



Región de Murcia
Consejería de Salud



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL
TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE
EN LA REGIÓN DE MURCIA
VERSIÓN 2.0/122022**

Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud - Región de Murcia
16 de diciembre de 2022

Código: CRFT/DOC/MM/2.0/122022

Índice

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple	3
2. Siglas y abreviaturas	6
3. INTRODUCCIÓN	8
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE	8
3.2. MIELOMA MÚLTIPLE	11
4. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	15
4.1. INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA	15
4.1.1 BORTEZOMIB	15
4.1.2 CARFILZOMIB	16
4.1.3 IXAZOMIB	16
4.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES	17
4.2.1. DARATUMUMAB	17
4.2.2. ISATUXIMAB	18
4.2.3. ELOTUZUMAB	19
4.2.4. BELANTAMAB MAFODOTINA	19
4.2.5. TECLISTAMAB	20
4.3. INMUNOMODULADORES	21
4.3.1. LENALIDOMIDA	21
4.3.2. POMALIDOMIDA	22
4.3.3. TALIDOMIDA	22
4.4. INHIBIDORES SELECTIVOS DE EXPORTACIÓN NUCLEAR.	23
4.4.1. SELINEXOR	23
4.5. TERAPIA CELULAR CAR T FRENTE A BCMA	24
4.5.1. IDECABTAGENE VICLEUCEL	24
4.5.2. CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL	24
5. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	25
5.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	25
5.1.1. Pacientes no candidatos a trasplante	25
5.1.2. Pacientes candidatos a trasplante	33
5.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO	42
5.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y POSTERIORES	51
6. TRATAMIENTO DE SOPORTE	64
6.1 GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD ÓSEA EN MM.	64
6.2. GUÍA DE MANEJO DE ANEMIA EN MIELOMA MÚLTIPLE.	68
7. MARCO LEGAL	70
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXO I: UTILIZACIÓN DE ESQUEMA VRD EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNOSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE	76
ANEXO II: UTILIZACIÓN DE DARA-VRD EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNOSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE	79
ANEXO III: UTILIZACIÓN DE BORTEZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXA EN MANTENIMIENTO	82
ANEXO IV: UTILIZACIÓN DE CARFILZOMIB EN PAUTA SEMANAL (FFT)	86
ANEXO V: UTILIZACIÓN DE CARFILZOMIB-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECAÍDA	90
ANEXO VI: UTILIZACIÓN DE POMALIDOMIDA-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECAÍDA	94

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

D^a. Isabel Ayala Viguera

Directora General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (SMS). 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.

Coordinadores del Grupo de Trabajo

D Vicente Arocas Casañ

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

D Jaime Mateo Carmona

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS). 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. Felipe de Arriba de la Fuente

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

D. Victoriano Beltrán Agulló

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo (Yecla).

D. Valentín Cabañas Perianes

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 Dolores González Serna

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital Los Arcos (Murcia).

Dña. Pascuala Guardiola Gómez

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

D. Francisco José Martínez Cánovas

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

Dña. Mónica Martínez Penella

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

Dña. Pilar Pacheco López

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

Dña. Carmen Poveda Ganga

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao (Cieza).

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).

Dña. Isabel Susana Robles García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca de la Cruz).

Dña. M. Paz Ros Torres

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

D. Juan Carlos Ruiz Ramírez

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

Dña. Inmaculada Sánchez Martínez

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao (Cieza).

D. Ignacio Sánchez Serrano

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Servicio de Hematología. Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca de la Cruz).

Dña. Francisca Sánchez Teruel

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Castillo (Yecla).

2. Siglas y abreviaturas

BOE: Boletín Oficial del Estado

BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia

CIEMPS: Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios

CIP: Código de Identificación Personal

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dara-Kd: Esquema de tratamiento con daratumumab, Kyprolis® (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, Velcade® (bortezomib), melfalán y prednisona.

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

DGCCSSNSYF: Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

EA: eventos adversos

ESMO: European Society of Medical Oncology

GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto

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.

Kd: Esquema de tratamiento Kiprolis® (carfilzomib) y dexametasona.

KRd: Esquema de tratamiento Kiprolis® (carfilzomib), Revlimid® (lenalidomida) y dexametasona.

MM: Mieloma Múltiple.

MMND: Mieloma Múltiple de Nuevo Diagnóstico.

MMs: Mieloma Múltiple sintomático

Pd: Esquema de tratamiento pomalidomida y dexametasona

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

PVd: Esquema de tratamiento pomalidomida, Velcade® (bortezomib) y dexametasona.

R-ISS: Índice Pronóstico Internacional Revisado (del inglés Revised International Staging System).

RC: Remisión Completa.

Rd: Esquema de tratamiento Revlimid® (lenalidomida) y dexametasona

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SMS: Servicio Murciano de Salud

SNS: Sistema Nacional de Salud

TAPH: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

VCD: Esquema de tratamiento Velcade® (bortezomib), ciclofosfamida y dexametasona

VMP: Esquema de tratamiento Velcade® (bortezomib), melfalán y prednisona.

VRd: Esquema de tratamiento Velcade® (bortezomib), lenalidomida y dexametasona.

VTd: Esquema de tratamiento Velcade® (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* [en adelante, la Comisión (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.

Además, el GTMM debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento, lo que implica establecer parámetros para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento, así como realizar los algoritmos de tratamiento de los distintos tipos de MM.

En el caso concreto de los pacientes con MM tratados con los medicamentos incluidos en este documento de consenso, las variables que se registrarán son los que aparecen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Variables de estudio

- Fecha de diagnóstico
 - Tipo de mieloma múltiple (según componente monoclonal)
 - Código de Identificación Personal (CIP) del Sistema Nacional de Salud (SNS)
 - Tratamientos previos, incluido el trasplante
 - Línea de tratamiento
 - Fecha del primer ciclo de tratamiento
 - Fecha de siguiente línea de tratamiento
 - Fecha de *exitus*
 - Respuesta alcanzada:
 - Respuesta completa-estricta
 - Respuesta completa
 - Respuesta parcial-muy buena
 - Respuesta parcial
 - Enfermedad estable
 - Progresión de la enfermedad
 - Refractoriedad al tratamiento
 - Número de ciclos administrados
 - Efectos secundarios:
 - Neuropatía
 - Trombosis
 - Otros
-

Para que esto pueda llevarse a cabo es 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 y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su

desarrollo. Asimismo, debe permitir su adaptación 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.

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.

Para la clasificación de la evidencia se han utilizado los niveles de evidencia y grados de recomendación (tabla 1 y 2) empleados en la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (*Dimopoulos MA et al. 2021*).

Tabla 2. Niveles de evidencia	
I	Al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad.
II	Ensayos aleatorizados pequeños o grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metanálisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohortes prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o de casos y controles
V	Estudios sin grupo control, series de casos, opiniones de expertos

Tabla 3. Grados de recomendación	
A	Evidencia firme de eficacia con un beneficio clínico sustancial. Recomendación muy alta.
B	Evidencia firme o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado. Recomendado en general.
C	Evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.). Opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso. No recomendado en general.
E	Evidencia firme en contra de la eficacia o para un resultado adverso. No recomendado nunca.

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 (DGCCSSNSYF) no podrán utilizarse para dichas indicaciones. Por otro lado, 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 y disponible en: <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=285307&expand=1>

En la elaboración de este Documento de Consenso sobre el tratamiento del MM han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y Servicios de Hematología de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Hospital General Universitario Morales Meseguer; Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena); Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca de la Cruz); Hospital de la Vega - Lorenzo Guirao (Cieza); Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (San Javier); Hospital Rafael Méndez (Lorca) y Hospital Virgen del Castillo (Yecla)*, 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 Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMM ha elaborado el presente **Documento de consenso sobre el tratamiento del mieloma múltiple**.

3.2. MIELOMA MÚLTIPLE

El MM es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación, fundamentalmente en la médula ósea, de un clon de células plasmáticas que, en la mayoría de los casos, produce y secreta una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (*Palumbo A. et al, 2011*). Existen diferentes tipos de mieloma, basados en el tipo de inmunoglobulina (paraproteína) producida. El tipo de MM más frecuente es el que produce la IgG (65%), seguida de IgA y los tipos IgM, IgE, e IgD, que tienen una incidencia menor.

El MM supone el 10% de las neoplasias de la médula ósea. Su incidencia anual es de aproximadamente 5 casos por cada 100.000 habitantes y la mediana de

edad de los pacientes afectados es de 65 años, no existiendo grandes diferencias entre sexos.

El pronóstico del MM depende de una gran variedad de factores, entre los que se encuentran la edad, el estadio al diagnóstico o el perfil citogenético del tumor.

Según el International Myeloma Working Group (IMWG) (*Rajkumar V; 2014*) los criterios diagnósticos del Mieloma Múltiple sintomático (MMs), para diferenciarlo del MM indolente o quiescente y la Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), incluyen:

- Infiltración de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y:
 - Evidencia de daño orgánico debida al MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal).
 - Presencia de $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en médula ósea.
 - Alteración en la ratio K/L ≥ 100 o $\leq 0,01$.

El daño orgánico determina la morbilidad progresiva del MM que, en última instancia, desembocará en mortalidad asociada a infección o a destrucción ósea y, con menor frecuencia, a complicaciones neurológicas e hiperviscosidad.

En cuanto a la estratificación del riesgo, en ausencia de trisomías concurrentes, los pacientes con delección 17p, translocaciones t (4;14), t (14;16) y t (14;20) pueden ser considerados MM de alto riesgo, mientras que el resto [trisomías, t (11;14), t (6;14)] se pueden considerar de riesgo moderado y leve (*Rajkumar V. et al, 2014*).

La tasa de progresión de la enfermedad está influenciada por el tipo de enfermedad citogenética subyacente: pacientes con translocación t (4;14), delección 17p y amplificación 1q parecen tener un mayor riesgo de progresión del MM quiescente a activo no quiescente (*Rajkumar V et al, 2014*).

Finalmente, para determinar el pronóstico del MM hay que tener en cuenta los tres estadios del MM según el Índice Pronóstico Internacional Revisado (R-ISS, del inglés Revised International Staging System), en el que se tienen en cuenta cuatro parámetros: la $\beta 2$ microglobulina, albúmina, LDH y alteraciones citogenéticas en médula ósea (*Palumbo A et al, 2015*):

- **Estadio I:** $\beta 2M < 3.5$ mg/dl y $ALB \geq 3.5$ g/dl con LDH normal y sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo
- **Estadio II:** Incluye los siguientes supuestos:
 - $ALB < 3.5$ g/dl o $\beta 2M 3.5-5.49$ mg/dl.
 - Estadios I con LDH elevada o con alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del17p, t(4;14) o t(14;16)
 - Estadios III con LDH normal y sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del17p, t(4;14) o t(14;16).
- **Estadio III:** $\beta 2M \geq 5.5$ mg/dl y LDH elevada o alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del17p, t(4;14) o t(14;16).

