACIÓN NUCLEAR.

5.4.1 SELINEXOR

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Nexpovio® 20 mg comprimidos recubiertos con película	MIAS Pharma	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Nexpovio®:

- En combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. **Se restringe la financiación a pacientes adultos que han recibido al menos una línea previa de tratamiento y que sean refractarios a lenalidomida y a anti-CD38.** ✓/⊗
- En combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento. **Se restringe la financiación a combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro líneas de tratamiento y cuya enfermedad es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento.** ✓/⊗

5.5. ANÁLOGOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA.

5.5.1 MELFALÁN FLUFENAMIDA

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Pepaxti® 20 mg Polvo para solución para perfusión	Oncopeptides AB	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Pepaxti®:

- Indicado, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al

menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

En el caso de los pacientes con un trasplante autólogo de células madre, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante. **Indicación financiada.** ✓

5.6. TERAPIA CELULAR CAR T FRENTE A BCMA

5.6.1 IDECABTAGÉN VICLEUCEL

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Abecma 260 - 500 × 10 ⁶ células dispersión para perfusión	Bristol Myers Squibb	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Abecma®:

- Abecma® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.
- **Financiación restringida a cumplir los siguientes requisitos:**
 - **MM refractario y en recaída que habían recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluyendo un inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.**
 - **Estado funcional 0 o 1 según la escala ECOG.**
- **Quedan excluidos:**
 - **Pacientes con infección activa por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus de la Hepatitis B (VHB) y el Virus de la Hepatitis C (VHC).**
 - **Pacientes previamente tratados con otras terapias dirigidas contra BCMA, alotrasplante de células hematopoyéticas, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T**

modificados genéticamente. También los pacientes con antecedentes de trastornos del Sistema Nervioso Central, SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores.

5.6.2 CILTACABTAGÉN AUTOLEUCEL

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Carvykti 3,2 × 10 ⁶ – 1,0×10 ⁸ células, dispersión para perfusión	Janssen-Cilag International NV	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de Carvykti®:

- CARVYKTI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que **han recibido al menos tres tratamientos previos**, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.
- **Restricción a la indicación autorizada:**
 - **Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:**
 - Tener diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG;
 - Edad ≥ 18 años;
 - Haber recibido al menos 1 línea de tratamiento previa para el mieloma múltiple;
 - Haber recibido como parte de la terapia previa un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma;
 - Haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y ser refractarios a lenalidomida;
 - Tener buen estado funcional (ECOG grado 0 – 1);
 - Tener función renal, hepática, medular, cardíaca y pulmonar adecuadas;
 - No presentar historia previa de otros tratamientos frente a BCMA;
 - No haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T

- Sin antecedentes conocidos activos o previos de afectación del sistema nervioso central ni signos clínicos de afectación meníngea relacionada con el mieloma múltiple;
- Sin antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo;
- No haber sido sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 6 meses antes de la aféresis o tratamiento en curso con inmunosupresores, o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 12 semanas antes de la aféresis;
- Los pacientes con historia previa de infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C deben presentar carga viral indetectable.

5.6.3 CELULAS CAR-T AUTOLOGAS ARI0002H

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
ARI0002H 13,5-720 X 10e6 células dispersión para perfusión, 30 ml de dispersión para perfusión	Medicamento fabricación no industrial excepción hospitalaria.	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica de ARI0002H:

- Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo antiCD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. **Indicación financiada.** ✓

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. 32(3):309–22.
- European Cancer Information System (ECIS) 2024 [Internet]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/data-explorer#/estimates/estimated-incidence-mortality-by-country>
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346.
- Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020.4 (23): 5988-99.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.
- Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Adopted by CHMP 4 October 2021. EMA/49401/2022.
- The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2025. Cancer Stat Facts: Myeloma [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
- Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud. Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud de la Región de Murcia. 8 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=285307&expand=1>

ANEXO I: UTILIZACIÓN DE CARFILZOMIB EN PAUTA SEMANAL (FFT).

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de utilización de Carfilzomib en pauta semanal en pacientes con mieloma múltiple

Murcia, Noviembre de 2022

1. Introducción

La pauta de administración de carfilzomib autorizada en la ficha técnica en los diferentes esquemas es bisemanal (días 1, 2, 8, 9, 15, 16 de ciclos de 28 días) en la que las dosis se reducen en los días 1-2 del primer ciclo.

