



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON BORTEZOMIB Y/O LENALIDOMIDA

Realizada:	Abril de 2010
1ª Actualización:	Mayo 2013
2ª Actualización:	Marzo 2018
3ª Actualización:	Diciembre 2018



TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON BORTEZOMIB Y/O LENALIDOMIDA

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizada: Abril de 2010
1ª Actualización: Mayo 2013
2ª Actualización: Marzo 2018
3ª Actualización: Diciembre 2018

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON BORTEZOMIB Y/O LENALIDOMIDA

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi y Dr. Lem Martinez.

Fondo Nacional de Recursos, Diciembre 2018. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): "TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON BORTEZOMIB Y/O LENALIDOMIDA". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Diciembre 2018.

Contenido

INTRODUCCIÓN	6
Mieloma Múltiple (MM).....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
A. Tratamiento de Inducción de Remisión.	7
1. Indicaciones de cobertura por el FNR para bortezomib y/o lenalidomida en 1 ^a línea.....	7
2. Indicaciones de cobertura por el FNR para bortezomib y lenalidomida en recaída	8
3. Criterios de exclusión de lenalidomida y/o bortezomib	8
B. Terapia de Mantenimiento	8
Indicaciones de cobertura por el FNR para mantenimiento con bortezomib y/o lenalidomida.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	10
Evaluación técnica de las solicitudes	10
Requisitos del trámite de autorización.....	10
Paraclínica necesaria para la autorización de tratamiento de inducción de remisión	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	13
BIBLIOGRAFIA	14
ANEXO	20
A-CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	20
B-ESTADIFICACIÓN y PRONÓSTICO	21
C-CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	23
D- BORTEZOMIB	24
E-LENALIDOMIDA	26

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Mieloma Múltiple (MM)

Es una enfermedad hematológica maligna, caracterizada por proliferación clonal plasmocitaria, que determina en la mayoría de los casos la secreción anormal de inmunoglobulinas o sus cadenas.

De acuerdo a estudios internacionales, la epidemiología muestra una incidencia de 4 casos por 100.000 habitantes/año lo que permite estimar para nuestro país un número de 120 nuevos casos anuales. La mediana de edad al diagnóstico es de 66 años, siendo mucho menos frecuente en población más joven: 10% de los casos se ve en menores de 50 años y 2% en menores de 40 años.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y predisposición a infecciones. El compromiso extramedular es infrecuente (2% al debut, 8% en recaída) pero de pésimo pronóstico.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Los fármacos con cobertura financiera del FNR para MM, son Bortezomib y Lenalidomida; para las indicaciones establecidas en la presente normativa (en inducción de remisión y mantenimiento).

El FNR cubrirá el tratamiento del M.M., para las indicaciones que se detallan a continuación y se desarrollan en Anexo I:

A. Tratamiento de Inducción de Remisión.

1. Indicaciones de cobertura por el FNR para bortezomib y/o lenalidomida en 1ª línea

1A - 1ª línea pacientes con indicación de tratamiento y candidatos a trasplante de médula ósea

- Plan con bortezomib respaldado por bibliografía actualizada
- Plan con lenalidomida respaldado por bibliografía actualizada: si el paciente tiene contraindicación o intolerancia al bortezomib.
- Plan con lenalidomida y bortezomib si es mieloma de muy alto riesgo.

1B - 1ª línea pacientes con indicación de tratamiento no candidatos a trasplante de médula ósea con citogenética de alto riesgo

- Plan con bortezomib respaldado por bibliografía actualizada.
- Plan con lenalidomida respaldado por bibliografía actualizada si el paciente tiene contraindicación o intolerancia al bortezomib.

2. Indicaciones de cobertura por el FNR para bortezomib y lenalidomida en recaída

2ª.-Recaída

- Plan con bortezomib respaldado por bibliografía actualizada: si ha recibido bortezomib previamente y recae por lo menos 12 meses luego de finalizado el fármaco y no fue refractario al mismo.
- Plan con lenalidomida respaldado por bibliografía actualizada: si es refractario o intolerante a bortezomib o la recaída se produce antes de un año de finalizado el plan con bortezomib

3. Criterios de exclusión de lenalidomida y/o bortezomib

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo o no consentimiento de medidas anticonceptivas
- Lactancia y no consentimiento para suspenderla

B. Terapia de Mantenimiento

(Por 2 años y un máximo de 2 tratamientos por paciente)

Indicaciones de cobertura por el FNR para mantenimiento con bortezomib y/o lenalidomida.

