
PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN ARAGÓN

ACTUALIZACIONES

– Noviembre 2022

PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN ARAGÓN

Esta guía, desarrollada y avalada por la Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia (Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple), pretende reflejar la situación actual del tratamiento de los pacientes con MM en Aragón. Los objetivos concretos de la presente guía serían los siguientes:

- Facilitar y ayudar a los hematólogos en el proceso de tratamiento de la enfermedad.
- Establecer recomendaciones terapéuticas que puedan ser utilizadas para la elección del tratamiento más adecuado en cada paciente de acuerdo con la evidencia disponible.
- Lograr un manejo homogéneo de los pacientes con MM en Aragón y facilitar el acceso a los tratamientos en todos los hospitales.
- Establecer un documento dinámico que recoja los cambios y avances en tratamiento de Mieloma para un acceso rápido a los mismos del que se puedan beneficiar, tan pronto como sea posible, los pacientes de Aragón.

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todos los tumores y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente presentando una elevada morbi-mortalidad. La incidencia estimada es de 4.5-6 casos/100.000 habitantes al año. Se estima que el MM afecta a unos 3000 pacientes nuevos cada año en España. En Aragón pueden diagnosticarse en torno a 60-70 casos nuevos cada año. A pesar de la mejoría significativa de la supervivencia de los pacientes en los últimos 20 años, solamente el 10-15% de los pacientes alcanzan o superan la supervivencia esperada comparada con la población general de su rango de edad. El Mieloma Múltiple afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años. Se estima que dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico tendrán más de 65 años. Es en estos grupos de mayor edad donde se ha producido claramente menor mejoría de supervivencia a lo largo de los últimos años.

MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE:

Sólo de debe iniciar tratamiento en los pacientes que cumplen criterios de Mieloma Múltiple activo (criterios actualizados IMWG 2014). La abstención terapéutica y vigilancia estrecha permanecen como la actitud recomendada para el MM Smoldering o quiescente. Se debe ofrecer a los pacientes de alto riesgo participar en ensayos clínicos randomizados.

TRATAMIENTO PALIATIVO:

La disponibilidad de tratamientos efectivos con gran beneficio clínico que permiten adaptarse a las distintas situaciones individuales determina que, en el Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico que precisa tratamiento activo, el tratamiento únicamente paliativo sea excepcional.

Cuando existe indicación de tratamiento, la edad junto con la presencia de comorbilidades, entre otros, va a condicionar la elección del tratamiento de primera línea que en el momento actual se sigue dividiendo en tratamiento para pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y tratamiento para pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TRATAMIENTO EN 1ª LÍNEA

➤ CANDIDATOS A TRASPLANTE (<65 años o <70 años y sin comorbilidades relevantes)

Para pacientes fit de nuevo diagnóstico <65 años o <70 años sin comorbilidades, el tratamiento estándar recomendado, avalado por numerosos ensayos fase III, es el tratamiento de inducción seguido de altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, en ocasiones tratamiento de consolidación y posterior tratamiento de mantenimiento.

La profundidad de la respuesta pretrasplante se correlaciona con la profundidad de la respuesta postrasplante y ésta a su vez con la supervivencia.

1. INDUCCIÓN (4-6 ciclos)

Opción preferible recomendada:

- Dara-VTD

(Daratumumab-Bortezomib-Talidomida-dexametasona)

El estudio CASSIOPEIA demostró frente a VTD, una mayor SLP del esquema Dara-VTD a los 18 meses (93% vs 85% HR 0.47 IC95% 0.33-0.67 p<0.0001), así como una mayor profundidad de la respuesta: la tasa de Respuesta Completa estricta (Rce) obtenida el día +100 fue para Dara-VTD: 29% vs VTD: 20%. Asimismo, la tasa de Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa tras la consolidación fue de un 63.7% en la rama de Dara-VTD vs un 43.5% en la rama VTD.

Los resultados de un análisis actualizado con 44,5 meses de seguimiento y valorando sólo aquellos pacientes que recibieron DVTD o VTd como inducción/consolidación seguidos de observación, son los siguientes:

- Se obtiene una respuesta completa o mejor en la población por intención de tratar significativamente mayor en el grupo DVTD/obs en el 71,6% frente al grupo VTD/obs con un 49,3%.

- La mediana de la SLP no fue alcanzada en el grupo de D-VTd/Obs y fue de 37,8 meses en el grupo de VTd/Obs con un HR=0,43; IC del 95%: 0,33; 0,55; $p < 0,0001$
- La proporción de pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa (en un umbral de 1 célula tumoral por 10^5) tras la consolidación fue mayor en el grupo DVTd que en el grupo VTd (346 [64%] de 543 frente a 236 [44%] de 542, $p < 0,0001$) cuando se evalúa mediante citometría de flujo multiparamétrica. Adicionalmente, con mayor seguimiento del ensayo, se ha podido observar un incremento de los pacientes que alcanzan \geq RC y tienen EMR negativa. Con una mediana de seguimiento de 44,5 meses, se obtuvieron los siguientes resultados: DVTd/obs 65,9% y VTd/obs 43,7%.

La EMR negativa se considera hoy en día un marcador subrogado de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) con numerosos estudios que lo avalan; es un factor predictivo de resultados favorables a largo plazo de dichas variables. La obtención de tasas tan altas de EMR negativa con Dara-VTD (no obtenidas con otros esquemas) aportan una muy alta probabilidad de alcanzar SLP y supervivencia global mayores que con esquemas basados en tripletes.