➤ **KRd:**

- ✓ 1º ciclo: Carfilzomib **20** mg/m² días 1 y 2; posteriormente **27** mg/m² días 8, 9, 15 y 16.
- ✓ 2º-12º ciclo: **27** mg/m² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
- ✓ A partir del ciclo 13: **27** mg/m² días 1, 2, 15 y 16.

➤ **Kd:**

- ✓ 1º ciclo: Carfilzomib **20** mg/m² días 1 y 2; posteriormente **56** mg/m² días 8, 9, 15 y 16.
- ✓ A partir del 2º ciclo: **56** mg/m² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

Sin embargo, hay diferentes publicaciones que constatan que la pauta semanal de Carfilzomib, ya sea dentro de un triplete con lenalidomida y dexametasona¹ o en un doblete con dexametasona², consiguen resultados similares en cuanto a eficacia y sin incremento de la toxicidad. Además, se obtiene una mejora de la calidad de vida de los pacientes, reducción de los costes indirectos (preparación en farmacia, atención en hospital de día médico) y, en

algún esquema, con reducción de la dosis total del fármaco administrada (menor coste).

Por otro lado, en la Región de Murcia hay experiencia en la administración de Carfilzomib con pauta semanal, gracias a los ensayos clínicos realizados en algunos de sus centros (EC KyCyDex y EC GEM-FIT).

2. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con MM que hayan experimentado recaídas tras, al menos, un tratamiento previo.

3. Criterios de exclusión

- Cardiopatía.

4. Esquemas de tratamiento a emplear

✓ **KRd:**

Carfilzomib días 1, 8, 15

- Ciclo 1: Carfilzomib 20 mg/m² días 1 y 2.
Posteriormente 56 mg/m² días 8 y 15 de ciclo.
- Ciclo 2 y siguientes: Carfilzomib 56 mg/m² días 1, 8, 15 de ciclo.

✓ **Kd:**

Carfilzomib días 1, 8, 15 (Pauta usada en el ensayo KyCyDex)

- Ciclo 1: Carfilzomib 20 mg/m² días 1; posteriormente 70 mg/m² días 8 y 15.
- Ciclos siguientes: 70 mg/m².

5. Eficacia, seguridad y coste de las pautas semanales.

En un estudio fase III, abierto y aleatorizado² se incluyeron 478 pacientes con MM recidivante o refractario para comparar la dosificación de una vez por semana con el esquema bisemanal. La SLP fue mayor en el grupo de una vez por semana que en el grupo bisemanal (11,2 meses [IC95%: 8,6-13,0] frente a 7,6 meses [IC95%: 5,8-9,2]) y con un HR de 0,69 (IC95%: 0,54-0,83 y p=0,0029)

La incidencia de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 fue del 68 % (n=161) en el grupo de una vez por semana y del 62 % (n=145) en el grupo de bisemanal. Los EA frecuentes de grado ≥ 3 fueron anemia (18 % en ambos grupos), neumonía (10% frente a 7%), trombocitopenia (7% en ambos grupos), neutropenia (6 % frente a 7%), hipertensión (6 % frente a 5 %), y disminución del recuento de plaquetas (4 % frente a 5 %). La tolerancia fue similar, con una tasa de suspensión debido a EA de carfilzomib del 13% frente a un 12%, respectivamente.

Se informaron EA graves relacionados con el tratamiento en un 21% de pacientes en el grupo semanal y 13 % pacientes en el grupo de bisemanal, siendo la neumonía y el síndrome de lisis tumoral los más frecuentes².

Se dispone de un análisis post-hoc³ que comparó los esquemas de dosificación semanal frente a bisemanal utilizando los datos de tres ensayos (A.R.R.O.W., CHAMPION-1 y ENDEAVOR). La tasa de respuesta global fue del 69,9 % (IC95 %:61,7-77,2%) para el esquema semanal y del 72,4 % (IC95%: 65,9-78,2%) para el esquema bisemanal. La mediana de SLP fue de 12,1 meses (IC95%: 8,4-14,3) para el semanal frente a 14,5 meses (IC95%: 10,2 - no evaluable) para el bisemanal. La frecuencia de EA grado ≥ 3 fue del 67,6% en el semanal y del 85,3% en el bisemanal.