A pesar de los grandes avances logrados en los últimos años, el MM sigue siendo una enfermedad incurable, debido a que la mayoría de los pacientes presentan episodios de recaída o progresión de la enfermedad a lo largo de su evolución. Por este motivo, la actitud terapéutica de rescate en las sucesivas recaídas representa una parte muy importante en el tratamiento.

La disponibilidad de nuevos agentes no citostáticos, basados en un mejor conocimiento de la biología del MM, han mejorado la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con MM en recaída. Sin embargo, a pesar de la utilización de nuevos esquemas de tratamiento, las recaídas son frecuentes, circunstancia que, según las características de la recaída/progresión, ensombrece el pronóstico y obliga a tratamientos de rescate que resultan menos eficaces (*Kumar SK et al, 2012*).

El Panel de Consenso del IMWG clasifica el MM como MM refractario primario; MM refractario; MM recaída; MM recaída y refractario y MM doble refractario. Los criterios de MM en progresión o recaída y de respuesta están claramente delimitados a nivel internacional (*Kumar et al, 2016*).

Las terapias actualmente existentes para MM consisten básicamente en el empleo de: inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida); anticuerpos monoclonales (daratumumab, isatuximab, belantamab mafodotina, elotuzumab, teclistamab); inhibidores selectivos de exportación nuclear (selinexor); esteroides y agentes quimioterápicos (alquilantes, antraciclinas, nitrosoureas, bendamustina), y terapia celular CAR-T frente a BCMA (idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel), entre otros.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se realiza en pacientes candidatos al mismo (pacientes <65-70 años). Aproximadamente el 60% de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) en Europa no son candidatos para TAPH, para quienes los objetivos y estrategias de tratamiento difieren enormemente. El objetivo, en cualquier caso, es lograr el control de la enfermedad (*Jakubowiak A et al. 2012; Moreau P et al, 2012*).

4. Fármacos de alto índice de impacto utilizados en el tratamiento del Mieloma Múltiple

4.1. INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

4.1.1 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. ✓**

4.1.2 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 Polvo para solución para perfusión	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario
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.** ✓

4.1.3 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.** ☹

4.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES

4.2.1. 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 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.** ✓
- 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.** ⊘

4.2.2. 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 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. ✓/ ⊘
- 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.** ✓

4.2.3. 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®:

- Empliciti® está 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.** ☒
- Empliciti® está 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.** ?

4.2.4. 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®:

- En monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia. **Indicación financiada.** ✓

4.2.5. 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®:

- Tecvayli® está indicado como 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 en el última terapia. **Indicación pendiente de financiación. ?**

4.3. INMUNOMODULADORES

4.3.1. 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:

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

4.3.2. 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. ✓/⊘**

4.3.3. TALIDOMIDA

Presentación:

Medicamento*	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Thalidomide Celgene 50mg Cápsulas duras	Bristol Myers Squibb	Uso hospitalario

*Autorizado por la AEMPS, no comercializado en España.

Indicaciones según ficha técnica de Talidomida:

- Thalidomide Celgene 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.

4.4. INHIBIDORES SELECTIVOS DE EXPORTACIÓN NUCLEAR.

4.4.1. 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®:

- Nexpovio® está indicado 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. **Sin solicitud de comercialización. ?**
- Nexpovio® en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. **Sin solicitud de comercialización. ?**

4.5. TERAPIA CELULAR CAR T FRENTE A BCMA

4.5.1. IDECABTAGENE 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. **Indicación pendiente de financiación. ?**

4.5.2. CILTACABTAGENE 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. **Indicación pendiente de financiación. ?**

5. Esquemas 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.

5.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

5.1.1. 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 FINANCIADOS #								
Pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante								
Rd	<	VMP	≈	VRd	<<	Dara-VMP	≈	Dara-Rd
(I,A)*		(I, A)*		(I,A)*		(I, A)*		(I,A)*

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

*Recomendaciones de la guía ESMO 2021

Recomendaciones del GTMM:

R

- La elección entre las diferentes combinaciones disponibles se basará en criterios de eficiencia, toxicidades esperables y riesgo citogenético.
- Se valorarán las siguientes situaciones:
 - En pacientes con signos/síntomas o diagnóstico de neuropatía antes del inicio de tratamiento se desaconseja el empleo de esquemas con Bortezomib (Dara-VMP, VMP o VRd).
 - En pacientes con citogenética de alto riesgo valorar el uso de VRd o VRd lite.
 - En pacientes con imposibilidad de acceso hospitalario o comorbilidades importantes valorar el empleo de Rd.
 - En ausencia de otras situaciones, el esquema más eficiente es el VRd.

A) Esquema Dara-VMP (hasta progresión). Financiado. ✓

✓ Ciclos 1 (ciclos de 6 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1, 8, 15, 22, 29 y 36.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- Melfalán 9 mg/m² VO; días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO; días 1 a 4.

✓ Ciclos 2-9 (ciclos de 6 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1 y 22.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 8, 22 y 29.
- Melfalán 9 mg/m² VO; días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO; días 1 a 4.

✓ Ciclos ≥ 10 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

> Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.

> Postmedicación daratumumab: Metilprednisolona 20 mg diarios VO (o corticoide equivalente diario) los dos días siguientes al tratamiento.

> Profilaxis infecciosa: Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario.

> Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria

> Tromboprofilaxis: no precisa

> Profilaxis antiemética primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

> Si creatinina mayor de 2 mg/dL reducción del 50% de la dosis de melfalán.

Condiciones de financiación según IPT, 35/2019. V1, 9 de octubre de 2019.

Darzalex® ha sido **financiado** en combinación con **bortezomib, melfalán y prednisona** en el tratamiento de pacientes adultos con **mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son 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 tener en cuenta la estrategia global del tratamiento considerando las posibles líneas posteriores.

B) Esquema VMP (9 ciclos). Financiado. ✓

ESQUEMA VISTA:

✓ Ciclos 1 a 4 (ciclos de 6 semanas):

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- Melfalán 9 mg/m² VO; días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO; días 1 a 4.

✓ Ciclos 5 a 9 (ciclos de 6 semanas):

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 8, 15, 22.
- Melfalán 9 mg/m² VO; días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m² VO; días 1 a 4.

ESQUEMA VISTA-modificado:

✓ Ciclo 1 (ciclos de 6 semanas):

- Bortezomib 1,3 mg/m²; días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
- Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.

- ✓ Ciclos 2 a 9: (ciclos de 6 semanas):
 - Bortezomib 1,3 mg/m²; días 1, 8, 15, 22.
 - Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
 - Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.

Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: no precisa
- > Profilaxis antiemética primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

- > Si creatinina mayor de 2 mg/dL reducción del 50% de la dosis de melfalán.

C) Esquema Dara-Rd (hasta progresión). Financiado. ✓

- ✓ Ciclos 1-2 (ciclos de 4 semanas):
 - Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1, 8, 15 y 22.
 - Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
 - Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 (los días que coincida con daratumumab administrar de 1 a 3 horas antes de su administración)
- ✓ Ciclos 3-6 (ciclos de 4 semanas):
 - Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1 y 15
 - Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
 - Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (* El día que coincida con daratumumab, administrar la dosis de dexametasona dividida en dos días, 20 mg días 1, 2, 15, 16 y siempre de 1 a 3 horas antes de daratumumab).
- ✓ Ciclos ≥7 (ciclos de 4 semanas):
 - Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.
 - Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.

- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (* El día que coincida con daratumumab, administrar la dosis de dexametasona dividida en dos días, 20 mg días 1, 2 y siempre de 1 a 3 horas antes de daratumumab).

Medidas profilácticas

- > Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- > Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.
- > Postmedicación daratumumab: Metilprednisolona 20 mg diarios VO (o corticoide equivalente diario) los dos días siguientes al tratamiento.
- > 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 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.
- > Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Condiciones de financiación según IPT, 23/2018. V3, 3 de noviembre de 2022.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido **resolución de financiación** para la indicación de daratumumab 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.

La elección entre daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

D) Esquema Rd (hasta progresión). Financiado. ✓

✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Lenalidomida 25 mg VO en cena; 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 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.

> Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Condiciones de financiación según BIFIMED. Consultado 05/10/2022.

Lenalidomida, en combinación con dexametasona, está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que **no son candidatos para un trasplante**

E) Esquema VRd (hasta progresión). Financiado. ✓

✓ Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas):

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 14.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12

✓ Ciclos ≥9 (ciclos de 4 semanas):

- Lenalidomida 15 mg VO en cena; días 1 a 28
- 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 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.

> Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Esquema VRd-lite (hasta progresión).

✓ Ciclos 1-9 (ciclos de 5 semanas):

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 8, 15 y 22.

- Lenalidomida 15 mg VO en cena; días 1 a 21.
 - Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.
- ✓ Ciclos 10-15 (ciclos de 4 semanas):
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1 y 15
 - Lenalidomida 15 mg VO en cena; días 1 a 21
- ✓ Ciclos ≥16 (ciclos de 4 semanas):
- Lenalidomida 15 mg VO en cena; días 1 a 21.

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 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.
- > Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Condiciones de financiación según IPT, 54/2021. V1, 12 de noviembre de 2021.

La **DGCCSSNSYF ha emitido resolución de financiación** para la indicación de lenalidomida en terapia combinada con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

La elección entre lenalidomida en terapia combinada con bortezomib y dexametasona y las otras alternativas en combinación existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

5.1.2. Pacientes candidatos a trasplante:

5.1.2.1. Tratamiento de inducción-consolidación:

El tratamiento de referencia consiste en una inducción de 4 a 6 ciclos con quimioterapia seguida de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o dos ("tándem") en caso de citogenética de alto riesgo o respuesta subóptima tras el primero. Posteriormente se realiza un mantenimiento hasta intolerancia o progresión. El paciente no debe ser refractario primario para la obtención de unos mejores resultados postTAPH.

ESQUEMAS FINANCIADOS #		
Inducción en pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante		
VTd (I,A)*	<<	Dara-VTd (I,A)*

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

*Recomendaciones de la guía ESMO 2021

ESQUEMAS FUERA DE FICHA TÉCNICA #					
Inducción en pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante					
VCd (II,B)*	≈	VRd (II,B)*	≈	VRd- PACE	<< Dara-VRd

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

*Recomendaciones de la guía ESMO 2021

Recomendaciones del GTMM:



- Actualmente los esquemas con indicación son VTd y Dara-VTd, presentando el cuadruplete mayor eficacia en términos de respuesta.
- En pacientes con riesgo de acontecimiento adverso irreversible por talidomida o se prevea su desarrollo se recomienda valorar el uso de VRd y Dara-VRd de acuerdo al protocolo de uso fuera de ficha técnica (FFT) incluido en los anexos I y II de este documento.
- El uso del esquema Dara-VRd estará condicionado a la inclusión de los datos y del seguimiento en una base de datos regional, que permita conocer los resultados en vida real de esta estrategia (Anexo II).