- Lenalidomida

- Pacientes candidatos a TPH, realizado el mismo obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Pacientes no candidatos a TPH, completado tratamiento de inducción de remisión obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Inicio del mantenimiento, antes de 4 meses de finalizado el tratamiento de inducción de remisión.
- Pacientes que en mantenimiento con Bortezomib, presenten efectos adversos que impidan su continuidad (Ej: polineuropatía), podrán completar los 2 años rotando a Lenalidomida.
- El plan de mantenimiento autorizado es de Lenalidomida 10 – 15 mg./ ciclos de 28 días. Deberán ajustarse en pacientes con Insuficiencia Renal (10 mg/días alternos o 5 mg/día).

- **Bortezomib**

- Pacientes candidatos a TPH, realizado el mismo obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Pacientes no candidatos a TPH, completado tratamiento de inducción de remisión obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Inicio del mantenimiento, antes de 4 meses de finalizado el tratamiento de inducción de remisión.
- Portadores de MM de alto riesgo por FISH.
- El plan de mantenimiento autorizado es Bortezomib 1.3 mg/m² cada 15 días.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de Mieloma Múltiple en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

Requisitos del trámite de autorización

- Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al Fondo Nacional de Recursos, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

- Indicación

La indicación del tratamiento constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es de responsabilidad directa del médico hematólogo tratante de la institución de origen del paciente. El formulario de solicitud debe venir firmado por el médico tratante, identificado con su número de caja profesional.

- Documentación necesaria

La documentación a enviar al FNR incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del

paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

Formulario de Solicitud de Tratamiento

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización de tratamiento de inducción de remisión

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser recientes y enviarlos al FNR.

- ❖ Estudio de Médula Ósea:
 - Mielograma con inmunofenotipo y/o biopsia con IHQ.
 - Citogenética convencional y FISH previa selección de células CD138+ al debut y en recaída

- ❖ Estudio del componente M en sangre y orina:
 - PEF en sangre.
 - Inmunofijación.
 - Dosificación de Inmunoglobulinas por separado.
 - Dosificación de Kappa y Lambda libres en sangre: obligatorio en pacientes con MM no secretor, MM a cadenas livianas o MM oligosecretor (componente monoclonal en suero < 1 g/dl)
 - Proteinuria de 24 horas
 - Uroproteinograma e Inmunofijación en orina si corresponde.

- ❖ Informe de radiografías óseas
 - Cráneo, Columna, Pelvis, Fémur y de aquellos sitios con dolor.

- ❖ Otros estudios de imagen: TC, RMN, PET-TC: se considera indispensable la realización de al menos uno de ellos en pacientes con MM cuyo criterio de tratamiento es exclusivamente uno de los marcadores biológicos, sin CRAB así como en pacientes con dolor cuya etiología no fuera aclarada por la radiología convencional. En pacientes con compresión medular es indispensable la realización de RMN.

- ❖ Otros estudios de laboratorio:
 - Hemograma.
 - Examen de orina con estudio del sedimento y que evalúe expresamente la presencia de proteinuria.
 - Creatininemia con filtrado glomerular calculado (medido o estimado por ecuaciones validadas: MDRD, CDK-Epi) y azoemia
 - Ionograma con calcemia.
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Beta 2 microglobulina
 - LDH.

- ❖ HIV, VDRL, Hepatitis B y C.
- ❖ Beta HCG previo al inicio del tratamiento en pacientes en edad reproductiva y mensualmente en las que reciben Lenalidomida
- ❖ Evaluación cardiovascular: Rx de tórax, ECG.
- ❖ Valoración odontológica: indispensable previo al uso de bifosfonatos y en pacientes candidatos a trasplante.
- ❖ Electromiograma: en pacientes con polineuropatía significativa.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen y/o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización correspondiente a la Institución de origen del paciente con copia al proveedor, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. La solicitud de cobertura de tratamiento de mantenimiento se debe realizar en un nuevo formulario de inicio de tratamiento.
3. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a **través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
4. Criterios de suspensión del tratamiento:
 - Progresión lesional bajo tratamiento (ver definiciones operativas).
 - Intolerancia al tratamiento.
 - Falta de adherencia al tratamiento
4. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en formulario de resumen de fin de tratamiento.
5. La institución deberá enviar al FNR, informe de seguimiento en forma semestral, en formulario diseñado para tal fin.
6. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
7. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR www.fnr.gub.uy.
8. **Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente**