6. Coste

	Esquema KRd	Esquema KRd pauta semanal en paciente joven sin comorbilidades	Esquema KRd pauta semanal GEM-FIT
Posología	Carfilzomib Ciclo 1 20 mg/m ² IV días 1 y 2. 27 mg/m ² días 8, 9, 15 y 16. Ciclos 2-12 27 mg/m ² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16. Ciclos ≥ 13 27 mg/m ² días 1, 2, 15 y 16. Lenalidomida 25 mg VO días 1 a 21.	Carfilzomib Ciclo 1 20 mg/m ² IV día 1 y 2. 56 mg/m ² IV días 8 y 15 Ciclo ≥ 2 56 mg/m ² IV días 1, 8 y 15 Lenalidomida 25 mg VO días 1 a 21	Carfilzomib Ciclo 1 20 mg/m ² IV días 1 y 2 36mg/m ² IV días 8, 9, 15 y 16. Ciclo 2 36 mg/m ² IV días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 Ciclo ≥ 3 56 mg/m ² IV días 1, 8 y 15 Lenalidomida 25 mg VO días 1 a 21
Coste del fármaco por ciclo (Paciente de 70 kg y 1,7 m²)			
Coste global del esquema/año			

Según los datos económicos, los esquemas presentan un coste similar y elevado en ambos casos.

7. Indicador de seguimiento del protocolo

- Supervivencia libre de progresión.
- Tiempo en tratamiento.

8. Bibliografía

1. Valentine Richez V et al. Carfilzomib weekly 20/56 mg/m², lenalidomide and dexamethasone for early relapsed refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2019 Jan;94(1):E17-E20. doi: 10.1002/ajh.25327. Epub 2018 Nov 25.
2. Moreau P et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W): interim analysis results of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):953-964.
3. Moreau P et al. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med.* 2020 May; 9(9): 2989–2996.

ANEXO II: UTILIZACIÓN DE POMALIDOMIDA-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECAÍDA

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona en Mieloma Múltiple Refractario/Recaída

Murcia, Noviembre de 2022

1. Introducción

El pronóstico de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída y refractario a un inmunomodulador y a un inhibidor del proteasoma es muy desfavorable con respuestas globales en torno al 30% y una supervivencia libre de progresión entre 4 a 6 meses¹. Si además el paciente presenta refractariedad al anticuerpo monoclonal antiCD38 el pronóstico es más ominoso con una mediana de supervivencia global de 6 meses².

El esquema pomalidomida-dexametasona es una alternativa terapéutica con indicación y financiación en nuestro país para este grupo de pacientes en recaída/refractariedad con una mediana de SLP de 4 meses en ensayo clínico MM-003³. La adicción de ciclofosfamida a este esquema ha demostrado un beneficio en términos de eficacia (aumento de mediana de SLP a 7,6 meses) en estudio de vida real publicado por el Grupo Español de Mieloma, presentando el esquema un buen perfil de seguridad y viable desde el punto de vista de la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario⁴.

2. Criterios de inclusión

Son candidatos a recibir el esquema PomCyDex aquellos pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario a lenalidomida, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Además debe cumplirse al menos alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante con dificultad para el acceso hospitalario.
- Pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante con imposibilidad de acceso venoso periférico.
- Pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante con signos o síntomas de neuropatía.
- Refractariedad o intolerancia a bortezomib para emplear la combinación de pomalidomida-bortezomib-dexametasona
- Refractariedad o intolerancia a isatuximab para emplear la combinación de pomalidomida-isatuximab-dexametasona

3. Criterios de exclusión

Serán excluidos a recibir el esquema PomCyDex aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a ciclofosfamida.

4. Esquema de tratamiento a emplear

- Ciclos cada 28 días:
 - Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 21.
 - Ciclofosfamida 50 mg VO en comida; días 1 a 21.
 - Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22.
- Medidas profilácticas
 - > Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160 mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días).
 - > Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario.
 - > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria

- > Tromboprofilaxis: HBPM a dosis profilácticas (4 primeros ciclos) y posteriormente valorar AAS 100 mg/día. Si persisten factores de riesgo trombóticos considerar mantener HBPM en lugar de AAS.
- > Profilaxis antiemética: Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento si precisa.
- > Reducción dosis: En pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

5. Eficacia, seguridad y coste del esquema

La adición de ciclofosfamida al esquema de pomalidomida-dexametasona (PomCyDex) ha demostrado un beneficio en términos de efectividad (aumento de respuestas globales a un 39% y una mediana de SLP a 7,6 meses) en población refractaria a lenalidomida y doble refractarios (lenalidomida y bortezomib) en estudio de vida real publicado por el Grupo Español de Mieloma, presentando el esquema un buen perfil de seguridad. En el estudio se incluyeron 100 pacientes que habían recibido una mediana de 3 líneas previas.