A) Esquema Dara-VTd. (Inducción 4 ciclos + TASPE + consolidación x2 a valorar por facultativo). Financiado. ✓

✓ Ciclos 1-2 (cada 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o IV los días 1, 8, 15 y 22
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Talidomida 100 mg/día; días: 1 a 28.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23

✓ Ciclos 3-6 (cada 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o IV los días 1, 15.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Talidomida 100 mg/día; días: 1 a 28.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1, 2, 8, 9, 15, 16

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

> Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.

> Postmedicación daratumumab: ver esquema.

> 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. Levofloxacin 500 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 \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Otros comentarios

> Esquema no recomendado en caso de neuropatía basal.

Condiciones de financiación según IPT, 57/2021. V2, 07 de septiembre de 2022.

Financiación para la indicación de daratumumab 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.

La elección entre daratumumab en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

B) Esquema VTd (cada 28 días): (Inducción 4-6 ciclos + TASPE).

Financiado. ✓

✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Talidomida 100 mg VO en cena: días 1 a 28.
- Dexametasona 40 mg VO: días 1 a 4 y de 9 a 12.

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. Levofloxacin 500 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 \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Comentarios a esta opción:

- La neuropatía periférica es el efecto secundario más frecuente y que precisa un seguimiento más estrecho. En caso de neuropatía basal o durante el tratamiento, este esquema no está recomendado.

C) Esquema VRd (Inducción 4-6 ciclos + TASPE)

Indicación no aprobada en FT. Uso FFT según protocolo ANEXO I.

✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena: días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO: días 1 a 4 y de 9 a 12.

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. Levofloxacino 500 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 \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

> Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

D) Esquema Dara-VRd (Inducción 4-6 ciclos + TASPE)

Indicación no aprobada en FT. Uso FFT según protocolo ANEXO II.

✓ Ciclos 1-2 (cada 28 días):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16mg/kg IV los días 1, 8, 15 y 22
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO días 1-21.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1 a 4 y 9 a 12.

✓ Ciclos 3-6 (cada 28 días):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16mg/kg IV los días 1, 15.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO días 1-21.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1 a 4 y 9 a 12.

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

> Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.

> Postmedicación daratumumab: ver esquema.

> 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. Levofloxacino 500 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.

E) Esquema VCd: (Inducción 4-6 ciclos + TASPE)

Indicación no aprobada en ficha técnica. FFT

✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Ciclofosfamida 300 mg/m² VO o IV días 1, 8, 15 y 22.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1 a 4, 8 a 11 y de 15 a 18

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. Levofloxacino 500 mg 1 comprimido diario.

> Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria

> Tromboprofilaxis: no precisa

> Profilaxis antiemética primaria: ondansetron 8 mg/12 horas los días 1, 8, 15 y 22. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

> En pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

F) Esquema VRd-PACE (Inducción 4 ciclos + TASPE)

Indicación no aprobada en ficha técnica. FFT

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

- Bortezomib 1 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena: días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO: días 4 a 7.
- Cisplatino 10 mg/m² IV días 4 a 7.

- Adriamicina 10 mg/m² IV días 4 a 7.
- Ciclofosfamida 400 mg/m² IV días 4 a 7.
- Etopósido 40 mg/m² IV días 4 a 7.

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. Levofloxacino 500 mg 1 comprimido diario. Fluconazol 200 mg/12h.
- > 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 días 4, 5, 6 y 7 de cada ciclo.

Reducciones de dosis:

- > En pacientes \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.
- > Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

5.1.2.2. Movilización.

La movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se realizará durante la inducción entre el final del 3^o-4^o 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/12h 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 \leq 83 kg el día +4 a las 23 horas.

B) Movilización con Ciclofosfamida+ Filgrastim (Uso FFT).

- Ciclofosfamida 1,5 g/m² día IV el día +1.
- MESNA 500 mg/m² a las 0, 4 y 8 horas de Ciclofosfamida.
- Filgrastim 10 a 20 µg/kg/12h los días +7,+8,+9,+10 y +11.

5.1.2.3. Acondicionamiento.

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

5.1.2.4. Mantenimiento.

El tratamiento de mantenimiento hace referencia a una terapia continuada tras el trasplante de médula con dosis limitadas respecto a la inducción con el objetivo de prolongar la respuesta con un perfil de baja toxicidad.

El único fármaco con indicación aprobada en mantenimiento es lenalidomida. Otras opciones como lenalidomida-bortezomib o interferón no presentan indicación aprobada.

Recomendaciones del GTMM:



- Se recomienda el uso de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento.
- Valorar el empleo de bortezomib y lenalidomida en combinación en pacientes con citogenética de alto riesgo al diagnóstico según criterios de uso del protocolo FFT incluido en el anexo III de este documento.

A) Lenalidomida: Tratamiento diario hasta progresión/intolerancia.

Financiado. ✓

- ✓ Ciclos 1-3 (cada 4 semanas)
 - Lenalidomida 10 mg VO en cena hasta progresión o intolerancia días 1 a 28.
 - ✓ Ciclos ≥4 (cada 4 semanas): Hasta progresión o intolerancia
 - Lenalidomida 15 mg VO en cena hasta progresión o intolerancia días 1 a 28.
- Por decisión facultativa se puede continuar con la dosis de 10 mg diarios.

Medidas preventivas

- > Profilaxis infecciosa: considerar individualmente
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: AAS 100 mg/día. Si persisten factores de riesgo trombóticos considerar mantener HBPM en lugar de AAS.

Condiciones de financiación según BIFIMED. Consultado 05/10/2022. En monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. **Indicación financiada.**

B) Bortezomib-Lenalidomida: 3 años.

Indicación no aprobada en FT. Uso FFT según protocolo ANEXO III.

- Ciclos 1-36 (cada 28 días):
 - Lenalidomida (10 mg/día oral) los días 1-21
 - Bortezomib (1.3 mg/m² semanal SC), días 1,8,15,22
 - Dexametasona (40 mg semanal oral), días 1,8,15,22
- Ciclos ≥37 (cada 28 días):
 - Lenalidomida (10 mg/día oral) los días 1-28
- Medidas profilácticas
 - > Profilaxis infecciosa: Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario. Valorar cotrimoxazol oral 800/160 mg lunes, miércoles y viernes (según cada centro)
 - > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
 - > Tromboprofilaxis: AAS 100 mg/día. Si persisten factores de riesgo trombóticos considerar HBPM.
 - > Profilaxis antiemética primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

- > Dexametasona: reducción del 50% de la dosis total en pacientes ≥75 años

5.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

En la última década se han incorporado de forma sucesiva diferentes agentes al tratamiento de 1ª línea del MM. En ocasiones, el uso de estos nuevos fármacos se ha realizado en fases precoces de su desarrollo en el contexto de ensayos clínicos. Por ello, debemos considerar a los pacientes con MM que requieren iniciar un tratamiento de 2ª línea como una población heterogénea.

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.

El uso generalizado de lenalidomida en 1ª línea ha puesto el foco en la dificultad que entraña rescatar a los pacientes que cumplen criterios de refractariedad a este fármaco.

ESQUEMAS FINANCIADOS #				
MM 2ª Línea				
KRd (I,A)*	<	Dara-Vd (I,A)*	<	Kd (I,A)*
			<	PVd (I,A)*
				Isa-Kd (I,A)*

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

*Recomendaciones de la guía ESMO 2021

ESQUEMAS SIN INDICACIÓN
APROBADA EN 2ª LÍNEA
KCyDex

Recomendaciones del GTMM:



- La elección entre las diferentes combinaciones disponibles se basará en criterios de eficiencia, comorbilidades presentes, toxicidades esperables, así como el plan terapéutico global.

- Se valorarán las siguientes situaciones:

- En pacientes no refractarios a lenalidomida se recomienda KRd.
- En 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 Dara-Vd o Kd. El esquema Isa-Kd no se encuentra financiado en esta situación y el PVd es el que tendría un mayor coste.
- 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 Kd o PVd.
- En pacientes refractarios a daratumumab (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde la última dosis administrada), no debería utilizarse el esquema Isa-Kd.
- En aquellos casos que exista refractariedad o intolerancia a lenalidomida y a un anticuerpo monoclonal antiCD38 que imposibilite el uso de Isa-Kd, se propone el uso de KCyDex de acuerdo al anexo V de este documento (FFT).
- 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, como Dara-Vd y PVd.
- En base a los IPT actuales, el uso de PVd en esta línea se restringe a pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida, y el uso de Isa-Kd a pacientes tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida que han recibido al menos un tratamiento previo.

A) Daratumumab, Bortezomib, Dexametasona (DaraVd; CASTOR) (ciclo/21 días). Financiado. ✓

Opción válida en aquellos pacientes que han recibido bortezomib, pero no son refractarios a este agente y en pacientes refractarios o intolerantes a lenalidomida.

✓ Ciclos 1-3 (ciclos de 3 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1, 8 y 15.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11 cada 21 días de C1 a C8.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 (los días que coincida con daratumumab administrar de 1 a 3 horas antes de su administración)

✓ Ciclos 4-8 (ciclos de 3 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11 cada 21 días de C1 a C8.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 (los días que coincida con daratumumab administrar de 1 a 3 horas antes de su administración)

✓ Ciclos ≥9 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

> Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.

> Postmedicación daratumumab: indicada en el esquema.

> Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160 mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg 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 \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Condiciones de financiación según IPT, 22/2018. V1, 21 de junio de 2018

Tras la valoración de los datos económicos, se considera que la combinación de **daratumumab con bortezomib y dexametasona** es una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas **tras, al menos, un tratamiento previo**.

B) Carfilzomib, Lenalidomida, Dexametasona (KRd; ASPIRE) Financiado. ✓

✓ Ciclo 1 (ciclos de 4 semanas):

- Carfilzomib 20 mg/m² IV días 1 y 2. Carfilzomib 27 mg/m² días 8, 9, 15 y 16.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22

✓ Ciclos 2-12 (ciclos de 4 semanas):

- Carfilzomib 27 mg/m² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22

✓ Ciclos \geq 13 (ciclos de 4 semanas):

- Carfilzomib 27 mg/m² días 1,2, 15 y 16.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22

Medidas profilácticas

> Hidratación previa de 250cc de líquidos IV apropiados en la primera dosis.

