

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA Y DARATUMUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: abril 2010

Última actualización: diciembre 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON BORTEZOMIB,
LENALIDOMIDA Y DARATUMUMAB

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
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi y Dr. Gabriel Borelli.

Fondo Nacional de Recursos. 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 (2022): *“Tratamiento del Mieloma Múltiple con Bortezomib, Lenalidomida y Daratumumab. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Mieloma Múltiple.....	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	5
Indicaciones de cobertura por el FNR para Bortezomib y/o Lenalidomida en 1ª línea.....	5
Indicaciones de cobertura para mieloma múltiple en recaída	5
Criterios de exclusión de Lenalidomida, Bortezomib y Daratumumab....	6
Terapia de Mantenimiento	6
Indicaciones de cobertura por el FNR para mantenimiento con Bortezomib, Lenalidomida y/o Daratumumab.	6
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Requisitos del trámite de autorización	8
Paraclínica necesaria para la autorización	8
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	10
ANEXO	11
Criterios Diagnósticos	11
Estadificación y Pronóstico.....	12
Bortezomib	14
Lenalidomida	16
Daratumumab	21
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCIÓN

Mieloma Múltiple

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 con 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

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

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 y Lenalidomida (VRD): hasta 6 series de inducción.
- Plan con Bortezomib respaldado por bibliografía actualizada.
- Plan con Lenalidomida respaldado por bibliografía actualizada: si el paciente tiene contraindicación o intolerancia al Bortezomib.

1B - 1ª línea pacientes con indicación de tratamiento no candidatos a trasplante de médula ósea:

- Plan con Bortezomib y Lenalidomida: VRD o VRD- "lite" (ver anexo) en pacientes con buen performance status, ECOG 0-2, sin polineuropatía previa.
- 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 para mieloma múltiple en recaída.

- Plan con Bortezomib respaldado por bibliografía actualizada: si ha recibido Bortezomib previamente y recae por lo menos un año 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.
- Plan con Daratumumab respaldado por bibliografía actualizada: en

pacientes que habiendo recibido previamente Bortezomib y Lenalidomida, recaen durante los primeros 3 años desde la finalización del tratamiento. En pacientes que recaen luego de cumplidos 3 años desde el último tratamiento, la eventual indicación de Daratumumab será analizada en cada caso particular.

3. Criterios de exclusión de Lenalidomida, Bortezomib y Daratumumab.

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- 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.
- Daratumumab está contraindicado en pacientes con EPOC conocido y VEF1 inferior a 50% del valor predicho, o con asma persistente moderada a severa durante los últimos 2 años.

Terapia de Mantenimiento

1. Indicaciones de cobertura por el FNR para mantenimiento con Bortezomib, Lenalidomida y/o Daratumumab.

- Lenalidomida (en pacientes de riesgo estándar) hasta progresión lesional o intolerancia:
 - Paciente candidatos a TPH, que realizado el mismo obtenga como mínimo una remisión parcial.
 - Paciente no candidatos a TPH, completado tratamiento de inducción de remisión obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Bortezomib (en pacientes de alto riesgo citogenético, o pacientes que hayan presentado insuficiencia renal con creatininemia mayor que 2 mg/dL al debut), hasta progresión lesional o intolerancia:
 - Paciente candidatos a TPH, que realizado el mismo obtenga como

mínimo una remisión parcial.

- Paciente no candidatos a TPH, que completado tratamiento de inducción de remisión obtenga como mínimo una remisión parcial.
- Daratumumab en pacientes que completaron la inducción en protocolo que incluye este fármaco y se mantiene con 1 dosis mensual, hasta progresión lesional o intolerancia.

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 Prestador Integral de Salud, en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Hematólogo.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

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

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados 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.
 - Informe de radiografías óseas: Cráneo, Columna, Pelvis, Fémur y de aquellos sitios con dolor.
- Otros estudios de imagen: TAC con baja dosis de irradiación (estudio de elección), RMN, PET-TC: se considera indispensable la realización de al menos uno de ellos en pacientes con MM. En pacientes con compresión medular es indispensable la realización de RMN.
- Otros estudios de laboratorio:
 - Hemograma.
 - Creatininemia con filtrado glomerular calculado (medido o estimado por ecuaciones validadas: MDRD, CDK-Epi) y azoemia
 - Calcemia.
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Beta 2 microglobulina
 - LDH.
- HIV, Hepatitis B y C.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso de 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 LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

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.

Criterios de suspensión del tratamiento son los siguientes:

- a. Progresión lesional bajo tratamiento (ver definiciones operativas).
- b. Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de esta.

ANEXO

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.

Estadificación y Pronóstico

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.

1. 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), t (14;16) y/o alteraciones del cromosoma 1.

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

2. 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.

Criterios de respuesta al Tratamiento

Criterios de Respuesta del International Myeloma Working Group	
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.