El principal motivo para la discontinuación del esquema fue la progresión (56%) y solo dos pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos entre los que destacaron la toxicidad hematológica y las infecciones, de forma totalmente equiparable al empleo de cualquier fármaco en esta línea de tratamiento en los pacientes con Mieloma Múltiple.

En este estudio los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: neutropenia (97%), infección (62%), trombocitopenia (61%) y toxicidad gastrointestinal (46%) incluyendo síntomas como diarrea, estreñimiento, vómitos, etc⁴. La combinación también resulta eficiente dado el bajo impacto económico de la ciclofosfamida oral.

6. Coste

	Esquema Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona
Posología	Pomalidomida cada 28 días: 4 mg VO en cena; días 1 a 21. Ciclofosfamida cada 28 días: 50 mg VO en comida; días 1 a 21.

Coste del fármaco por ciclo	
Coste global del esquema/ año	

7. Indicador de seguimiento del protocolo

- Supervivencia libre de progresión.
- Tiempo en tratamiento.

8. Bibliografía

1. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012; 26:149-57.
2. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-2275.
3. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
4. Rodriguez-Otero P, Sirvent M, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Analysis of the Pethema-GEM Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Jun;21(6):413-420.

ANEXO III: PROTOCOLO DE TERAPIA “HOLDING” Y TERAPIA PUENTE EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA CART ANTI BCMA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de terapias “Holding” y Puente en Mieloma Múltiple Refractario/Recaída

Murcia, MAYO de 2026

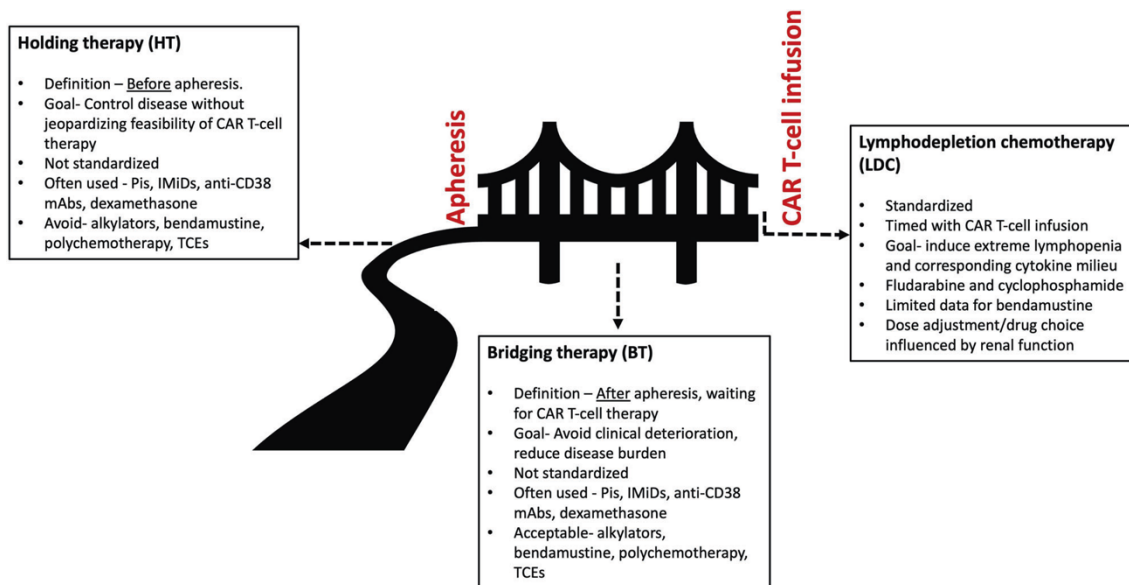
1. Introducción

La terapia “holding” o de contención (holding therapy) en mieloma múltiple (MM) tiene como objetivo controlar la enfermedad desde la recaída hasta el momento de la aféresis de linfocitos T permitiendo así la realización del procedimiento sin comprometer la viabilidad ni la eficacia del producto celular a obtener (ver esquema 1)¹. Es importante considerar el tiempo de lavado desde la terapia de contención hasta la fecha de linfoaféresis (consultar fichas técnicas y punto 7 de este anexo).