- > 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 comp/día.
- > 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.
- > Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Condiciones de financiación según IPT 45/2018. V1, 16 de agosto de 2018.

Se considera que las combinaciones de **carfilzomib con lenalidomida y dexametasona** o carfilzomib con dexametaxona son una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas **tras, al menos, un tratamiento previo**. En cuanto a la selección entre combinaciones basadas en carfilzomib o daratumumab para pacientes candidatos a ambas opciones, se deben tener en cuenta **criterios de eficiencia**.

C) Carfilzomib-Dexametasona (Kd; ENDEAVOR). Financiado. ✓

- ✓ Ciclo 1 (ciclos de 4 semanas):
 - Carfilzomib 20 mg/m² IV días 1 y 2. Carfilzomib 56 mg/m² días 8, 9, 15 y 16.
 - Dexametasona 20 mg: días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23
- ✓ Ciclos ≥ 2 (ciclos de 4 semanas):
 - Carfilzomib 56 mg/m² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
 - Dexametasona 20 mg: días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23

Medidas profilácticas:

- > Hidratación previa de 250cc de líquidos IV apropiados en la primera dosis.

- > Profilaxis infecciosa: Septrin forte 800/160 mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg diario.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: AAS 100 mg 1 comprimido diario.

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. Se administrará solamente los días 1, 8, 15 y 22.

Condiciones de financiación según IPT 45/2018. V1, 16 de agosto de 2018.

Se considera que las combinaciones de carfilzomib con lenalidomida y dexametasona o **carfilzomib con dexametaxona** son una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas **tras, al menos, un tratamiento previo**. En cuanto a la selección entre combinaciones basadas en carfilzomib o daratumumab para pacientes candidatos a ambas opciones, se deben tener en cuenta **criterios de eficiencia**.

D) Pomalidomida, Bortezomib, Dexametasona (PVd; OPTIMISMM) (ciclo/21 días). **Financiado en tratados previamente, incluyendo lenalidomida ✓**

Opción válida para pacientes refractarios o intolerantes a lenalidomida.

✓ Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas):

- Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 14.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.

✓ Ciclos ≥ 9 (ciclos de 3 semanas):

- Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 14.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC los días 1, 8.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9.

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 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.

Reducciones de dosis:

- > En pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Condiciones de financiación según IPT, 36/2021.V1, 6 de agosto de 2021.

La DGCCSSNSF ha emitido **resolución de financiación** para **pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona** en la indicación de tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido **al menos un tratamiento previo**, incluyendo lenalidomida.

La elección entre pomalidomida y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de **eficiencia**.

E) Isatuximab, Carfilzomib, Dexametasona (IsaKd; IKEMA) (ciclo/28 días).

Financiado en 2ª línea en tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. ✓

- ✓ Ciclo 1 (ciclo de 4 semanas):
 - ✓ Isatuximab 10 mg/Kg IV los días 1, 8, 15 y 22.
 - ✓ Carfilzomib 20 mg/m² iv en C1 días 1 y 2. Carfilzomib 56 mg/m² iv días 8, 9, 15 y 16.
 - ✓ Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (antes de isatuximab cuando coincida el mismo día)
- ✓ Ciclos ≥ 2 (ciclos de 4 semanas):
 - ✓ Isatuximab 10 mg/Kg IV los días 1 y 15.
 - ✓ Carfilzomib 56 mg/m² iv en C1 días 1, 2, 8, 9, 15 y 16;

- ✓ Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (antes de isatuximab cuando coincida el mismo día)

Medidas profilácticas

- > Hidratación previa de 250cc de líquidos IV apropiados en la primera dosis.
- > Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con isatuximab.
- > Premedicación isatuximab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.
- > Profilaxis +infecciosa: Septrin forte 800/160 mg 1 comprimido diario lunes, miércoles y viernes (con ácido fólico 5 mg esos días). Aciclovir 800 mg diario.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: AAS 100 mg 1 comprimido diario.
- > 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.

Condiciones de financiación según IPT PT/V1/49/2022, 7 de junio de 2022

La DGCCSSNSYF ha emitido resolución de financiación para el medicamento SARCLISA® (isatuximab) para las siguientes indicaciones:

- En combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple tratados **previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida que han recibido al menos un tratamiento previo.**
- 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.

La elección entre SARCLISA® (isatuximab) en estas combinaciones y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

F) Esquema carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona (KyCyDex).

Indicación no aprobada en FT. Uso según protocolo ANEXO V.

- ✓ Ciclo 1 (cada 4 semanas):
 - Carfilzomib administrado a una dosis de 70 mg/m² (20 mg/m² en la primera infusión) IV. Carfilzomib 70 mg/m² los días 8 y 15.
 - Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1, 8 y 15
 - Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
- ✓ Ciclos 2-12 (cada 4 semanas):
 - Carfilzomib 70 mg/m² los días 1, 8 y 15.
 - Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1, 8 y 15
 - Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
- ✓ Ciclos ≥13 (cada 4 semanas):
 - Carfilzomib 70 mg/m² los días 1 y 15.
 - Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1 y 15
 - Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Septin 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 primaria: según pauta de centro

Reducciones de dosis:

- > En pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

5.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y POSTERIORES

ESQUEMAS FINANCIADOS MM 3ª Línea o posteriores #										
Daratumumab (I,A)*	<	Dara-Rd	<	Belantamab (II,B)*	<	Pd	<	Isa-Kd (I,A)*	<	Isa-Pd (I,A)*

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

*Recomendaciones de la guía ESMO 2021

ESQUEMAS FINANCIADOS EN 2ª Línea que pueden utilizarse también en 3ª o posteriores #						
KRd	<	Dara-Vd	<	Kd	<	PVd

#Ordenados de menor a mayor coste por paciente

Recomendaciones del GTMM:



- Se recomienda el empleo de fármacos en combinación como primera opción terapéutica en segundas y posteriores recaídas del paciente siempre y cuando no exista refractariedad a esos fármacos. Si el paciente no es refractario o intolerante a daratumumab y a lenalidomida se sugiere el esquema Dara-Rd.
- En pacientes refractarios o intolerantes a lenalidomida (progresión durante tratamiento o en los primeros 60 días desde la última dosis administrada) pero no a daratumumab, se recomiendan los esquemas de combinación Isa-Kd (siempre que no exista cardiopatía de base que desaconseje el empleo de carfilzomib) o Isa-Pd y no exista refractariedad conocida a daratumumab.
- En pacientes con imposibilidad de acceso hospitalario o imposibilidad para acceso venoso periférico, considerar el empleo de PomCyDex según el anexo VI de este documento.
- Otros esquemas que pueden valorarse, si no se han utilizado en 2ª línea, son KRd, Kd, DVd y PVd.
- 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.

- Para la utilización de belantamab mafoditina deberá valorarse el riesgo beneficio de su uso en aquellos pacientes que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia. Además, los inicios de tratamiento requerirán de una solicitud individualizada y de autorización por parte de las correspondientes Áreas de Salud, conforme a sus procedimientos establecidos.

A) Daratumumab, Lenalidomida, Dexametasona (DaraRd; POLLUX).

Financiado tras dos tratamientos previos (3ª línea) ✓

✓ Ciclos 1-2 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1, 8, 15 y 22.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 20 mg VO; días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 (los días que coincida con daratumumab administrar de 1 a 3 horas antes de su administración)

✓ Ciclos 3-6 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1 y 15
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (* El día que coincida con daratumumab, administrar la dosis de dexametasona dividida en dos días, 20 mg días 1, 2, 15, 16 y siempre de 1 a 3 horas antes de daratumumab).

✓ Ciclos ≥ 7 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena; días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (* El día que coincida con daratumumab, administrar la dosis de dexametasona dividida en dos días, 20 mg días 1, 2 y siempre de 1 a 3 horas antes de daratumumab).

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.

- > Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.
- > Postmedicación daratumumab: indicada en el esquema.
- > 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 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.
- > Ajustar lenalidomida a función renal según ficha técnica.

Condiciones de financiación según IPT, 22/2018. V1, 21 de junio de 2018

Tras la valoración de los datos económicos, se considera que la combinación de **daratumumab con lenalidomida y dexametasona** sería una opción para situaciones en las que se considere el tratamiento **tras una segunda recaída**.

B) Isatuximab, Carfilzomib, Dexametasona (Isa-Kd; IKEMA) (ciclo/28 días). Financiado en 3ª línea. ✓

Ver esquema de tratamiento en el apartado de 2ª línea.

Condiciones de financiación según el IPT, PT/V1/49/2022, de 7 de junio de 2022.

La DGCCSSNSYF ha emitido resolución de financiación para el medicamento SARCLISA® (isatuximab) para las siguientes indicaciones:

- En 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.**

La elección entre SARCLISA® (isatuximab) en estas combinaciones y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de **eficiencia.**

C) Isatuximab-Pomalidomida-Dexametasona (Isa-Pd; ICARIA) (ciclo 28 días) *Financiado en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma. ✓*

✓ Ciclo 1 (ciclo de 4 semanas):

- ✓ Isatuximab 10 mg/Kg IV los días 1,8,15 y 22.
- Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 14.
- Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (antes de isatuximab)

✓ Ciclos ≥ 2 (ciclos de 4 semanas):

- ✓ Isatuximab 10 mg/Kg IV los días 1 y 15
- ✓ Pomalidomida 4 mg VO en cena; días 1 a 14.
- ✓ Dexametasona 40 mg VO; días 1, 8, 15 y 22 (antes de isatuximab)

Medidas profilácticas

> Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con isatuximab.

> Premedicación isatuximab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.

- > 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 primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

- > En pacientes \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Condiciones de financiación según IPT PT/V1/49/2022, 7 de junio de 2022

La DGCCSSNSYF ha emitido resolución de financiación para el medicamento SARCLISA® (isatuximab) para las siguientes indicaciones:

-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.

La elección entre SARCLISA® (isatuximab) en estas combinaciones y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de **eficiencia**.

D) Esquema Daratumumab en monoterapia *Financiado si no hay más alternativas posibles.* ✓

✓ Ciclos 1-2 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1, 8, 15 y 22.

✓ Ciclos 3-6 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; días 1 y 15.

✓ Ciclos \geq 7 (ciclos de 4 semanas):

- Daratumumab 1800 mg SC o 16 mg/kg IV; día 1.