BIBLIOGRAFIA

BORTEZIMIB

1. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26; 348(26):2609-17.
2. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006 Jul; 91(7):929-34.
3. APEX (Assessment of Proteasome inhibition for Extending remissions) trial: phase III randomized, multicenter, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of bortezomib versus dexamethasone in patients with recurrent or treatment-resistant multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003 Mar; 1(3):190.
4. Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res*. 2006 May 15; 12(10):2955-60.
5. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, Garcia-Sanchez P, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P, Alegre A, de Arriba F, Oriol A, Carrera D, García-Laraña J, García-Sanz R, Bladé J, Prósper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*. 2008 Apr;93(4):560-5.
6. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M a, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 Aug 28; 359(9):906–17.
7. Gonsalves WI, Gertz M a, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lin Y, Singh PP, et al. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2013 Sep 5 [cited 2014 Jun 12]; 122(10):1746–9.
8. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Resubmission. bortezomib, 3.5mg vial of powder for solution for intravenous injection (Velcade®) No. (302/06)2007;(July):1–8.

9. Titos-Arcos JC, León-Villar J, de Arriba de la Fuente F, Moreno Belmonte MJ, Irazo Fernández MD. [Observational retrospective study to evaluate the effectiveness and safety of treatment schemes with bortezomib for multiple myeloma in our hospital. *Farm Hosp [Internet]. SEFH*; 2011 Jun 12]; 36(4):275–81.
10. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol* 2013 Jul 10; 31(20):2540–7.
11. Agency EM. European Medicines Agency gives interim recommendations to deal with shortcomings in quality assurance at Ben Venue Laboratories. 2011;44(November).
12. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Jan; 2013:478–87.
13. Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Jan; 2013:488–95. Available from:
14. Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 Jan; 2012:342–9.
15. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]*. 2013 Jan; 2013:496–503.
16. Munshi NC, Anderson KC. Minimal residual disease in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2523–6.
17. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M a, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20 [cited 2014 Jun 12]; 31(18):2347–57.
18. Martínez-lópez J, José J, Palacios L. *Terapéutica*. 2009; JANO 27 DE FEBRERO DE 2009. N.º 1.727
19. Warren JL, Harlan LC, Stevens J, Little RF, Abel G a. Multiple myeloma treatment transformed: a population-based study of changes in initial management approaches in the United States. *J Clin Oncol [Internet]*. 2013 Jun 1 [cited 2014 Jun 12];31(16):1984–9.
20. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol* . 2013 Aug 1 [cited 2014 Jun 12]; 31(22):2806–9.

21. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer E a, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 16; 352(24):2487–98.
22. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Multiple Myeloma. 2012; National T, Cancer C. Practice Guidelines in Oncology. 2008;
23. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jun 18; 360(25):2645–54.
24. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 1; 369(5):438–47. Available from:
25. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 17; 364(11):1046–60.
26. Fernández AC, Alonso JJA, García JGB, Aguirre C. Bortezomib en mieloma múltiple en recidiva o refractario : resultados en una cohorte de 39 pacientes. 2008;208(Mm):187–92.
27. Young AQ. Welcome and Introduction Upfront and Induction Therapy Not Candidates for Transplant. 2009;1–19.
28. Mateos M. Clinical trials conducted by Spanish Myeloma Group in elderly MM patients VMP : Phase I / II study. 2008;1–7.
29. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Oct [cited 2014 Jun 12]; 11(10):934–41.
30. 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* [Internet]. 2017;376 (14):1311–20.
31. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 2116: lenalidomide (Revlimid®) 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg hard capsules. June 2016.

LENALIDOMIDA

1. Donna Reece, C. Tom Kouroukis, Richard LeBlanc, Michael Sebag, Kevin Song, and John Ashkenas, "Practical Approaches to the Use of Lenalidomide in Multiple Myeloma: A Canadian Consensus," *Advances in Hematology*, vol. 2012, Article ID 621958, 14 pages, 2012. doi:10.1155/2012/621958.