La terapia puente (bridging therapy) en MM tiene como objetivo controlar la enfermedad durante el intervalo entre la aféresis de linfocitos T y la infusión del CAR-T anti-BCMA, minimizando la progresión clínica sin comprometer la viabilidad ni la eficacia del producto celular (ver esquema 1). La mediana de tiempo desde la obtención de la linfoaféresis del paciente hasta la recepción del CART antiBCMA oscila entre 1 y 2 meses. Es por este motivo, que la terapia puente consistirá en 1 ó 2 ciclos de una terapia con un buen perfil de seguridad y con eficacia demostrada en el MM en recaída o refractariedad. Es importante considerar el tiempo de lavado desde la terapia puente hasta el inicio de la quimioterapia linfodeplectiva (consultar fichas técnicas y punto 7 de este anexo).

Entre los objetivos se encuentran: controlar la carga tumoral y los síntomas relacionados con el MM, prevenir progresión rápida o eventos clínicos mayores (insuficiencia renal, fracturas, hipercalcemia), evitar toxicidades que afecten la expansión, persistencia o función del CAR-T y mantener al paciente en condiciones clínicas óptimas para linfodepleción e infusión.

Esquema 1. Cronología de la terapia de contención y la terapia puente¹.



2. Criterios de inclusión

Son candidatos aquellos pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que sean candidatos para recibir terapia CART antiBCMA.

3. Esquema de tratamientos a emplear

3.1. Tratamientos RECOMENDADOS EN LA TERAPIA DE CONTENCIÓN

Se priorizan esquemas con aprobación y financiación en la línea de tratamiento en la que se encuentra el paciente, pudiendo utilizar los otros en caso de refractariedad o intolerancia previa.

En general, para pacientes no expuestos o sensibles a anticuerpo monoclonal antiCD38, se recomienda un esquema en combinación como estrategia preferida¹. Para pacientes triple refractarios, si no han sido expuestos a carfilzomib, serían de elección los esquemas con carfilzomib (monoterapia o asociado a pomalidomida) si no hay contraindicación^{1,2,3}.

Otras opciones incluyen esquemas con selinexor⁴ y el uso fuera de ficha técnica con venetoclax (inhibidor de bcl-2) en pacientes con t(11;14) con solicitud individualizada para su autorización⁵.

No están recomendados alquilantes, ni bendamustina, ni anticuerpos biespecíficos por el riesgo de comprometer la producción del CAR-T ni terapias dirigidas contra BCMA (diana terapéutica del CAR-T).

Recomendaciones en función del perfil de paciente:

- Pacientes expuestos a bortezomib y refractarios a lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: Isatuximab-carfilzomib-dexametasona (IKd), Isatuximab-pomalidomida-dexametasona (IPd), Carfilzomib-dexametasona (Kd) +/- pomalidomida, Pomalidomida-dexametasona +/- ciclofosfamida (Pomdex, PomCydex), Selinexor-dexametasona (Sd), Selinexor-bortezomib-dexametasona (SVd), daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd), daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd, SVd.
- Pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: IKd, IPd, Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd, daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, carfilzomib y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: IPd, Pomdex, PomCydex, Sd, daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Pomdex, PomCydex, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, pomalidomida y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: IKd, Kd, Sd, daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, carfilzomib, pomalidomida y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Sd.

- Pacientes pentarefractarios (bortezomib, carfilzomib, pomalidomida, lenalidomida y antiCD38):
 - Sd.

3.2. Tratamientos RECOMENDADOS EN LA TERAPIA PUENTE¹

Se priorizan esquemas con aprobación y financiación en la línea de tratamiento en la que se encuentra el paciente, pudiendo utilizar los otros en caso de refractariedad o intolerancia previa.

En general, para pacientes no expuestos o sensibles a anticuerpo monoclonal antiCD38, se recomienda un esquema en combinación como estrategia preferida¹. Para pacientes triple refractarios, si no han sido expuestos a carfilzomib, serían de elección los esquemas con carfilzomib (monoterapia o asociado a pomalidomida) si no hay contraindicación^{1,2,3}.