Medidas profilácticas

- > Fenotipar hematíes antes de iniciar tratamiento con daratumumab.
- > Premedicación daratumumab. 1 h antes dexclorfeniramina 5 mg IV o VO (o antihistamínico equivalente) + paracetamol 1 g. Valorar montelukast 10 mg VO 1 comprimido al acostarse la noche anterior al tratamiento. Si el día de la administración no hay corticoide, añadir metilprednisolona 100 mg (60 mg a partir de la 3ª administración). En caso de enfermedad pulmonar previa: considerar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados los dos días posteriores al tratamiento.
- > Postmedicación daratumumab: Metilprednisolona 20 mg diarios VO (o corticoide equivalente diario) los dos días siguientes al tratamiento.
- > 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: no precisa
- > Profilaxis antiemética primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

- Condiciones de financiación IPT, 3/2017. V1, 17 de enero de 2017

Daratumumab en monoterapia puede ser considerado en pacientes que hayan utilizado previamente o **que no sean candidatos al resto de tratamientos disponibles.**

- Condiciones de financiación según BIFIMED. Consultado 05/10/2022.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que **hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador** y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

E) Esquema Pd (ciclos 28 días) *Financiado 3ª o 4ª línea en pacientes que han recibido al menos lenalidomida y bortezomib. ✓*

- ✓ Ciclos cada 4 semanas:

- Pomalidomida 4 mg VO en cena; 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 primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

> En pacientes \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

Condiciones de financiación según BIFIMED. Consultado 05/12/2022.

Pomalidomida, en combinación con **dexametasona** 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 incluye en la prestación farmacéutica del SNS, restringiendo su utilización para **tercera y cuarta línea** de tratamiento según la indicación autorizada.

F) Belantamab mafodotin en monoterapia. *Financiado.* ✓

✓ Ciclos cada 3 semanas:

- ✓ Belantamab mafoditina 2,5 mg/kg administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Medidas profilácticas

> Profilaxis toxicidad corneal: examen oftalmológico (incluida la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura) al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado.

Administración de lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día desde el primer día de perfusión y continuar hasta completar el tratamiento.

Condiciones de financiación según BIFIMED. Consultado 05/12/2022.

Belantamab, indicado en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia.

ESQUEMAS SIN INDICACIÓN APROBADA EN 3ª LÍNEA O POSTERIORES

Bendamustina - Prednisona

PACE

PomCyDex

A) Esquema Bendamustina – Prednisona. Indicación fuera de ficha técnica en 3ª línea. FFT

- 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 800/160 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

> En caso de precisar hemoderivados deben ser irradiados.

> Tromboprofilaxis: no precisa

> Profilaxis antiemética: nivel 3.

B) Esquema PACE (4-6 ciclos). Indicación fuera de ficha técnica. FFT

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

- Cisplatino 10 mg/m² IV días 4 a 7.
- Adriamicina 10 mg/m² IV días 4 a 7.
- Ciclofosfamida 400 mg/m² IV días 4 a 7.
- Etopósido 40 mg/m² IV días 4 a 7.

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. Levofloxacino 500 mg 1 comprimido diario. Fluconazol 200 mg/12h.
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: no precisa
- > Profilaxis antiemética: Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento.

Reducciones de dosis:

- > En pacientes ≥ 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

C) Esquema PomCyDex. Indicación no aprobada en FT. Uso según protocolo ANEXO VI.

- ✓ 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 800/160 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 primaria: no precisa. En caso de náuseas/vómitos tratamiento según criterio del centro.

Reducciones de dosis:

> En pacientes \geq 75 años reducir un 50% la dosis de dexametasona.

ESQUEMAS PENDIENTES DE FINANCIACIÓN A PARTIR DE 2ª LINEA						
Selinexor- dexam.	Selinexor- bortezomib- dexam.	Idecabtagene vicleucel	Ciltacabtagene autoleucel	Teclistamab	Elotuzumab+ lenalidomida+ Dexam.	ARI 0002

A) Esquema Selinexor – Dexametasona. Indicación pendiente financiación. ?

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.

B) Esquema Selinexor – Bortezomib – Dexametasona. Indicación pendiente financiación. ?

En combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.

C) Idecabtagene vicleucel. Indicación pendiente financiación. ?

Tratamiento de pacientes adultos con MM 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.

D) Ciltacabtagene autoleucel. Indicación pendiente financiación. ?

Tratamiento de pacientes adultos con MM 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.

E) Teclistamab. Indicación pendiente financiación. ?

Indicado como 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 proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han demostrado progresión de la enfermedad en el última terapia.

F) Elotuzumab – Pomalidomida – Dexametasona. Indicación sin petición de financiación. ?

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.

G) ARI 0002. CAR-T académica en uso expandido.

Tratamiento de pacientes adultos con MM 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.

ESQUEMAS NO FINANCIADOS			
Daratumumab + Pomalidomida + Dexametasona	Ixazomib + Lenalidomida + Dexametasona	Elotuzumab + Lenalidomida + Dexametasona	Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona

A) Daratumumab – Pomalidomida - Dexametasona (APOLLO).

Indicación no financiada. ⓪

Resolución de no financiación. IPT PT/V1/54/2022, de 11 de julio de 2022.

La DGCCSSNSYF ha emitido resolución de **no financiación** para para la indicación de DARZALEX® (daratumumab) en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido **al menos 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 proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

B) Esquema Ixazomib + Lenalidomida + Dexametasona

Indicación no financiada. ⓧ

Resolución de no financiación. IPT 54/2018. V1, de 5 de noviembre de 2018.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de **no financiación** para Ninlaro® (Ixazomib).

C) Esquema Elotuzumab + Lenalidomida + Dexametasona

Indicación no financiada. ⓧ

Resolución de no financiación. IPT 28/2017. V1, de 31 de julio de 2017.

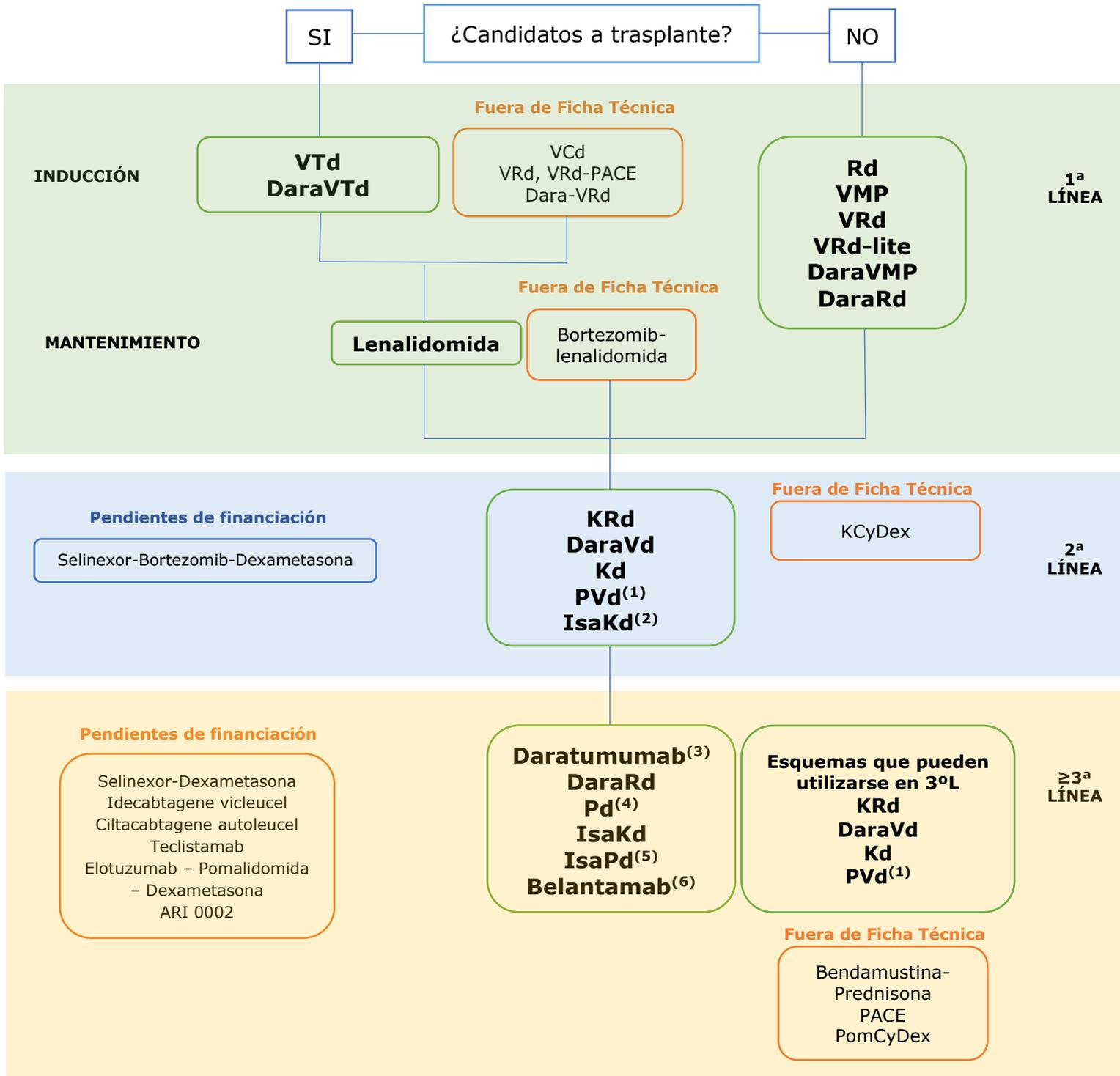
La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Empliciti® (elotuzumab).

D) Esquema Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona

Indicación no financiada. ⓧ

Resolución de no financiación según el IPT, PT/V1/57/2022, de 11 de julio de 2022.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de **no financiación** para para la indicación de KYPROLIS® (carfilzomib) en combinación con daratumumab y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.



- (1) Pacientes que hayan recibido lenalidomida
- (2) Pacientes que hayan recibido bortezomib y refractarios a lenalidomida
- (3) Pacientes no candidatos al resto de tratamientos disponibles y que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador.
- (4) Pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib
- (5) Pacientes que hayan recibido lenalidomida y un inhibidor del proteosoma.
- (6) Pacientes que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteosoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

6. Tratamiento de soporte

6.1 GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD ÓSEA EN MM.

Durante el tratamiento de inducción y recaída todos los pacientes recibirán tratamiento con bifosfonatos siguiendo las siguientes recomendaciones según consenso de la IMWG publicado en 2013.

6.1.1 BIFOSFONATOS.

Indicaciones del tratamiento con bifosfonatos.

- Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico.
- Mieloma Múltiple en recaída.

Pruebas a realizar antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

- Aclaramiento de creatinina estimado (C-Gault).
- Niveles de calcio en sangre.
- Ortopantomografía y revisión dental.
 - o *En caso de presentar caries u otra patología dental o de la cavidad oral que precise manipulación se deberá posponer el inicio del tratamiento con bifosfonatos hasta 90 días después de la resolución completa del proceso.*

Contraindicaciones absolutas al tratamiento con bifosfonatos.