2. P. Richardson, S. Jagannath, M. Hussein et al., "Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma," *Blood*, vol. 114, no. 4, pp. 772–778, 2009.
3. Revlimid Product Monograph. Celgene Inc. July 30, 2011.
4. H. Avet-Loiseau, J. Soulier, J. P. Fermand et al., "Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexaméthasone," *Leukemia*, vol. 24, no. 3, pp. 623–628, 2010.
5. M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, D. Christoulas et al., "Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies," *Leukemia*, vol. 24, no. 10, pp. 1769–1778, 2010.
6. S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. S. Callander et al., "Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial," *The Lancet Oncology*, vol. 11, no. 1, pp. 29–37, 2010.
7. J. F. San-Miguel, M. A. Dimopoulos, E. A. Stadtmauer et al., "Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone," *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, vol. 11, no. 1, pp. 38–43, 2011.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782–91.
9. Jonathan L. Kaufman , Ronald Mihelic, and Sagar Lonial. Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. En: S. Lonial MD. Winship Cancer Institute. Atlanta. GA. Contemporary Hematology Myeloma Therapy. Library of Congress. 2008 Humana Press. Cap. 7. 2008. p. 91- 98.
10. Dimopoulos MA, Palumbo A, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, et al. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged ≥ 65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: Results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55 (7):1489–97.

11. 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*. Elsevier Ltd; 2017;389(10068):519–27.
12. Kumar SK, LaPlant BR, Gertz MA, Dispenzieri A, Bergsagel PL, Lacy MQ, et al. Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Blood*. 2013;122(21):407. Available from:
13. Sarah A. Holstein, Vera J. Suman and Philip L. McCarthy. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018, Vol. 9(7) 175 –190.
14. Palumbo A1, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1759-69. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.
15. Philip L. McCarthy, Sarah A. Holstein, Maria Teresa Petrucci, Paul G. Richardson, Cyrille Hulin, Patrizia Tosi, Sara Bringhen, Pellegrino Musto, Kenneth C. Anderson, Denis Caillot, Francesca Gay, Philippe Moreau, Gerald Marit, Sin-Ho Jung, Zhinuan Yu, Benjamin Winograd, Robert D. Knight, Antonio Palumbo, and Michel Atta. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 35:3279-3289..2017
16. McCarthy PL1, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1770-81. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
17. Mian I, Shah N, Nieto Y, Uday R, Kebriaei P, Parmar S, et al. Prolonged survival with longer duration of maintenance lenalidomide after autologous

hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2016 December 15; 122(24): 3831–3837. doi:10.1002/cncr.30366

18. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(10):895–905.
19. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: A phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25):2712–7.
20. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(4). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD010816. doi 10.1002/14651858.CD010816.pub2
- :
21. Benboubker L1, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gheraldes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1402551.

ANEXO

A- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

(Revisados del Grupo Internacional de Mieloma (IMWG) para Mieloma Múltiple)

Definición de Mieloma Múltiple:

1. Infiltración plasmocitaria clonal en Médula Ósea $\geq 10\%$, o
2. Plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia*
3. y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:

Eventos definitorios de Mieloma (CRAB):

- Hipercalcemia: calcio sérico corregido (total) > 11 mg/dl
- Insuficiencia Renal: creatinina > 2 mg/dl o clearance de creatinina < 40 ml/min (medido o estimado por ecuaciones validadas: MDRD, CDK-Epi)
- Anemia: Hemoglobina (Hb) < 10 g/dl o > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal
- Lesiones óseas: uno o más lesiones osteolíticas en radiografía, TAC o PET-CT.
- Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:
 - o Infiltración plasmocitaria clonal en MO $\geq 60\%$
 - o Ratio de cadenas livianas libres comprometida / no comprometida en suero $\geq 100^{**}$
 - o > 1 lesión focal ≥ 5 mm en resonancia nuclear magnética (RNM)

* Clonalidad: establecida mediante la restricción de cadenas livianas k/l por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea: estimado preferiblemente a partir de la biopsia de médula ósea, en caso de disparidad entre aspirado y biopsia, debe ser usado el de más alto valor.