Otras opciones incluyen esquemas con selinexor⁴ (se debe tener en cuenta que un estudio retrospectivo ha asociado su uso con mayor riesgo de ICANs) y el uso fuera de ficha técnica con venetoclax (inhibidor de bcl-2) en pacientes con t(11;14) con solicitud individualizada para su autorización⁵.

Recomendaciones en función del perfil de paciente:

- Pacientes expuestos a bortezomib y refractarios a lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: Isatuximab-carfilzomib-dexametasona (IKd), Isatuximab-pomalidomida-dexametasona (IPd), Carfilzomib-dexametasona (Kd) +/- pomalidomida, Pomalidomida-dexametasona +/- ciclofosfamida (Pomdex, PomCydex), Selinexor-dexametasona (Sd), Selinexor-bortezomib-dexametasona (SVd), daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd), daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd, SVd.
- Pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: IKd, IPd, Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd, daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd +/- pomalidomida, Pomdex, PomCydex, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, carfilzomib y lenalidomida:

- Sensibles a antiCD38: IPd, Pomdex, PomCydex, Sd, daratumumab en monoterapia.
- Refractarios a antiCD38: Pomdex, PomCydex, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, pomalidomida y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: IKd, Kd, Sd, daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Kd, Sd.
- Pacientes refractarios a bortezomib, carfilzomib, pomalidomida y lenalidomida:
 - Sensibles a antiCD38: daratumumab en monoterapia.
 - Refractarios a antiCD38: Talquetamab, Sd.
- Pacientes pentarefractarios (bortezomib, carfilzomib, pomalidomida, lenalidomida y antiCD38):
 - Talquetamab, Sd.

Otras opciones menos recomendadas:

- Melfalán, Melflufen, bendamustina

4. Eficacia, seguridad y coste del esquema

Algunos estudios han plasmado ya que la eficacia de la terapia CAR-T depende en gran medida de la respuesta presentada por los pacientes previamente a la infusión de este. En aquellos pacientes que presentan RC o mejor la mediana de SLP estimada supera los 18 meses, mientras que en aquellos con RP el beneficio clínico es inferior al año y en aquellos pacientes en progresión franca inferior a los 6 meses². Con estos resultados, es imprescindible seleccionar una terapia con buena eficacia y que no comprometa la infusión del CART debido a fallo de producción o toxicidad que impide al paciente recibir la terapia CAR-T.

5. Coste

1-2 ciclos del esquema seleccionado.

6. Indicador de seguimiento del protocolo

- Tasa respuesta global
- Número de pacientes que llegan a la infusión.
- Fallos de obtención de linfocitos suficientes para la producción.
- Fallos de producción del CAR-T.
- Acontecimientos adversos graves.

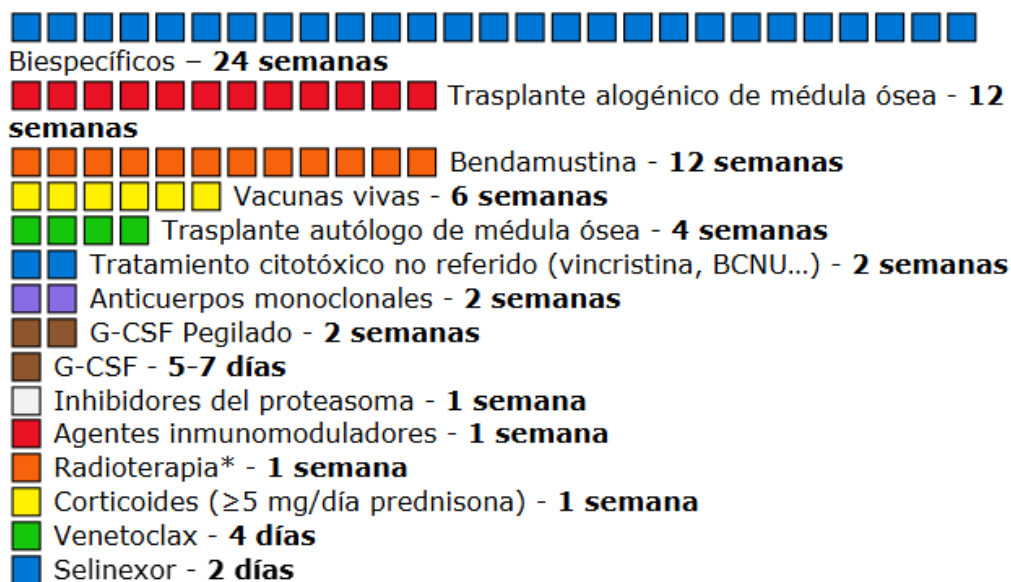
7. Tiempo de lavado para terapia CART-BCMA

Se realizan recomendaciones a partir de opiniones de expertos, considerando la vida media de los fármacos analizados con el fin de disminuir el riesgo de fallo en la producción (lavado pre-aféresis), y la toxicidad acumulada con quimioterapia linfodeplectiva (lavado pre-linfodepleción)^{6,7}.