- Aclaramiento de creatinina estimado (C-Gault) < 30 mL/min.
 - o Pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min podrán recibir tratamiento con bifosfonatos con ajuste de dosis.
 - o En cada ciclo es obligatorio determinar el aclaramiento de creatinina para optimizar las dosis de bifosfonatos.
 - o En este subgrupo de pacientes se administrará DENOSUMAB 120 mg subcutáneos una vez al mes durante al menos 12 meses y hasta 2 años en función de la respuesta evaluada al año.
- Reacciones de hipersensibilidad confirmadas a bifosfonatos.
 - o *Existen pacientes que presentan hipersensibilidad a un solo bifosfonato, por lo que en estos casos se debe consultar al Servicio de Alergología para valorar el riesgo/beneficio de pruebas de provocación frente a otros bifosfonatos.*
- Hipocalcemia corregida moderada.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO.

DOSIS. Se ajustará a la función renal del paciente según la siguiente tabla:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis de zoledrónico (mg)
>60	4
50-60	3.5
40-49	3.3
30-39	3.0
< 30	CONTRAINDICADO

VÍA ADMINISTRACIÓN: intravenosa en infusión de 20 minutos.

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN: mensual.

PROFILAXIS HIPOCALCEMIA: todos los pacientes deben recibir calcio 600 mg/24h + vitamina D3 400 UI/día mientras reciban tratamiento con bifosfonatos siempre y cuando no presenten hipercalcemia.

PROFILAXIS OSTEONECROSIS MANDIBULAR:

- higiene dental estricta. Prohibidas las manipulaciones dentarias hasta los 90 días de la última dosis administrada de bifosfonato.
- Todos los pacientes tienen que seguir las recomendaciones para evitar la osteonecrosis de mandíbula: revisión dental en perfecto estado.
- Si necesitan manipulación dental por presencia de alguna alteración → Solventar los problemas en cavidad oral y 3 meses después de su resolución se puede reiniciar el bifosfonato.
- Si durante la administración del bifosfonato precisa manipulación dental, suspender bifosfonato, esperar 3 meses y proceder a la manipulación dental para su resolución. Tras solventarla hay que esperar otros 3 meses para reiniciar el bifosfonato.

¿QUÉ HACER SI APARECEN EFECTOS ADVERSOS AL BIFOSFONATO?

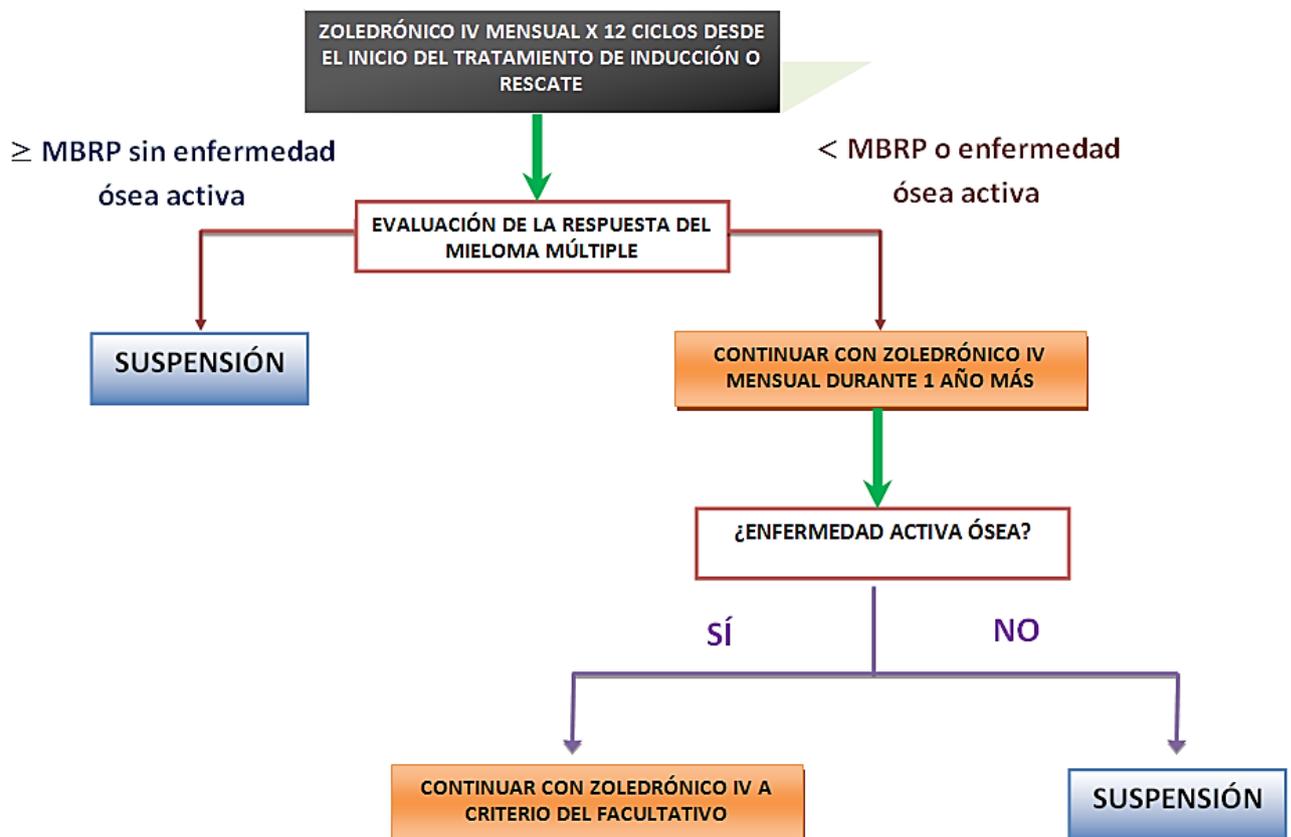
- Si aparece **osteonecrosis mandibular** se deberá cesar el tratamiento con bifosfonatos o denosumab y realizar hoja de consulta a cirugía maxilofacial para valoración.
- En situaciones de **aclaramiento de creatinina < 30 mL/min** se suspenderá la administración de zoledrónico hasta el momento en el que el paciente supere esta cifra y se continuará con denosumab SC.

- Si aparece **hipocalcemia moderada-severa** durante el tratamiento se suspenderá el fármaco hasta normalización de cifras de calcemia. Si fuera secundaria al empleo del fármaco se podrá reanudar la terapia a criterio clínico con reducción de dosis y monitorización estrecha.

¿HASTA CUANDO MANTENER LOS BIFOSFONATOS?

- Seguiremos las recomendaciones de la IMWG resumidas en el siguiente esquema:

ALGORITMO TERAPÉUTICO CON BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE



6.1.2 DENOSUMAB.

Indicaciones del tratamiento con denosumab.

- Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico.
- Mieloma Múltiple en recaída.
- Que no sean candidatos a recibir bifosfonatos por:
 - aclaramiento de creatinina < 30 mL/min
 - contraindicación a bifosfonatos

- efectos adversos a bifosfonatos (excluyendo osteonecrosis maxilar)

Pruebas a realizar antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

- Aclaramiento de creatinina estimado (C-Gault).
- Niveles de calcio en sangre.
- Ortopantomografía y revisión dental.

DOSIS: 120 mg SC.

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN: mensual.

DURACIÓN TRATAMIENTO: al menos un año. Si al año presenta < MBRP se continuará hasta completar 24 dosis.

PROFILAXIS HIPOCALCEMIA: todos los pacientes deben recibir calcio 600 mg/24h + vitamina D3 400 UI/día mientras reciban tratamiento con denosumab siempre y cuando no presenten hipercalcemia.

PROFILAXIS OSTEONECROSIS MANDIBULAR: Higiene dental estricta. Prohibidas las manipulaciones dentarias hasta los 90 días de la última dosis administrada de bifosfonato.

- Todos los pacientes tienen que seguir las recomendaciones para evitar la osteonecrosis de mandíbula: revisión dental en perfecto estado.
 - Si necesitan manipulación dental por presencia de alguna alteración → Solventar los problemas en cavidad oral y 3 meses después de su resolución se puede reiniciar el denosumab.
 - Si durante la administración de denosumab precisa manipulación dental, suspender denosumab, esperar 3 meses y proceder a la manipulación dental para su resolución. Tras solventarla hay que esperar otros 3 meses para reiniciar el denosumab.

6.1.3 TERAPIA DE REFUERZO VERTEBRAL.

- Todos los pacientes con aplastamientos vertebrales sintomáticos refractarios a analgesia con opioides serán remitidos a Reumatología y comentado con Neuroradiología intervencionista para valoración de Vesselplastia.

- Las únicas contraindicaciones para la vesselplastia son la trombopenia o la neutropenia severas.
- Se puede realizar la vesselplastia en cualquier momento durante el tratamiento siempre y cuando no presente trombopenia o neutropenia severas.
-

6.1.4 ANALGESIA PARA EL DOLOR ÓSEO DEL MIELOMA.

- 1ª LÍNEA: Metamizol y/o paracetamol
- 2ª línea: Fentanilo parches transdérmicos: iniciando dosis de 25 mcg/h cada 72h. Se puede realizar escalada de dosis dependiendo de la tolerancia del paciente hasta 100 mcg/h cada 72h. En esta 2ª línea se pueden asociar comprimidos de fentanilo de liberación rápida (sublingual) como Effentora® o Abstral® en casos de dolores irruptivos.
- En caso de refractariedad a las dos líneas se puede considerar el empleo de radioterapia antiálgica (consultar al Servicio de Oncología Radioterápica). Máximo 30 Gy totales, siendo recomendable la administración en varias sesiones con pequeñas fracciones.
- **Intentar evitar AINES.**

6.2. GUÍA DE MANEJO DE ANEMIA EN MIELOMA MÚLTIPLE.

La elección del fármaco en el manejo de la anemia se basará en criterios de eficiencia.

6.2.1 EPOETINA α .

INDICACIÓN. Adultos que reciben quimioterapia para tumores sólidos, linfoma maligno o **mieloma múltiple**, con riesgo de transfusión, según la evaluación del estado general del paciente (p. ej.: estado cardiovascular, anemia previa al principio de la quimioterapia) para el tratamiento de la anemia y la reducción de las necesidades de transfusión.

POSOLÓGÍA. La dosis inicial es de 150 UI/kg por vía subcutánea, tres veces por semana. Alternativamente, EPOETINA α puede administrarse a una dosis inicial de 450 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana. Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis a fin de mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dL y 12 g/dL.

6.2.2 DARBEPOETINA α

INDICACIÓN. Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia.

POSOLOGÍA. La dosis inicial recomendada es de 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados una vez cada 3 semanas, o bien una dosis de 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con darbepoetina se suspenderá aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de darbepoetina que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 μg , 300 μg y 150 μg .