** La cadena liviana comprometida debe ser ≥ 100 mg/L.

B- ESTADIFICACIÓN y PRONÓSTICO

1- Estadificación de Durie-Salmon

- Estadio I: todos los siguientes: Hb > 10 g/dl, Ca sérico ≤ 12 mg/dl, Rx ósea normal o plasmocitoma solitario único, componente monoclonal bajo (IgG < 5g/dl, IgA < 3g/dl o proteinuria BJ < 4 g/24hs).
- Estadio II: no es I ni III.
- - Estadio III: Uno o más de los siguientes: Hb < 8,5 g/dl, Ca sérico > 12 mg/dl, múltiples lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal, componente monoclonal IgG > 7 g/dl o IgA > 5 g/dl o Proteinuria BJ > 12 g/24hs.

Cada estadio se subdivide en **A**: Creatininemia < 2 mg/dl o **B**: Creatininemia ≥ 2 mg/dl.

2- International Staging System (ISS)

Estadio	Criterio	Sobrevida (meses)
I	B2MG < 3,5 mg/l Albúmina ≥ 3,5 g/dl	62
II	No clasificable ni en I ni en III	45
III	B2MG > 5,5 mg/l	29

3- Revised International Staging System (R-ISS)

Estadio	Criterio	Sobrevida Global (5 años)
I	ISS I, ausencia de alteraciones cromosómicas de alto riesgo por FISH y LDH normal	82%
II	No clasificable ni en estadio I ni III	62%
III	ISS III y alteraciones cromosómicas por FISH de riesgo alto o LDH elevada	40%

Se consideran alteraciones cromosómicas de riesgo alto por FISH la presencia de del (17p), t(4;14) y/o t (14;16).

La sobrevida libre de progresión a 5 años para los Estadios I, II y III fue 55%, 36% y 24%, respectivamente. ⁶

4- Mieloma de muy alto riesgo

Se considerará a los efectos de tratamiento como mieloma de muy alto riesgo a las siguientes situaciones.

- Presencia de del(17p)
- Alteraciones de alto riesgo asociadas (2 o más, por citogenética convencional y/o FISH)
- Compromiso extramedular confirmado (excluye plasmocitoma óseo)
- Leucemia a células plasmáticas

C- CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

<i>Criterios de Respuesta del International Myeloma Working Group</i>	
Respuesta Completa Estricta (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> • CR + Ratio FLCs normal + Ausencia de células plasmáticas en MO por citometría de flujo
Respuesta Completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • IFE negativa en sangre y orina + • Desaparición de plasmocitomas + • Menos de 5% de células plasmáticas en MO
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • PEF negativo con IFE + en suero u orina ó • Reducción $\geq 90\%$ en CM + • Reducción CM en orina 24hs $\geq 90\%$ ó $< 100\text{mg}/24\text{hs}$
Remisión Parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción $\geq 50\%$ en CM en suero + • Reducción CM en orina 24hs $\geq 90\%$ ó $< 200\text{ mg}/24\text{hs}$ • Si MM no secretor o MM a cadenas ligeras: reducción $\geq 50\%$ FLC comprometida/no comprometida • Si plasmocitoma al debut: reducción $> 50\%$ del tamaño inicial
Enfermedad Estable (EE)	<ul style="list-style-type: none"> • No cumple con los criterios de CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva
Enfermedad progresiva (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en 25% desde el menor valor en cualquiera de los siguientes (en 2 o más determinaciones): • CM serico, con aumento absoluto de $\geq 0,5\text{ g}/\text{dl}$ • CM urinario, con aumento absoluto $\geq 200\text{ mg}/24\text{ h}$ • Si enfermedad no medible: FLC involucrada-FLC no involucrada (aumento absoluto $\geq 10\text{ mg}/\text{dl}$) • MM no secretor: aumento de la infiltración plasmocitaria (valor absoluto $\geq 10\%$)

	<ul style="list-style-type: none"> • Nuevas lesiones óseas o plasmocitomas • Hipercalcemia sin otra causa demostrada.
Recaída Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Nuevos plasmocitomas o lesiones óseas • Aumento de tamaño > 50% (y > 1 cm) en el tamaño de plasmocitomas previos o lesiones óseas. • Hipercalcemia > 11,5 mg/dl • Descenso de Hb < 2 g/dl • Aumento en creatinina sérica > 2 mg/dl

D- BORTEZOMIB

Es un inhibidor reversible de la actividad similar a la quimiotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero (Aprobado para su uso clínico por la EMEA Y FDA y registrado en nuestro país ante el MSP).