Respecto a la supervivencia global y valorando todos los pacientes después de la primera aleatorización se observan diferencias en supervivencia global con un HR favorable a D-VTD de 0,54, IC del 95%: 0,37–0,79.

Se considera que el tratamiento con Dara-VTD con seis ciclos finitos (4 en inducción y 2 en consolidación) proporciona un beneficio relevante en términos de Supervivencia Libre de Progresión, Respuestas completas y Enfermedad Mínima Residual negativa.

Un estudio de comparación indirecta ajustada (Moreau P. et al . *Immunotherapy*. 2021;13(2):143–54) compara la eficacia de los tratamientos DVTd y VTd del ensayo CASSIOPEIA, con los estándares de tratamientos VRd, VCd y Vd de los ensayos IFM 2009, GMMG-MM5, y IFM 2005-1 respectivamente. El análisis demostró mejoría significativa en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG), a favor

de Dara-VTD en comparación con otros regímenes hasta ahora estándares de tratamiento.

Tras la aprobación por EMA, se ha incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y ha recibido precio de reembolso en España. La guía ESMO lo considera como el nuevo estándar de tratamiento de inducción (nivel de evidencia/grado de recomendación I, A)

- *Daratumumab: 1800 mg SC*
 - *Ciclo 1-2: semanal durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) 8 dosis*
 - *Ciclo 3-4: bisemanal (días 1, 15) 4 dosis*
 - *Ciclo 5-6 de la fase de consolidación post-trasplante: bisemanal (días 1, 15) 4 dosis*
- *VTD: Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11; Talidomida 100 mg/día VO todos los días (1-28); Dexametasona VO en distintas pautas:*
 - *Ciclos 1-2: 40 mg/día VO los días 1-2, 8-9, 15-16, 22-23*
 - *Ciclos 3-4: 40 mg/día VO los días 1-2 y 20 mg/día los días 8, 9, 15 y 16.*
 - *Ciclos 5-6 de la fase de consolidación: 20 mg/día VO los días 1,2,8, 9, 15 y 16.*
 - *Repetir ciclos cada 28 días*

Consideramos que puede realizarse una modificación del esquema Dara-VTD mediante la sustitución del inmunomodulador talidomida por el inmunomodulador lenalidomida (no incluido en ficha técnica). Esta modificación ofrecería un mejor perfil de seguridad y tolerancia con menor toxicidad (especialmente neurológica) y también con una muy alta eficacia. *La dosis de lenalidomida sería de 25 mg/día durante 21 días en cada ciclo de 28 días*, dosificación empleada en el estudio PERSEUS (Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone ± daratumumab in patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: A

multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). Sonneveld P. et al. Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, TPS8055-TPS8055)

Los resultados finales de eficacia del esquema Daratumumab-VRd han sido publicados con un seguimiento de 49.6 meses (Daratumumab (DARA) + Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients (Pts) With Transplant- eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Final Analysis of GRIFFIN. Sborov DW et al. IMS 19th annual meeting Agosto 2022 OAB-57). Se alcanzó más rápidamente EMR negativa y con tasas muy superiores. Al final del estudio la tasa de EMR negativa fue más favorable para Dara-VRd (64.4%) que para VRd (30.1%). El 44.2% de los pacientes que recibieron Dara-VRd alcanzaron EMR negativa que duró 12 meses o más vs un 13.6% de los pacientes con VRd. La Supervivencia Libre de Progresión fue más prolongada y clínicamente muy significativa: 55% de reducción del riesgo de progresión o muerte para D-VRd vs VRd .

Opción alternativa:

- **VRD: (Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona) :**

En el estudio GEM2012 con un único brazo con VRd en inducción, la administración de 6 ciclos de VRd (con dosis de lenalidomida de 25 mg durante 21 días y ciclos de 28 días) se asocia a una tasa de RC (no estricta) pretrasplante y postrasplante del 33.4% y 44.1%, respectivamente. Posteriormente administran dos ciclos de consolidación post-trasplante. La proporción de pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual (EMR 3×10^{-6}) negativa fue de 28% post-inducción y de un 41% postrasplante. La SLP a dos años fue del 80%. VRd no está aprobado en ficha técnica por la EMA como régimen de inducción pre-trasplante, aunque existe un acuerdo de uso con SALUD.

VRD carece de comparaciones directas con VTD o Dara-VTD aunque existe la comparación indirecta ajustada mencionada anteriormente.

Un análisis integrado de tres estudios randomizados que compara tripletes VTD vs VRD ha demostrado superioridad de VRD en tasa de Muy Buena Respuesta Parcial pre y postrasplante, así como EMR negativa. Entre los

tripletes probablemente ofrezca el mejor perfil riesgo-beneficio. En conjunto, el nivel de evidencia/grado de recomendación es menor (II, B en guía ESMO). No tiene aprobación por EMA (no incluido en ficha técnica), pero existe un acuerdo de uso con SALUD.

Esquema:

Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8 y 11; Lenalidomida 25 mg/día VO los días 1-21; Dexametasona 40 mg/día VO los días 1-4 y 9-12. Repetir cada 28 días

Otras opciones:

- **VTD: Bortezomib-Talidomida-Dexametasona**

Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11; Talidomida 100 mg/día VO todos los días (1-28); Dexametasona 40 mg/día VO los días 1-4 y 9-12. Repetir cada 28 días

- **VCD: Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona.** La combinación VCD ha demostrado ser inferior a VTD en estudio aleatorizado del grupo IFM en términos de respuestas globales y MBRP. No obstante, la combinación VCD puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal.

Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8 y 11; Ciclofosfamida 300 mg/m² VO 1, 8, 15 y 22; Dexametasona 40 mg/día VO los días 1-4, 9-12 y 17-20. Repetir cada 28 días

- **PAD:** efectividad similar a VCD, pero con mayor toxicidad.

Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11; Adriamicina 9 mg/m² IV los días 1-4; Dexametasona 40 mg/día VO los días 1-4, 9-12 y 17-20. Repetir cada 28 días

- **VD:** es una combinación subóptima comparada con tripletes. No obstante, puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal valorando añadir un tercer fármaco cuando mejore la creatinina.

Bortezomib 1.3 mg/m² IV los días 1, 4, 8, 11; Dexametasona 40 mg VO los días 1-4 y 9-12. Repetir cada 21 días

2. MOVILIZACIÓN Y COLECTA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: tras 4 ciclos (especialmente en caso de VRD) o 6 ciclos. Los IMiD afectan a la movilización y al utilizarse en inducción se deben recoger células de forma precoz. El número mínimo de células CD34+ necesarias para realizar un único TAPH es de 2×10^6 /kg. Se utiliza G-CSF según dosificación habitual y en ocasiones plerixafor si se prevé un fallo en la movilización.

3. ACONDICIONAMIENTO

- Melfalán: 200 mg/m^2 IV en dos días (100 mg/m^2 en los días -3 y -2) es el régimen de tratamiento estándar. Deben transcurrir 24 horas entre la última dosis de melfalán y la infusión de progenitores, En pacientes con Insuficiencia Renal se recomienda administrar una concentración menor de melfalán (140 mg/m^2) para minimizar la toxicidad.

4. CONSOLIDACIÓN (*controvertido*): Recomendado en **pacientes de alto riesgo**. El objetivo es profundizar la respuesta obtenida con el TPH tratando de eliminar cualquier enfermedad residual y así prolongar la duración de la respuesta y la SG.

- Mismo régimen de inducción (VRD o VTD) durante 2-4 ciclos: pacientes que no logran una respuesta completa tras TPH (día +100) o no van a recibir tratamiento de mantenimiento.
- 2º TPH en tándem: si alto riesgo citogenético (deleción del 17p, mutación TP53, t(4;14), t(14;16), t(14;20), ganancia del 1q, hipodiploidía o cariotipos complejos) y consigan una respuesta inferior a RC posinducción con un esquema que contenga bortezomib. Como evidencia científica respecto al segundo trasplante, existe una publicación que incluye 3 estudios aleatorizados con casi 1000 pacientes y 10 años de seguimiento. Se observó una ventaja significativa con una HR de 0,69 siendo sobre todo eficaz en los pacientes de alto riesgo citogenético.
- El esquema Dara-VTD es el único esquema de consolidación aprobado tras TPH; incluye dos ciclos de consolidación post-trasplante (con sólo 4 ciclos pre-trasplante). Mejora la profundidad de la respuesta (EMR).

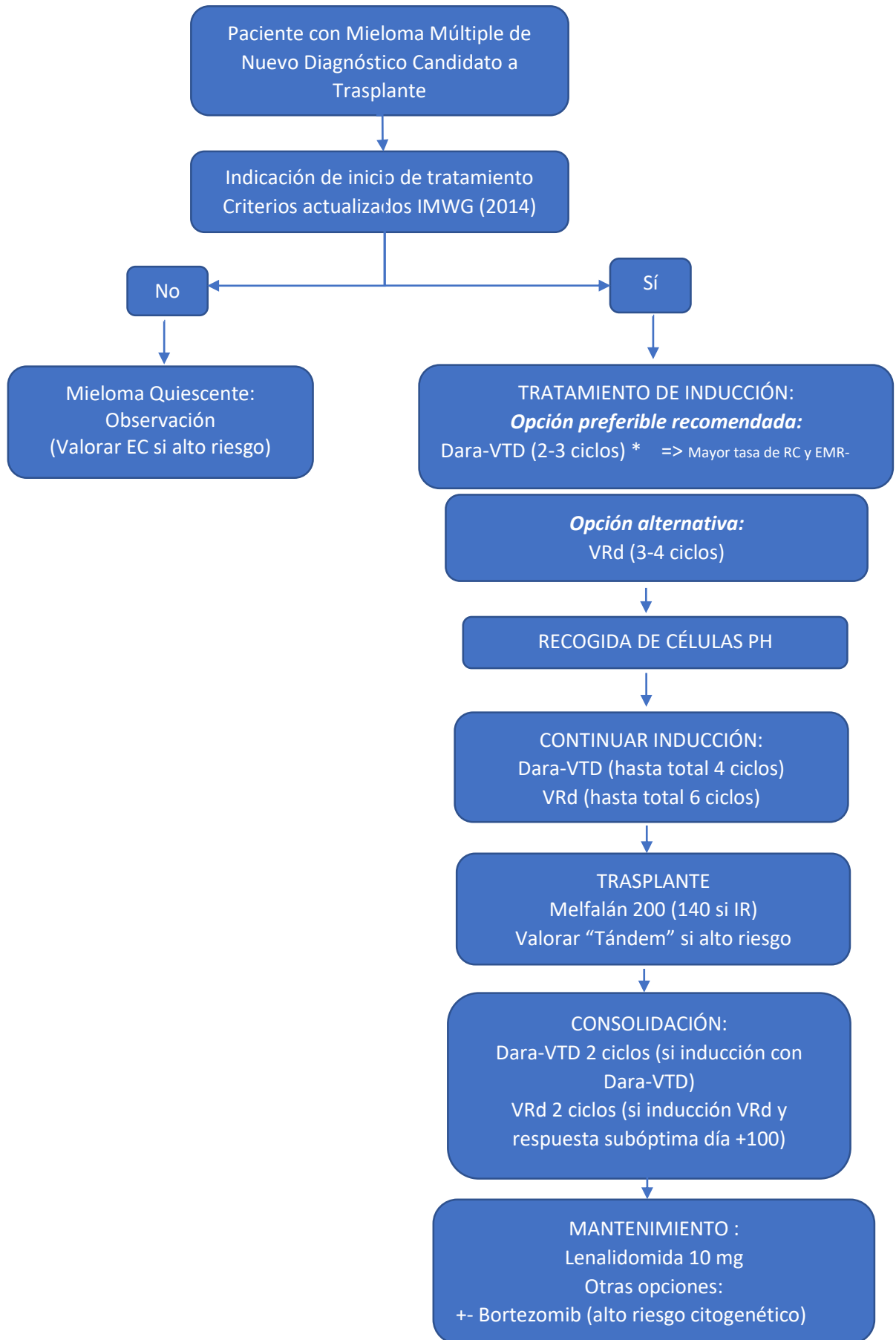
5. MANTENIMIENTO: tratamiento administrado de forma continuada tras alcanzar la máxima respuesta con la inducción para reducir el riesgo de recaída y aumentar la SLP y la SG.