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes, si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%.

Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con darbepoetina. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dl (7,5 mmol/l) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50%.

7. Marco Legal

- *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 (BORM nº 155, de 6 de julio de 2016).*
- *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 (BOE nº 177, de 25 de julio de 2015).*
- *Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 90, de 21 de abril de 2014).*
- *Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE nº 98, de 24 de abril de 2012).*
- *Real Decreto Legislativo 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.*
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>.

8. Referencias bibliográficas

- Attal M, Richardson P, Rajkumar AV, San Miguel J, Beksac M, Spicka I et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple mieloma ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
- Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory mieloma. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2561-8.
- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for triple-class refractory multiple mieloma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):727-738.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, san Miguel J et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020 Sep 4;10(9):91.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.
- Dimopoulos MA, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al; Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple mieloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10245):186-197.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moureau P et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–46.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.
- Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582-1596.
- Ficha técnica de Aranesp®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).

- *Ficha técnica de Binocrit®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Darzalex®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Empliciti®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Imnovid®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Kyprolis®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Revlimid®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Sarclisa®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Talidomide Celgene®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Velcade®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Xgeva®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Ficha técnica de Ácido Zoledrónico®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 25 de Abril de 2022).*
- *Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple mieloma (BOSTOS): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573.*
- *Guía de Mieloma Múltiple. Coordinadores: De la Rubia J, Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel J. Grupo Español de Mieloma Múltiple.*

<https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/123889-guias-recomendaciones-2020-2019>. (Consultado: 25 de abril de 2022)

- Guzik G. *Oncological and functional results of the surgical treatment of vertebral metastases in patients with multiple myeloma*". *BMC Surg.* 2017 Aug 23;17(1):92. doi: 10.1186/s12893-017-0288-9. PubMed PMID: 28830484.
- Informe de posicionamiento terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 22 de Abril de 2022).
- Informe de posicionamiento terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 25 de Abril de 2022).
- Informe de posicionamiento terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 25 de Abril de 2022).
- Informe de posicionamiento terapéutico de pomalidomida (Imnovid®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 25 de Abril de 2022).
- Jakubowiak A. *Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives*. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S16-S32.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, 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(5):1153).
- Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. *Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132-141.
- Moreau P. *The Future of Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Emerging Agents and Novel Treatment Strategies*. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S33-S46.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous*

stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 14;: PMID: 31171419.

- Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, Martin T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020 Jan;16(2):4347-4358.
- 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.)
- O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(2):222-230. doi: 10.1111/bjh.15261. Epub 2018 May 8. PMID: 29740809; PMCID: PMC6074026.
- Ocio EM, Mateos MV, San-Miguel JF. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21 (8):1075-87.
- Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):71-80.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1046-60.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka A, Masszi T, Beksac M et al. Daratumumab, Bortezomib and dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370-381. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X. Epub 2018 Feb 9.
- Rajkumar V. Multiple myeloma: 2014. Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Annual clinical updates in hematological malignancies. American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 10, October 2014 (doi:10.1002/ajh.23810).
- Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Mikhael JR, Chen C, Trudel S, Laumann K, Vohra H, Fonseca R, Bergsagel PL, Leis JF, Tiedemann R, Stewart AK. Long-term survival with

cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(4):563-5.

- Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schejesvold F et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):781-794.
- Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P, et al; HORIZON (OP-106) Investigators. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021 Mar 1;39(7):757-767. doi: 10.1200/JCO.20.02259. Epub 2020 Dec 9.
- 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.
- Rosiñol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Ríos R, Hulin C, et al. Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs. bortezomib-thalidomide-dexamethasone induction: integrated analysis of randomized controlled trials in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. 17th International Myeloma Workshop, Boston. [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266393/laura.rosiol.bortezomib-lenalidomide-dexamethasone.vs.html>.
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1055-1066
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2946-55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6820. Epub 2012 Jul 16. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3654.
- Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje S et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. *J Clin Oncol* 2013 Jun 20;31(18):2347-59.
- Terpos E, Roodman D, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 2013;121:3325-38.

ANEXO I: UTILIZACIÓN DE ESQUEMA VRd EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNOSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Bortezomib-lenalidomida-dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante

Murcia, Noviembre de 2022

1. Introducción

Actualmente el esquema VRd se encuentra indicada para pacientes de nuevo diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) y no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El uso en pacientes candidatos a trasplante ha sido estudiado en varios ensayos clínicos tanto nacionales como internacionales.

2. Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH.
- ECOG ≤ 2 .
- Paciente con riesgo de acontecimiento adverso irreversible por talidomida.
- Paciente no candidato a tratamiento con daratumumab.

3. Criterios de exclusión

- Neuropatía periférica de grado ≥ 3 .

4. Esquemas de tratamiento a emplear

Esquema VRd. Inducción 4 – 6 ciclos. Ciclos cada 4 semanas:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO en cena: días 1 a 21.
- Dexametasona 40 mg VO: días 1 a 4 y de 9 a 12.

5. Eficacia y seguridad del esquema

En un estudio fase III, abierto y aleatorizado¹ se incluyeron 458 pacientes menores o igual a 65 años y que recibieron seis ciclos de inducción de VRd seguidos de TAPH y dos ciclos adicionales de consolidación postrasplante.

En la población por intención a tratar se observó una respuesta completa pretrasplante del 33,4%, del 44,1% postrasplante y del 50,2% tras la consolidación. Las tasas de enfermedad residual mínima indetectable aumentaron desde la inducción (28,8 %) hasta el trasplante (42,1 %) y la consolidación (45,2 %). En los 426 pacientes que completaron los seis ciclos de inducción, las tasas de muy buena respuesta parcial fueron del 55,6 % en el ciclo 3, del 63,8 % en el ciclo 4, del 68,3 % en el ciclo 5 y del 70,4 % después de completar la inducción.

En este estudio los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más frecuentes en la inducción fueron neutropenia (12,9%) e infección (9,2%). En 14 pacientes (3,1%) se interrumpió el tratamiento por un EA relacionado grado ≥ 1 (trastornos cardíacos [1,1 %] e infecciones [0,9 %]) y nueve pacientes (2,0%) fallecieron debido a estos EA. La reducción de dosis de bortezomib o lenalidomida debido a un EA ocurrió en 99 pacientes (21,6%).

Un análisis integrado realizado por el Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) comparó el esquema VRd frente a VTd². Se observó que VRd fue superior en la tasa de muy buena respuesta parcial pre- y postrasplante (66,3% frente a 51,2% pretrasplante y 74,4% frente a 53,5% postrasplante, respectivamente), así como en la enfermedad mínima residual negativa (46,7% frente a 34,9% pretrasplante y 62,4% frente a 47,3% postrasplante).

En este caso VTd se asoció con tasas más altas de neuropatía periférica, con toxicidad de grado 2, 3 y 4 del 46 %, 12 % y 2 %, respectivamente, en comparación con VRd que fue del 13 %, 1 % y 0 %, respectivamente.

En un ensayo fase III, aleatorizado y abierto, se estudió la inducción con tres ciclos de VRd (ensayo IFM 200915)³. Los ciclos de VRd fueron de 21 días y dosis de

25mg de lenalidomida durante 14 días. La tasa de muy buena respuesta parcial fue del 46%, aunque inferior al estudio GEM que fue del 55% tras tres ciclos.

6. Coste

	Esquema VRd	Esquema VTd

Según los datos económicos actuales el esquema VRd presenta un menor coste respecto al esquema VTd.

7. Indicador de seguimiento del protocolo

- Grado de respuesta previo al TAPH.
- Porcentaje pacientes que llegan al TAPH sin cambio de tratamiento.
- Porcentaje de pacientes con neuropatía.

8. Bibliografía

1. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019 Oct 17;134(16):1337-45. doi: 10.1182/blood.2019000241.
2. Rosinol Dachs L, Hebraud B, Oriol A, Colin A-L, Rios R, Hulin C, et al. Integrated analysis of randomized controlled trials evaluating bortezomib + lenalidomide + dexamethasone or bortezomib + thalidomide + dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2018;132:3245.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.

ANEXO II: UTILIZACIÓN DE DARA-VRd EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNOSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante

Murcia, Noviembre de 2022

1. Introducción

Actualmente el esquema Dara-VTd se encuentra indicada para pacientes de nuevo diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), sin embargo está desaconsejado en pacientes con neuropatía basal ante el riesgo de empeoramiento de dicha comorbilidad y el carácter irreversible de la neuropatía asociada al empleo de talidomida. El uso de Dara-VRd, sustituyendo talidomida por lenalidomida, en pacientes candidatos a TAPH ha sido estudiado en varios ensayos internacionales con similares resultados de eficacia y menor irreversibilidad de la neuropatía.

Actualmente presenta un menor coste por lo que su implantación supone una medida eficiente para el Servicio Murciano de Salud.

El uso del esquema Dara-VRd estará condicionado al seguimiento e inclusión de los datos en una base de datos regional, que permita conocer los resultados en vida real de esta estrategia.

2. Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH.

- ECOG \leq 2.

Paciente con riesgo de acontecimiento adverso irreversible por talidomida.

3. Criterios de exclusión

- Neuropatía periférica de grado \geq 3.
- No candidatos a daratumumab.

4. Esquemas de tratamiento a emplear

Esquema Dara-VRd. Inducción 6 ciclos. Ciclos cada 28 días:

✓ Ciclos 1-2

- Daratumumab 1800 mg SC o 16mg/kg IV los días 1, 8, 15 y 22
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO días 1-21.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1 a 4 y 9 a 12.

✓ Ciclos 3-6

- Daratumumab 1800 mg SC o 16mg/kg IV los días 1, 15.
- Bortezomib 1,3 mg/m² SC; días 1, 4, 8 y 11.
- Lenalidomida 25 mg VO días 1-21.
- Dexametasona 40 mg VO; días: 1 a 4 y 9 a 12.

5. Eficacia y seguridad del esquema.

Se dispone de un ensayo de fase II (GRIFFIN)¹ aleatorizado y abierto, en donde se incluyeron a 207 pacientes con MM recién diagnosticado elegibles para TAPH. Se utilizaron cuatro ciclos de inducción de VRd, con o sin daratumumab, seguido de TAPH más dos ciclos de consolidación con el régimen asignado. Posteriormente hasta dos años de mantenimiento con lenalidomida sola o con daratumumab. Dara-VRd resultó en tasas de respuesta general mayores (99% frente a 92%) y respuestas más profundas. Después de una mediana de seguimiento de 22 meses la SLP fue inmadura, con una SLP estimada a los 24 meses de 96 y 90% en los dos brazos.