7.1 Períodos de lavado pre-aféresis (Antes de linfoaféresis)

Antes de iniciar la aféresis, deben respetarse los períodos de eliminación específicos de los siguientes agentes (gráfica 1):

Gráfica 1. Períodos de lavado Pre-Aféresis para terapia CAR-T



*Radioterapia: No se requiere período de eliminación para 1-3 lesiones focales.

Nota: Estos períodos de lavado son recomendaciones generales y orientativas. Los períodos óptimos pueden variar según el producto CAR-T específico, la dosis total acumulada del fármaco y las características individuales del paciente. Ante la

duda, consultar siempre los protocolos institucionales y las guías del fabricante del producto CAR-T. La recomendación más general, cuando no se dispone de información específica, es un periodo de lavado mínimo de 14 días o 5 vidas medias (lo que sea menor), salvo para fármacos con un efecto prolongado sobre los linfocitos T, más allá de su periodo de eliminación, o toxicidades prolongadas que puedan comprometer el procedimiento.

7.2 Períodos de lavado pre-linfodepleción (Antes de inicio de quimioterapia linfodeplectiva)

Antes de iniciar la quimioterapia linfodeplectiva, deben respetarse los periodos de eliminación específicos de los agentes anteriores (ver gráfico 2). Es posible no terminar por completo el ciclo de tratamiento.

Gráfica 2. Períodos de lavado Pre-quimioterapia linfodeplectiva en terapia CAR-T.



Nota: Estos periodos de lavado son recomendaciones generales y orientativas. Los periodos óptimos pueden variar según el producto CAR-T específico, la dosis total acumulada del fármaco y las características individuales del paciente. Ante la duda, consultar siempre los protocolos institucionales y las guías del fabricante del producto CAR-T. La recomendación más general, cuando no se dispone de información específica, es un periodo de lavado mínimo de 14 días o 5 vidas medias

(lo que sea menor), salvo para fármacos con un efecto prolongado sobre los linfocitos T, más allá de su periodo de eliminación, o toxicidades prolongadas que puedan comprometer el procedimiento.

8. Bibliografía

1. Costa LJ, Banerjee R, Mian H, Weisel K, Bal S, Derman A et al. International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2025 Mar;39(3):543-554.
2. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, Nasserinejad K, Broijl A, Troia R, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere*. 2022 Sep 30;6(10):e786. Erratum in: *Hemasphere*. 2023 Feb 22;7(3):e856.
3. Fandrei D, Seiffert S, Rade M, Rieprecht S, Gagelmann N, Born P, et al. Bispecific Antibodies as Bridging to BCMA CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov*. 2025 Jan 8;6(1):38-54.
4. Khouri, J.; Sborov, D.; Rossi, A.; Martin, T.; Kashyap, T.; Mark, T et al. Focusing on Selinexor for Holding and Bridging Prior to CAR-T in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J. Clin. Med*. 2025, 14, 4071.
5. Popat R, Beksac M, Dimopoulos MA, Gatt ME, Gay F, Jo JC et al. Venetoclax-Dexamethasone Versus Pomalidomide-Dexamethasone in t(11;14)-Positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Primary Results of the Randomized, Phase III CANOVA Study. *J Clin Oncol*. 2026 Jan 20;44(3):164-175.
6. Pan UK Pharmacy Working Group (PWG) for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Medication Restrictions for Patients Having CAR T-cell Therapy. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/Medication-Restrictions-for-Patients-having-CAR-T-Therapy-V5-FINAL.pdf>
7. Van de Donk NWCJ, Moreau P, San-Miguel JF, Mateos MV, Dimopoulos MA, Zweegman S, et al; EMN Guidelines Committee. Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. *Lancet Haematol*. 2025 Aug;12(8):e635-e649. Epub 2025 Jun 25. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2025 Oct;12(10):e772.