- **Lenalidomida:** se ha demostrado impacto favorable en SLP y SG (cuatro estudios aleatorizados IFM, CALGB, MRC y GIMEMA), Se inicia tras trasplante en pacientes sin evidencia de progresión y con recuperación hematológica adecuada. Debe administrarse profilaxis antitrombótica con AAS 100 mg/d u otra opción en pacientes de mayor riesgo trombótico.

DOSIS: 10 mg/día por VO de forma continua o los días 1-21, repitiendo los ciclos cada 28 días, según tolerancia/toxicidades.

Mantener hasta intolerancia, recaída o progresión. Se sigue evaluando la opción de detener el tratamiento a los 24 ó 36 meses de acuerdo con una EMR negativa mantenida.


- Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg una vez al día
 - Se puede asociar Dexametasona 20-40 mg/día los días 1, 8, 15 y 22 y repetir los ciclos cada 28 días
 - **En pacientes de alto riesgo citogenético** considerar añadir al tratamiento de mantenimiento un inhibidor del proteasoma como bortezomib.
- **Bortezomib:** en mantenimiento postrasplante: aparente beneficio en pacientes ISS III, LDH elevada o alto riesgo citogenético. Opción de tratamiento si el paciente no puede recibir lenalidomida. Las dosis son variables entre diferentes grupos, siendo las más frecuentes las siguientes:
 - Un ciclo convencional de cuatro dosis cada 3 meses durante 3 años (esquemas de PTHEMA).
 - Una dosis bortezomib cada 15 días durante 2 años (esquemas de HOVON)



* Posibilidad de modificación con Lenalidomida (Dara-VRd): ver texto

TRATAMIENTO EN 1ª LÍNEA

PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

- Se recomienda que la toma de decisiones por los hematólogos que asisten al paciente esté guiada por la evidencia disponible y también por la fragilidad, el perfil de toxicidad de cada esquema y las preferencias del paciente, con el fin de individualizar y seleccionar el mejor tratamiento adaptado al paciente.
- Es aconsejable la valoración funcional de los pacientes con una escala de valoración geriátrica (R-MCI, IMWG o GAH) teniendo en cuenta las limitaciones provocadas directamente por el Mieloma Múltiple y que son susceptibles de mejorar con tratamiento adecuado modificándose la puntuación en las escalas. Estas escalas son una ayuda más para el hematólogo para reconocer la fragilidad del paciente, determinar el tipo de tratamiento y el ajuste de dosis. La escala R-MCI es probablemente la de más sencilla aplicación con seis ítems: <https://www.myelomacomorbidityindex.org>

También es de utilidad la escala GAH: <https://www.geheg.net/wp-content/uploads/2018/06/FolletoGEHEG.pdf>
- En pacientes frágiles se recomienda valorar individualmente la modificación de las dosis de Melfalán, Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona según tolerancia. [p.ej. Melfalán (6-7 mg/m²), Lenalidomida (10-15 mg/d), Dexametasona (10-20 mg/sem), Bortezomib en dosis semanal]
- Fuentes de recomendaciones: guía ESMO, guía GEM de Mieloma, Informes de posición de la SEHH
- Se exponen los distintos datos de evidencia de las opciones disponibles y las alternativas en situaciones especiales.

PRIMERAS OPCIONES RECOMENDADAS EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE:

- **Daratumumab más lenalidomida y dexametasona (Dara-Rd)**

El ensayo clínico fase 3 aleatorizado MAIA comparó el estándar Rd continuo con Dara-Rd en una serie de 737 pacientes. Dara-Rd (DRd) demostró superioridad en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en un análisis actualizado tras una mediana de seguimiento de 64 meses: SLP de 61.9 meses del esquema DRd vs. 34.4 m del esquema Rd disminuyendo el riesgo de progresión o muerte en un 45% (HR: 0,55. IC del 95%: 0,45 - 0,67). El beneficio de SLP se observó tanto en los subgrupos <75 años como >75 años. En cuanto a la mediana de la Supervivencia Global (SG), en un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 64 meses no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 65,5 meses en el grupo de Rd. La adición de daratumumab al esquema Rd supuso reducir el riesgo de muerte de los pacientes con mieloma múltiple en un 34% (HR: 0,66; IC del 95%: 0,53 - 0,83). El tratamiento con Dara-Rd produjo una tasa global de respuestas del 92.9%, con un 51% de Respuestas Completas, un 32.1% de tasa de Enfermedad Mínima Residual negativa y un 18.8% de EMR negativa mantenida 12 meses (con Rd la EMR negativa fue de un 11% y solamente de un 4% EMR negativa mantenida 12 meses).