La toxicidad fue mayor en el brazo de DaraVRd, con tasas más altas de neutropenia e infecciones del tracto respiratorio superior.

Actualmente se encuentra en marcha el ensayo PERSEUS² del que aún no se dispone de datos publicados. Es un estudio de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que se compara el esquema Dara-VRd frente al esquema VRd.

6. Coste

	Esquema Dara-VTd	Esquema Dara-VRd

Según los datos económicos actuales, el esquema Dara-VRd presenta un menor coste, aunque del mismo orden, respecto al esquema Dara-VTd.

7. Indicador de seguimiento del protocolo

- Grado de respuesta previo al TAPH.
- Porcentaje pacientes que llegan al TAPH sin cambio de tratamiento.
- Porcentaje de pacientes con neuropatía.

8. Bibliografía

1. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136(8):936.
2. Sonneveld P, Broijl A, Gay F et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): A multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, TPS8055-TPS8055.

ANEXO III: UTILIZACIÓN DE BORTEZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA EN MANTENIMIENTO

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Bortezomib-lenalidomida-dexametasona como mantenimiento en pacientes con Mieloma Múltiple de alto riesgo citogenético sometido a Trasplante Autólogo de Médula Ósea

Murcia, Noviembre de 2022

1. Introducción

Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de alto riesgo citogenético [del17p, t(4;14) o t(14,16)] representan el 10% de los pacientes con MM al diagnóstico de la enfermedad, teniendo un pronóstico más desfavorable con menores supervivencias libres de progresión y supervivencia global (en algunos estudios se ha comunicado descenso en la supervivencia global de más de 3 años con respecto a los pacientes con MM sin estas alteraciones)¹. El tratamiento de estos pacientes continúa siendo subóptimo y ningún esquema de inducción tanto en candidatos como en no candidatos ha conseguido vencer ese pronóstico adverso sin igualar a los resultados obtenidos en los pacientes con citogenética de riesgo estándar²⁻³.

Lenalidomida es un agente inmunomodulador aprobado y financiado en el tratamiento del paciente con Mieloma Múltiple en primera línea, en el mantenimiento post-trasplante de médula ósea (TASPE) como en recaída⁴. En metaanálisis publicado el mantenimiento con lenalidomida post-TASPE hasta progresión o intolerancia demostró frente a placebo un beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) (52,8 meses vs 23,5 meses) y Supervivencia Global (SG) (111 meses vs 88,8 meses). Este impacto no se vio reflejado en los pacientes con citogenética de alto riesgo⁴.

El ensayo clínico aleatorizado fase 3 Myeloma XI trial también exploró el beneficio de lenalidomida de mantenimiento en pacientes con citogenética de alto riesgo. En este ensayo se publicó una mejoría en SLP pero sin diferencias significativas en términos de SG en ese subgrupo de pacientes (SG a 3 años entre el 63 y el 75% de lenalidomida de mantenimiento)⁵.

2. Criterios de inclusión

Son candidatos a recibir el esquema Bortezomib-lenalidomida-dexametasona de mantenimiento aquellos que cumplan el siguiente criterio de inclusión.

- Pacientes adultos con mieloma múltiple con citogenética de alto riesgo [deleción 17p, t(4;14) o t(14;16)] sometidos a Trasplante autólogo de médula ósea.

3. Criterios de exclusión

Serán excluidos a recibir el esquema bortezomib-lenalidomida-dexametasona aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Neuropatía G2 o mayor
- Dolor neuropático G2 o mayor.
- Hipersensibilidad conocida a bortezomib o lenalidomida.
- Intolerancia o toxicidad relacionada con bortezomib o lenalidomida que originara una suspensión de estos fármacos durante la inducción

4. Esquema de tratamiento a emplear

- Ciclos 1-36 (cada 28 días):
 - Lenalidomida(10 mg/día oral) los días 1-21
 - Bortezomib (1,3 mg/m² semanal SC), días 1,8,15,22
 - Dexametasona (40 mg semanal oral),días 1,8,15,22
- Ciclos ≥37 (cada 28 días):
 - Lenalidomida (10 mg/día oral) los días 1-28
- Medidas profilácticas

- > Profilaxis infecciosa: Aciclovir 800 mg 1 comprimido diario. Valorar cotrimoxazol oral 800/160 mg lunes, miércoles y viernes (según profilaxis de cada centro)
- > Profilaxis gástrica: Omeprazol 20 mg 1 cápsula diaria
- > Tromboprofilaxis: AAS 100 mg/día. Si persisten factores de riesgo trombóticos considerar HBPM.
- > Profilaxis antiemética: Ondansetrón 8 mg previo a tratamiento si precisa.
- > Dexametasona: reducción del 50% de dosis total EN PACIENTES ≥ 75 años.

5. Eficacia, seguridad y coste del esquema

Bortezomib es un inhibidor del proteasoma aprobado y financiado en el tratamiento del paciente con Mieloma Múltiple en primera línea y en recaída. Actualmente no presenta indicación para mantenimiento post-TASPE, sin embargo un metanálisis publicado en 2020 demostró el beneficio de bortezomib en el mantenimiento post-TASPE de pacientes con Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico. En el metanálisis se demuestra una mejoría en SLP (hazard ratio [HR] = 0,72, IC95% 0,55-0,95, P = 0,02) y SG (HR = 0,71, IC95% 0,58-0,87; p= 0,001) con una tendencia sin significación estadística en un aumento de riesgo de presentar acontecimientos adversos grado ≥ 3 (neuropatía, síntomas gastrointestinales y astenia). No obstante, dado el pronóstico ominosos de estos pacientes y la reversibilidad de los acontecimientos adversos en la mayoría de casos tras la suspensión del mismo hacen que el balance riesgo-beneficio sea favorable⁶.

La adición de bortezomib y dexametasona al esquema estándar de mantenimiento con lenalidomida no se ha explorado en ensayos clínicos fases 3 debido a la escasa representación de estos pacientes por su baja incidencia. Su eficacia ha sido comunicada en un estudio de vida real con 45 pacientes de alto riesgo citogenético, en el que se ha comunicado unas cifras de SG a 3 años del 93%. No se produjeron casos de neuropatía grados 3-4 y no se produjo discontinuación del esquema debido a acontecimientos adversos⁷. La combinación también resulta viable desde el punto de vista de la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario dado el bajo impacto económico del bortezomib en la actualidad.

6. Coste

	Esquema Bortezomib-Lenalidomida-dexametasona

7. Indicador de seguimiento del protocolo

- Supervivencia libre de progresión.
- Tiempo en tratamiento.

8. Bibliografía

1. Lakshman A, Painuly U, Rajkumar SV, et al. Impact of acquired del(17p) in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2019 Jul 9;3(13):1930-1938.
2. <https://ehaweb.org/assets/Uploads/Congresses/EHA25/Education-Book-Pre-release/HemaSphere-2020-0021.pdf>
3. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):29-38.
4. McCarthy et al. Lenalidomide Maintenance After ASCT in NDMM: A Meta-Analysis. *JCO.* 25 July 2017;1-13.
5. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):57-73.
6. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 6;10(3):33.
7. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia.* 2014 Mar;28(3):690-3.

ANEXO IV: 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 (\leq 75 años) o 56 mg/m² ($>$ 75 años) días 8 y 15.
- Ciclos siguientes: 70 mg/m² (\leq 75 años) o 56 mg/m² ($>$ 75 años).

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

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 V: UTILIZACIÓN DE CARFILZOMIB-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/RECAÍDA

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Carfilzomib-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 Carfilzomib-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 18,7 meses³. Sin embargo en la población refractaria a lenalidomida la mediana de SLP descendió hasta los 8,6 meses en ensayo clínico ENDEAVOR³. La adición de ciclofosfamida a este esquema ha demostrado un beneficio en términos de eficacia (aumento de mediana de SLP a 20,7 meses) en estudio KCYDEX DEL Grupo Español de Mieloma con 198 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple en recaída, incluso en el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida (SLP mediana de 26,2 meses). El esquema presenta un buen perfil de seguridad y es viable desde el punto de vista de la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario⁴.

2. Criterios de inclusión

Son candidatos a recibir el esquema KCyDex aquellos pacientes adultos con mieloma múltiple refractario o recaída y que cumplan alguno de los siguientes criterios de inclusión:

- Refractoriedad o intolerancia a lenalidomida.
- Refractoriedad o intolerancia a anticuerpo monoclonal antiCD38 que imposibilite la opción de emplear la combinación de isatuximab-carfilzomib-dexametasona

3. Criterios de exclusión

Serán excluidos a recibir el esquema KCyDex aquellos que cumplan alguno de los siguientes criterios de exclusión.

- Hipersensibilidad conocida a ciclofosfamida.
- Cardiopatía.

4. Esquema de tratamiento a emplear

✓ Ciclo 1 (cada 4 semanas):

- Carfilzomib administrado a una dosis de 20 mg/m² IV el día 1. Carfilzomib 70 mg/m² los días 8 y 15.
- Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1, 8 y 15.
- Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

✓ Ciclos 2-12 (cada 4 semanas):

- Carfilzomib 70 mg/m² los días 1, 8 y 15.
- Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1, 8 y 15
- Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

✓ Ciclos ≥ 13 (cada 4 semanas):

- Carfilzomib 70 mg/m² los días 1 y 15.
- Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1 y 15
- Dexametasona a una dosis de 20 mg PO días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

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 primaria: según pauta de centro

Reducciones de 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 Kd⁴ ha demostrado beneficio en términos de efectividad en términos globales y en especial de la población refractaria a lenalidomida (aumento de mediana de SLP de 7,8 a 26,2 meses, $p=0,01$) en población refractaria a inmunomoduladores comparado con el brazo control carfilzomib-dexametasona y un buen perfil de seguridad.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 más frecuentes fueron: cardiovascular (KCyDex 22% vs Kd 30%), trombocitopenia (KCyDex 18% vs Kd 10%), y neutropenia (KCyDex 13% vs Kd 7%), sin acompañarse ésta última de un aumento de infecciones en la rama de KCyDex.

6. Coste

	Esquema Carfilzomib-Dexametasona	Esquema Carfilzomib-Ciclofosfamida-Dexametasona

El esquema KCyDex presenta un menor coste respecto al esquema Kd.

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. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):27-38.
4. Mateos MV, Ocio EM, Sureda A, Oriol A, González García E, Moreno MJ, et al. Randomized Phase 2 Study of Weekly Carfilzomib 70 Mg/m² and Dexamethasone Plus/Minus Cyclophosphamide in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (GEM-KyCyDex). *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 8-9.

ANEXO VI: 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 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.

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.
- Refractoriedad o intolerancia a bortezomib para emplear la combinación de pomalidomida-bortezomib-dexametasona
- Refractoriedad 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
	

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.