El proteosoma 26S es un gran complejo proteico que degrada a las proteínas ubiquitinizadas. La ruta proteosoma-ubiquitina juega un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis de la célula.

La inhibición del proteosoma 26S evita la proteólisis dirigida, la cual puede afectar la activación de múltiples cascadas de señalización dentro de la célula. Esta interrupción del mecanismo normal de la homeostasis puede llevar a la muerte celular.

Experimentos in vitro han demostrado que el ingrediente Bortezomib es citotóxico para una gran variedad de células cancerosas y retrasa el crecimiento del tumor in vivo en modelos no clínicos de tumores, incluyendo el mieloma múltiple. La seguridad y eficacia del Bortezomib fue evaluada en 3 estudios clínicos con la dosis recomendada de 1.3 mg/m².

El FNR incorpora a sus prestaciones la cobertura del tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib, en el marco de la presente normativa y de acuerdo a las regulaciones que se establecen en la misma.

A efectos de viabilizar esta nueva incorporación a la cobertura del FNR, y para que la misma se produzca de manera ordenada y sustentable, queda expresamente establecido que otras aplicaciones del fármaco no están cubiertas por el FNR, aunque sean conocidas y estén referidas en la bibliografía.

1- Planes bortezomib (6 ciclos):

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 sc, o bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15 sc; + dexametasona 40 mg 1-4, 9-12 (ciclos 1 y 2) y 1-4 (ciclos 3 y 4); o dexametasona 40 mg días 1-8-15, cada 21 días por 4 ciclos.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 sc o bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15 sc; + talidomida 200 mg/día 1-63 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12; o dexametasona 40 mg días 1-8-15, cada 21 días por 3 ciclos.
- Bortezomib 1 mg/m² días 1, 4, 8, 11 sc + doxorrubicina 9mg/m² i/v en infusión continua días 1-4 + dexametasona 40 mg 1-4, 8-11, 15-18 (ciclo 1) y 1-4 (ciclos 2, 3, y 4); cada 21 días por 4 ciclos.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, y 15 sc + lenalidomida 15-25 mg 1-14 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9 11-12; cada 21 días por 4 ciclos.
- Cybor – D: ciclofosfamida 300 mg/m² i/v o v/o días 1, 8, 15, 22 + Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15, 22 sc + Dexametasona 40 mg días 1-8-15-22 o 1-4, 9-12, 17-20; cada 28 días por 4 ciclos.
- Melfalán 9 mg/m² 1-4, prednisona 60 mg/m² 1-4, Bortezomib 1.3 mg/m² sc días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 el primer ciclo y luego días 1, 8, 15, 22 ciclos 2 al 9.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 o bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15 sc; + doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m² día 4; cada 21 días por 4 ciclos para pacientes en recaída o resistencia.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 sc + dexametasona 20 mg día 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 cada 21 días para pacientes en recaída o resistencia

Debe realizarse profilaxis de Herpes virus (aciclovir 400 mg cada 12 hs. o valaciclovir 500 mg cada 24 hs).

Debe investigarse la presencia de neuropatía previa al inicio del tratamiento con Bortezomib.

En todos los casos preferir la administración subcutánea y semanal para minimizar la posibilidad de desarrollo de neuropatía.

Los planes de tratamiento se describen tal como fueron originalmente diseñados. En la actualidad, la mayoría de los centros a nivel internacional

utilizan dexametasona en posología semanal a dosis de 40 mg (20 mg en pacientes frágiles o diabéticos con mal control).

Manejo de pacientes con neuropatía por Bortezomib:

- **Grado 1** (parestesias y/o pérdida de reflejos) sin dolor y sin pérdida de función: bortezomib 1.3 mg/m².
- **Grado 1 con dolor o grado 2** (neuropatía que interfiere con la función pero no con las actividades diarias): bortezomib 1.0 mg/m².
- **Grado 2 con dolor o grado 3** (interfiere con las actividades diarias): suspender bortezomib. Una vez resuelta esta complicación, retomar a dosis de 0,7mg/m² semanal.
- **Grado 4** (neuropatía invalidante), discontinuar permanentemente el bortezomib.