Es un esquema que ofrece y mantiene beneficio clínico en pacientes fit, intermedios y frágiles, independientemente del estatus de fragilidad. La SLP para DRd en frágiles: no alcanzada vs Rd: 30.4 meses HR, 0,62; IC del 95%, 0,45-0,85; P 0.003 [Facon, T. et al. *Leukemia* 36, 1066–1077 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01488-8>].

Se han publicado los resultados finales de un meta-análisis en red [Facon, T et al. *Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Adv Ther.* 2022 ; 39(5): 1976-1992] incluyendo todas las indicaciones estudiadas para pacientes en primera línea, no candidatos a trasplante (ensayos clínicos fase 3 SWOG S0777, ENDURANCE, MAIA, y ALCYONE). Los resultados de eficacia son favorables para los esquemas basados en daratumumab como DRd y DaraVMP frente a otras opciones de primera línea para pacientes mayores y se concluye que DRd tuvo la mayor probabilidad de ser clasificado como el tratamiento más eficaz con respecto a SLP y SG.

La guía ESMO lo posiciona como estándar de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH. La guía del Grupo Español de Mieloma (GEM) lo posiciona en pacientes fit, intermedios y frágiles no candidatos a TPH.

- Esquema de tratamiento:
 - *Daratumumab: 1800 mg SC hasta progresión en ciclos cada 28 días*
 - *Ciclos 1-2: semanal en cada ciclo (días 1,8,15 y 22)*
 - *Ciclos 3-6: bisemanal en cada ciclo (días 1 y 15)*
 - *Ciclos ≥ 7 : cada 4 semanas (día 1)*
 - *Rd: Lenalidomida 25 mg VO los días 1–21; Dexametasona 40 mg VO semanal (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años). Repetir ciclos cada 28 días y mantener hasta progresión o intolerancia.*

- **Daratumumab-Bortezomib-Melfalán-Prednisona (DaraVMP):**

En el ensayo clínico aleatorizado fase 3 ALCYONE, DaraVMP fue comparado frente a VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) en una serie de 706 pacientes (no candidatos a TPH y aprox. 90% >65 años). Los resultados demostraron superioridad de DaraVMP en SLP (36,4 m vs. 19,3 m; HR: 0,42). El beneficio de SLP se observó tanto en los subgrupos <75 años como >75 años. Asimismo, con una mediana de seguimiento de 40,1 meses, la SG fue superior en la rama con DaraVMP (75% vs. 62%; HR: 0,60). Además, DaraVMP produjo una tasa global de respuestas y de respuestas completas (91% y 46% respectivamente) más elevada que VMP (74% y 25%). Finalmente, se observó una Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa del 28% (14% mantenida a 12 meses) con DaraVMP frente al 7% con VMP ($p < 0,0001$). Es un esquema que ofrece y mantiene beneficio clínico en pacientes fit, intermedios y frágiles, independientemente del estatus de fragilidad. La SLP para DaraVMP en frágiles fue de 32.9 meses vs VMP 19.5 meses HR, 0,51; IC del 95%, 0,39-0,68; $P < 0,0001$. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) para DaraVMP en pacientes intermedios fue de 40.1 meses y para pacientes fit no se alcanzó la mediana de SLP [Mateos MV et al. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 21(11): 785-798 (2021)]

La adición de daratumumab a VMP no incrementó las discontinuaciones del tratamiento por toxicidad comparado con VMP (6,6% de discontinuación con Dara-VMP y 9,6% de discontinuación con VMP).

La guía ESMO lo posiciona también como estándar de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH. La guía del GEM lo posiciona en pacientes fit, intermedios y frágiles no candidatos a TPH.

- Esquema de tratamiento:
 - *Daratumumab: 1800 mg SC hasta progresión en ciclos cada 42 días*
 - *Ciclo 1: semanal durante 6 semanas (días 1, 8, 15, 22, 29 y 36). Ciclo de 42 días*
 - *Ciclo 2-9: cada 3 semanas (días 1 y 22). Ciclos de 42 días*
 - *≥ 10 ciclos: cada 4 semanas (día 1). Ciclos de 28 días*
 - *VMP: Ciclo 1 : Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. Comenzar ciclo 2 a los 42 días.*

Ciclos 2-9 (semanal): Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 8, 22, 29. Repetir cada 42 días

- Valorar optimización en el mantenimiento (a partir de ciclo 9) con Bortezomib quincenal durante 2 años (esquema HOVON) asociado al Daratumumab. Valorar especialmente en pacientes con citogenética adversa.