<p>Enfermedad progresiva (PD)</p>	<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 $\geq 0,5$ g/dl • CM urinario, con aumento absoluto ≥ 200 mg/24 h • Si enfermedad no medible: FLC involucrada-FLC no involucrada (aumento absoluto ≥ 10 mg/dl) • MM no secretor: aumento de la infiltración plasmocitaria (valor absoluto $\geq 10\%$) • Nuevas lesiones óseas o plasmocitomas • Hipercalcemia sin otra causa demostrada.
<p>Recaída Clínica</p>	<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

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 con 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.
- VRD: 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 hasta 6 ciclos.
- VRD "lite": Bortezomib 1.3 mg/m² sc días 1, 8, 15 y 22 + lenalidomida 15 mg 1-14 + dexametasona 20 mg vo 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23 en pacientes de 75 años o menores; o dexametasona 20 mg vo 1, 8 15 y 22 en pacientes mayores de 75 años. Ciclos cada 35 días por 4 - 6 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** (parestias 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.

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:

- **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 6° ciclo y sin toxicidad que contraindique su uso, se otorgará cobertura por 6 meses adicionales.

2. Precauciones y ajustes

Insuficiencia renal:

La dosis de Lenalidomida debe ajustarse a la función renal:

Clearance 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 logrado la anti-coagulación correcta.

Toxicidad hematológica

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

Neutropenia	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.
- Creatininemia al inicio de cada ciclo.
- Funcional hepático y hormonas tiroideas regularmente (cada 2 meses).
- BHCG: 2 semanas y 24 h previo al 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.

Daratumumab

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG-kappa específico contra el antígeno de superficie CD38 presente en las células plasmáticas. Es el primer anticuerpo monoclonal disponible con actividad antimieloma demostrada. Su mecanismo de acción es múltiple y se basa en citotoxicidad dependiente de anticuerpo y/o de complemento, inducción de apoptosis, así como también su efecto promotor de la expansión de células T y la depleción de células T reguladoras con expresión de CD38. Su uso está aprobado tanto en monoterapia como asociado a otras drogas con actividad antimieloma, en pacientes con mieloma múltiple recaído / refractario. Se presenta en ampollas de 100 mg (5 mL) y de 400 mg (20 mL).

La dosis habitual de Daratumumab es de 16 mg / kg / día. La primera dosis, es decir el día 1 del primer ciclo, se recomienda administrar Daratumumab fraccionado en dos dosis de 8 mg / kg, una por día, dos días consecutivos, o sea los días 1 y días 2.

Planes de tratamiento con Daratumumab:

- **Daratumumab -Bortezomib- Dexametasona:**
CICLOS 1, 2 y 3 (ciclos de 21 días): Daratumumab 16 mg / kg días 1, 8 y 15 + Bortezomib 1,3 mg s.c. días 1, 4, 8 y 11 + Dexametasona 20 mg v.o. días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. CICLOS 4, 5, 6, 7 y 8 (ciclos de 21 días): Daratumumab 16 mg / kg el día 1 + Bortezomib 1,3 mg s.c. días 1, 4, 8 y 11 + Dexametasona 20 mg v.o. días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
- **Daratumumab -Lenalidomida- Dexametasona:** Daratumumab 16 mg / kg días 1, 8, 15 y 22 los ciclos 1 y 2: y los días 1 y 15 de cada ciclo, durante los ciclos 3, 4, 5 y 6 + Lenalidomida 25 mg / día, los días 1 a 21 de cada ciclo + dexametasona 40 mg/ día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Continúa con Daratumumab 16 mg/kg mensual + Lenalidomida 25 mg/día durante 21 días (ciclo de 28 días) hasta progresión lesional o intolerancia.
- **Otros planes** que incluyan Daratumumab deberán estar respaldados por bibliografía actualizada y serán evaluados en cada caso particular.

BIBLIOGRAFIA

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, García-Sánchez 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. *Fam 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 EA, 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 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.
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.
32. 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 Myelome. *J Clin Oncol* 32:2712-2717.
33. Durie B, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar V, Epstein J, Kahanic S 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.
34. Kumar S, Flinn I, Richardson P, Hari P, Callander N, Noga SJ et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-4382.
 35. O'Donnell E, Laubach J, Yee A, Chen T, Huff CA, Basile FG et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 222–230
 36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. Version 7.2021 — April 26, 2021.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Revlimid Product Monograph. Celgene Inc. July 30, 2011.
 40. H. Avet-Loiseau, J. Soulier, J. P. Feraud 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.
 41. M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, D. Christoulas et al., Treatment of patients with re-lapsed/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.
 42. 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.
 43. 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.

44. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-1560.
45. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2016;375:1319-31.
46. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2088-2096.
47. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
48. Moreau P, van de Donk N, San Miguel J et al. Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. *Drugs* 2016 May;76(8):853-67.