E- LENALIDOMIDA

Lenalidomida: es un fármaco inmunomodulador de segunda generación, análogo de Talidomida, con mayor potencia y menor toxicidad. Ejerce un rol antiangiogénico, antineoplásico, inhibiendo la proliferación de células hematopoyéticas tumorales, potenciando la inmunidad celular mediada por linfocitos T y natural killer. Su target es el complejo E3 ligasa, CEREBLON.

Se administra por vía oral, no habiendo interferencia ante consumo concomitante de alimentos, eliminándose mayoritariamente de forma inalterada por vía renal. Su uso se ha evaluado en pacientes entre 18 y 86 años. Al igual que talidomida, es teratógena por lo cual su uso está contraindicado en mujeres en edad reproductiva. Los hombres que reciben Lenalidomida deben utilizar métodos de barrera obligatoriamente. No se conocen datos sobre la seguridad de Lenalidomida durante la lactancia, por lo cual debe suspenderse la misma durante este tratamiento.

1- Planes de tratamiento con lenalidomida (6 ciclos):

- **Lenalidomida-Dexametasona**: Lenalidomida 25 mg/día vo por 21 días + Dexametasona 40 mg/semana D 1,8,15 y 22. Ciclos cada 28 días. (En pacientes mayores de 75 años la dosis de dexametasona será 20 mg/semanal)

- Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona: Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8 y 15 + lenalidomida 25 mg 1-14 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9 11-12 o 40 mg/día D 1,8,15; cada 21 días.
- Ciclofosfamida-Lenalidomida-Dexametasona: Ciclofosfamida 500 mg vo D 1y15 + Lenalidomida 15 mg/día vo D 1-21 + Dexametasona 40 mg/día D 1-4
- Lenalidomida-Melfalan-Prednisona: Lenalidomida 10 mg/día por 21 días + Melfalan 0,18 mg/kg vo D1-4 + Prednisona 2 mg/kg/día D1-4 cada 28 días.
- Lenalidomida-Bendamustina-Dexametasona: Lenalidomida 10 mg/d D1-21 + Bendamustina 40 mg/m² D 1y2 + Dexametasona 40 mg/día D 1,8,15 y 22 cada 28 días.
- Otros planes validados por las guías internacionales serán considerados según el caso (ej:carfilzomib-lenalidomida-dexametasona, elotuzumab-lenalidomida-dexametasona, etc).

Los planes de tratamiento se describen tal como fueron originalmente diseñados. En la actualidad, la mayoría de los centros a nivel internacional utilizan dexametasona en posología semanal a dosis de 40 mg (20 mg en pacientes frágiles o diabéticos con mal control).

1- Duración del tratamiento:

A: Inducción de remisión:

- **Candidatos a trasplante:** se otorga cobertura para tratamiento de 4 – 6 meses. Se recomienda realizar colecta de stem cells hematopoyéticas entre el 3º y 4º ciclo de tratamiento con Lenalidomida.
- **No candidatos a trasplante:** 6 ciclos iniciales. De obtenerse por lo menos respuesta parcial (RP) al 6º ciclo y sin toxicidad que contraindique su uso, se otorgará cobertura por 6 meses adicionales.

B: Mantenimiento:

- **En todos los casos la duración de tratamiento con Lenalidomida o Bortezomib será por un máximo de 2 años.**

2- Precauciones y ajustes

Insuficiencia renal:

La dosis de Lenalidomida debe ajustarse a la función renal:

Clearence de creatinina	Dosis de Lenalidomida (días 1-21 en ciclos de 28 días)
60-90 ml/min	25 mg/día
30-60 ml/min	10 mg/día. Puede escalar a 15 mg si MM no responde y el paciente tolera bien el tratamiento.
< 30 ml/min y no requiere diálisis	15 mg cada 48 horas
<30 ml/min y requiere diálisis	5 mg/día. Administrarla post diálisis.

En pacientes en edad reproductiva realizar prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento y luego mensualmente. Debe utilizarse métodos combinados de anticoncepción.