OPCIONES ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO :

▪ **VRD-Rd (Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona seguido de Lenalidomida-Dexametasona continuo):**

El ensayo clínico fase 3 aleatorizado SWOG 0777 comparó VRD x 8 ciclos seguido de Rd continuo frente a Rd continuo en una serie de 472 pacientes. La mediana de Supervivencia Libre de Progresión para VRD fue de 41 meses frente a 29 meses con Rd continuo (HR: 0,71) lo que se tradujo en un beneficio en SG para VRD (no alcanzada) frente a Rd continuo (69 m) (HR: 0,709). Este ensayo no fue realizado específicamente en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante; de hecho, hasta un 69% de los pacientes serían candidatos a trasplante. Sólo un 43% de los pacientes del estudio eran >65 años que son los pacientes donde la CE aprobó el tratamiento con VRd (un 39% en el brazo VRD con sólo 28 pacientes >75 años). En actualización de datos de 2020 con subanálisis de pacientes >65 años, los pacientes que recibieron VRd tuvieron una SLP mayor a Rd (34 meses vs 24 meses) pero menor que la global del estudio. Sin embargo, este beneficio en la primera línea no se tradujo en una mayor supervivencia de los pacientes >65 años ya que no hubo diferencias significativas en SG entre VRd y Rd: 65 vs 56 meses [HR 0.769 (0.52-1.138) p 0.168]. Existen dudas sobre la extrapolación de los resultados del estudio a toda la población no candidata a TPH (IPT AEMPS 54/2021 12nov2021). El porcentaje de discontinuación de tratamiento por efectos adversos fue de **23%** en la rama de VRd (30% en mayores de 70 años) frente al **10%** en la rama de Rd. Existen estudios posteriores con resultados del esquema VRd en vida real: un estudio publicado en el Congreso Americano de Hematología del 2021 presentó una serie de 2342 pacientes tratados con VRd en Estados Unidos, con una mediana de edad de 67 años. En esta publicación, la mediana de SLP de VRd fue de 26,5 meses muy inferior a la publicada en el estudio SWOG (Medhekar R et al. Blood. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3782.)

Otro estudio de práctica clínica real, como es el estudio Pegasus, comparó SLP de pacientes en primera línea no candidatos tratados con DRd, VRd (570 pacientes tratados con VRd) y Rd. Esta población tenía una mediana edad de 74 años, más similar a los estudios poblaciones que los 63 años de mediana del estudio SWOG. En este estudio Pegasus, la comparación indirecta entre VRd y DRd demostró un beneficio significativo a favor de DRd (HR: 0.68, IC del 95%, 0.48 - 0.96; p = 0.04).

Además, en dicho estudio no se obtuvieron diferencias en SLP entre los pacientes que recibieron VRd o Rd en práctica clínica real (Durie BGM et al. American Journal of Hematology. 2020;95(12):1486–94).

Existe una opción **VRD lite**, basada en la optimización de dosis de bortezomib y lenalidomida, efectiva y segura en un estudio de fase 2 sin brazo comparador y evaluada en un bajo número de pacientes (estudio fase 2 en 50 pacientes), por lo que sus resultados deben ser considerados con precaución (O'Donnell EK et al. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):222-230)

La guía ESMO posiciona el esquema VRD como estándar de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH, indicando que cuando DRd y D-VMP no estén disponibles, VRD es la opción preferible en pacientes fit. La guía del GEM lo posiciona en pacientes fit no candidatos a TPH, recomienda dosis reducidas (en versión VRD-lite) como opción en pacientes intermedios y no lo recomienda en pacientes frágiles. El IPT de AEMPS (54/2021 de 12 nov. 2021) lo considera opción de tratamiento alternativa a otras opciones de alta eficacia en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, no frágiles.

- **VRD Esquema estándar:** Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8 y 11; Lenalidomida 25 mg VO los días 1–14; Dexametasona 20-40 mg VO los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Repetir ciclos cada 21 días.
Se administran en total 8 ciclos y posteriormente se continua con Rd de mantenimiento: Lenalidomida 25 mg/día VO los días 1-21; Dexametasona 20-40 mg/día VO los días 1, 8, 15 y 22. Repetir cada 28 días. hasta progresión o intolerancia.
Es posible reducir la dosis de lenalidomida a 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez se ha conseguido la respuesta óptima para mantener la respuesta sin aumentar la toxicidad.
- **VRD Esquema “lite”:**
 - Ciclos 1-9: Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 8, 15 y 22; Lenalidomida 15 mg VO los días 1–21; Dexametasona 20 mg VO los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 (≤75 años) o los días 1, 8, 15 y 22 (>75 años). Repetir ciclos cada 35 días

- ***Ciclos 10-15:*** Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1 y 15; Lenalidomida 15 mg VO los días 1–21. Repetir ciclo cada 28 días.
- ***>15 ciclos:*** Se puede considerar continuar con Lenalidomida 15 mg VO continua o los días 1–21, repitiendo cada 28 días. Duración indefinida

OPCIONES DE TRATAMIENTO SI LAS ANTERIORES NO ESTUVIERAN DISPONIBLES

O EL PACIENTE NO PUDIERA RECIBIRLAS :

(Ordenadas por tolerabilidad y conveniencia de administración)

- ***LLENALIDOMIDA-DEXAMETASONA (RD) Puede ser de utilidad en pacientes seleccionados en circunstancias especiales que no puedan recibir los esquemas anteriores y cuando se prime la vía oral o el beneficio de evitar desplazamientos al Hospital (sopesando su menor eficacia):***

El ensayo clínico aleatorizado FIRST comparó melfalán, prednisona y talidomida (MPT) con lenalidomida y dexametasona (Rd) durante 18 ciclos (Rd18) y Rd como tratamiento continuo. Este último esquema se demostró superior en SLP frente a Rd18 y MPT (26 m vs. 21 y 21,9 m, respectivamente, HR: 0,69), así como en SG frente a MPT (59,1 m vs. 49,1 m; HR: 0,78). La tasa global de respuestas con Rd continuo fue del 81% con un 22% de RC.

- ***Lenalidomida 25 mg/día VO los días 1-21; Dexametasona 20-40 mg/día VO los días 1, 8, 15 y 22. Repetir cada 28 días. Mantener hasta progresión o intolerancia.***
- ***VMP: se podría considerar si el paciente no puede recibir ninguno de los esquemas anteriores. El número de visitas a Hospital de Día y los efectos secundarios son similares a DaraVMP y la SLP es similar a Rd*** En el ensayo fase 3 aleatorizado VISTA, VMP se demostró superior a MP (melfalán y prednisona) en tiempo hasta la progresión (24 m vs. 16,6 m) y SG (56 m vs. 43 m). Como rama control del estudio ALCYONE ofreció una SLP de 19,4 meses.

Dos esquemas posológicos y una posibilidad de tratamiento continuado con Rd:

- Esquema PETHEMA-GEM05
 - Ciclo 1 (bisemanal): Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. Comenzar ciclo 2 a los 42 días.
 - Ciclos 2-9 (semanal): Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 8, 15, 22. Repetir cada 35 días

- Esquema Vista:
 - Ciclos 1-4 (bisemanal): Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. Repetir cada 42 días
 - Ciclos 5-9 (semanal): Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4; Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 8, 22 y 29. Repetir cada 42 días

- **VMP-RD (Gem 2010):** En el ensayo GEM2010MAS65, la administración de 9 ciclos de VMP seguido de 9 ciclos de Rd resultó en una tasa global de respuestas del 78% con un 41% de RC, mediana de SLP de 32 m y SG, de 64 m. El beneficio fue observado fundamentalmente en pacientes menores de 75 años. La comparación fue solamente con VMP-RD en ciclos alternantes. Supone la administración de IP e IMiD y dexametasona en primera línea sin poderse disponer de una comparación con VRd.

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE:

Son combinaciones factibles de ser utilizadas en situaciones individualizadas, pero no deben ser considerados como estándares de tratamiento para pacientes con MM no candidatos a trasplante.

- **Bortezomib-Dexametasona (Vd):** Ciclos 1-4: Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8 y 11; Dexametasona 20 mg VO los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Repetir ciclos cada 21 días. Ciclos 5-8: Bortezomib 1.3 mg/m² SC los días 1, 4, 8 y 11; Dexametasona 20 mg VO los días 1, 2, 4 y 5. Repetir ciclos cada

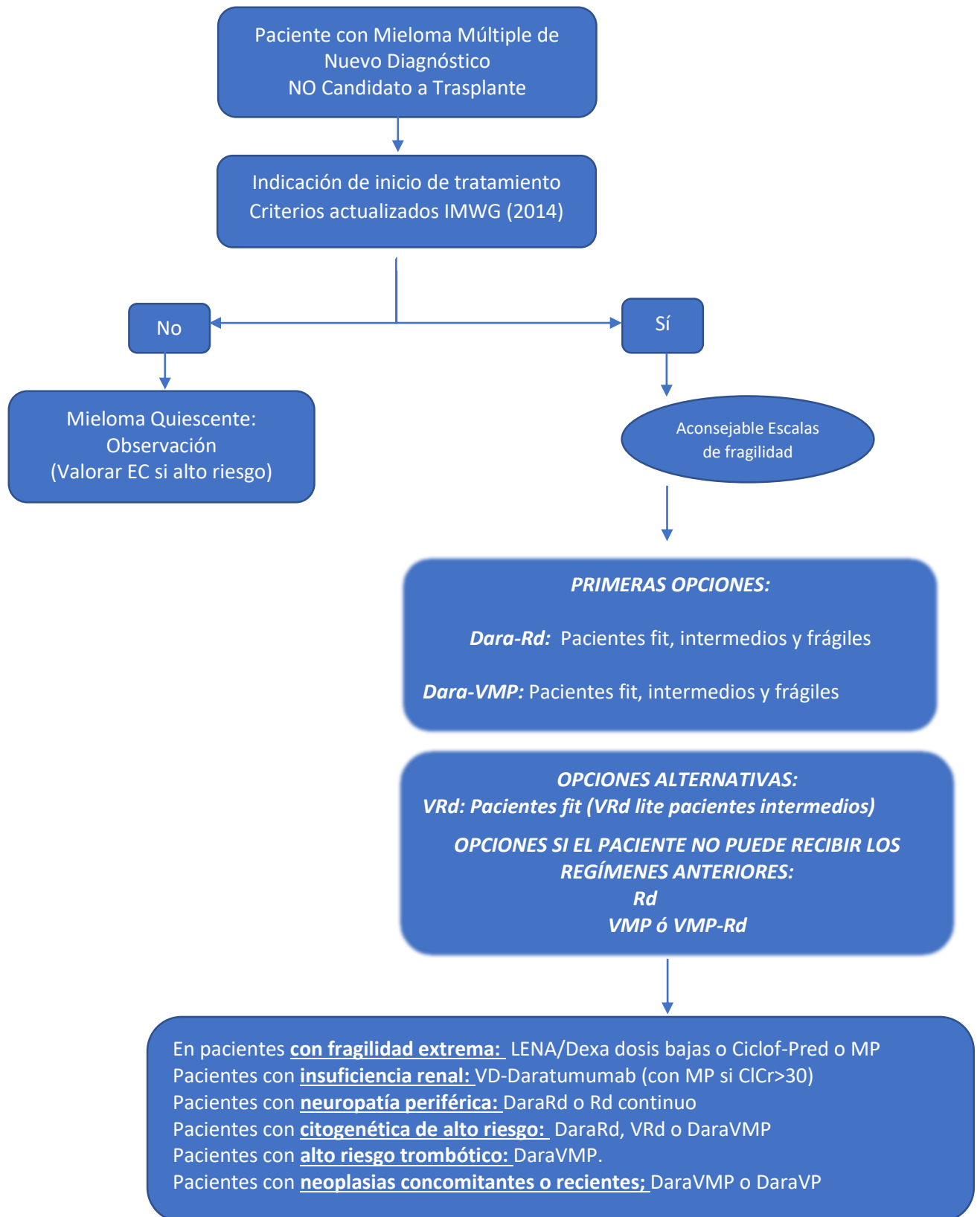
21 días. Ciclos >8: Realizar mantenimiento con Bortezomib 1.3 mg/m² SC semanal los días 1, 8, 15 y 22. Repetir cada 35 días. Duración indefinida