3- Efectos adversos de Lenalidomida

Toxicidad neurológica

- Mejor perfil que Talidomida
- Baja tasa de neuropatía periférica (10% global)

Tromboembolismo

- Riesgo bajo como agente único (< 5%)
- Asociada a altas dosis de dexametasona genera mayor riesgo (12%) comparado con dosis bajas de dexametasona (6%).

Tromboprolifaxis adaptada al riesgo

- En ausencia de contraindicaciones todos los pacientes tratados con Lenalidomida y dexametasona deben recibir tromboprolifaxis.
- En pacientes sin antecedentes de trombosis y 1 o menos factores de riesgo clásicos de trombosis: AAS 81-325 mg/día. Profilaxis con HBPM (40 mg/día) es una alternativa adecuada.
- En pacientes con historia de tromboembolismo reciente o 2 o más factores de riesgo se recomienda anticoagulación con HBPM (1 mg/kg/12 horas).

Puede utilizarse warfarina en pacientes con plaquetas estables cercanas a 100000/mm³ (INR 2-3).

- Suspender tromboprolifaxis si plaquetopenia < 50000/mm³
- Si trombosis: discontinuarla, retomando el tratamiento una vez lograda la anticoagulación correcta.

Toxicidad hematológica

- Principal limitante de la dosis
- Precaución ante inicio de tratamiento con:
 - Neutrófilos < 1000/mm³
 - Plaquetas < 50000/mm³
 - Plaquetas < 30000/mm³ por infiltración medular.

En esta situación se recomienda uso de GCSF y soporte transfusional de ser necesario.

Conducta ante aparición de citopenias:

Trombocitopenia	Recomendación
< 30,000 /mm ³ Día 1 del ciclo	Retrasar 1 semana hasta PLT >30000/mm ³ .
<30000/mm ³ durante ciclo	Suspender hasta ciclo siguiente, continuando dexametasona.
Recupera a ≥ 30,000 /mm ³	Reinstalar a nivel inmediato inferior
En cada descenso a < 30,000 /mm ³	Suspender y retomar cuando recupera a cifras superiores a 30000/mm ³ , al nivel inmediato inferior. No utilizar dosis menores de 5 mg.

Dosis inicial: 25 mg/día

Nivel 1: 15 mg

Nivel 2: 10 mg

Nivel 3: 5 mg

Anemia: Hb < 10 g/dl: puede iniciarse Eritropoyetina, evaluando riesgo de trombosis.

Hb objetivo no superior a 12 mg/dl.

Nueutropenia	Recomendación
N<1000/mm ³ al D1	Retrasar 1 semana hasta N>1000/mm ³
N<1000/mm ³ durante el ciclo	Suspender lenalidomida hasta próximo ciclo, manteniendo dexametasona
Retorna a N>1000/mm ³ en siguiente ciclo	Continuar Lenalidomida a igual dosis ± G-CSF Reducir dosis al nivel inmediato inferior si asocia otras toxicidades.
Siguientes descensos a <1000/mm ³	Suspender tratamiento
Retorna a >1000/mm ³	Retomar Lenalidomida al nivel inmediato inferior.

Dosis inicial: 25 mg/día

Nivel 1: 15 mg

Nivel 2: 10 mg

Nivel 3: 5 mg

Rash cutáneo:

Ocurre en hasta 29% de los pacientes, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. En general es autolimitado y leve.

- Rash leve: antihistamínicos y/o corticoides tópicos.
- Rash moderado: dosis bajas de corticoides en pulsos cortos.
- Rash severo: suspensión, reducción o discontinuación permanente según severidad.

No indicar lenalidomida en pacientes que presentaron rash severo durante tratamiento con Talidomida.

Controles paraclínicos durante tratamiento con Lenalidomida:

- Hemograma inicial y luego cada 2 semanas durante los primeros 3 ciclos, luego mensual.
- Creatinemia al inicio de cada ciclo.
- Funcional hepático y hormonas tiroideas regularmente (cada 2 meses).
- BHCG: 2 semanas y 24 h previo a inicio de tratamiento; durante el tratamiento cada 1 semana el primer mes, luego cada 2 semanas si ciclos

irregulares o mensualmente si ciclos regulares y hasta 1 mes luego de finalizado el tratamiento.

- Monitorización de segundas neoplasias previo al inicio del tratamiento y posteriormente según pauta nacional habitual.