- **Esquemas paliativos:**
 - **MP:** Melfalán 9 mg/m² VO los días 1-4; Prednisona 60 mg/m² VO los días 1-4. Repetir cada 4-6 semanas. Duración indefinida
 - **MD:** Melfalán 10 mg/m² VO, los días 1-4; Dexametasona 20-40 mg/día* VO los días 1-4. Repetir cada 28 días. Duración indefinida
 - **CD:** Ciclofosfamida 750-1000 mg/m² IV el día 1; Dexametasona 20-40 mg/día VO los días 1-4. Repetir cada 21 días. Duración indefinida
 - **Ciclofosfamida oral-Prednisona:** Ciclofosfamida 50 mg a días alternos y Prednisona 50 mg a días alternos de forma continua.
 - **Dexametasona:** 20-40 mg/día VO los días 1-4. Repetir cada 21 días. Duración indefinida

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE EN

SITUACIONES ESPECIALES:

- En pacientes **con fragilidad extrema** la Lenalidomida a dosis bajas (5-10 mg) con dosis reducidas de dexametasona ofrece buenos resultados. Se pueden considerar los esquemas paliativos del apartado anterior (MP, ciclo-prednisona...)
- Pacientes con **insuficiencia renal** → se recomienda comenzar de forma urgente con Bortezomib-Dexametasona y Daratumumab. Si el paciente es candidato a trasplante puede añadirse Talidomida cuando sea posible para completar el esquema Dara-VTd. Si el paciente no es candidato a trasplante, cuando el filtrado glomerular mejore al menos a >30 ml/min se puede añadir Melfalán en dosis ajustada según esquema DaraVMP.
- Pacientes con **citogenética de alto riesgo** → DaraRd, VRd o Dara-VMP.
- Pacientes con **neuropatía periférica** → Dara-Rd, Rd continuo
- Pacientes con **alto riesgo trombótico** → Dara-VMP.
- Pacientes con **neoplasias concomitantes o recientes** → Dara-VMP o Dara-VP.



ANEXOS

➤ **AJUSTE DE DOSIS DE LENALIDOMIDA SEGÚN FUNCIÓN RENAL**

La dosis habitual de lenalidomida es de 25 mg/día VO pero los pacientes con CLcr <50 ml/min necesitan ajuste de dosis:

- Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min): 10 mg/día
- Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min que no requiere diálisis): 7,5 mg/día
- Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min que requiere diálisis): 5 mg/día y en los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la misma

➤ **MEDIDAS DE SOPORTE GENERAL**

- **Ácido zoledrónico** (si hipercalcemia, lesiones óseas o fracturas patológicas): 4 mg IV mensualmente. Duración estándar de 2 años. Reducir dosis si ERC:
 - FGC 60-50 ml/min: 3.5 mg
 - FGC 50-40 ml/min: 3.3 mg
 - FGC 40-30: 3 mg
 - FGC < 30 ml/min: no recomendado su administración

- **EPO o Darbepoetina semanal** (si presencia de anemia sintomática persistente con niveles de Hb < 10 g/dL en los que se haya excluido otras causas de anemia).

El tratamiento se debe suspender si se alcanzan niveles de Hb ≥ 12 g/dL o en ausencia de respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento

- **G-CSF** (si neutropenia 2ª a tratamiento)

➤ **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTIVÍRICA**

- **Profilaxis antibiótica.** La indicación de la profilaxis bacteriana es controvertida, aunque existe evidencia reciente de que el uso de levofloxacino profiláctico durante los primeros 3 meses de tratamiento reduce el número de infecciones y de muertes. Podría ser recomendable realizar profilaxis de infección precoz

(ciprofloxacino, levofloxacino, cefalosporinas orales...) durante los primeros meses de tratamiento, especialmente en pacientes con alto riesgo (historia previa de infecciones frecuentes, comorbilidades o alta carga tumoral).

- **Profilaxis antivírica.** frente a VVZ o VHS. Con aciclovir o valaciclovir durante el tratamiento con IP, altas dosis de dexametasona, AcMo anti-CD38, y siempre que haya infección reciente o recurrente hasta 2 meses de la finalización del tratamiento o 3-6 meses tras TAPH.

Profilaxis de reactivación de VHB. Con entecavir o tenofovir, debería iniciarse al menos dos semanas antes del tratamiento inmunosupresor y mantenerse hasta 12 meses tras finalizar éste. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) da las siguientes recomendaciones (www.aemps.gob.es):

Pacientes con HBsAg positivo o HBsAg negativo con Anti-HBc positivo y DNA-VHB positivo, usar entecavir o tenofovir.

Pacientes con HBsAg negativo con Anti-HBc positivo y DNA-VHB negativo pueden presentar reactivación en períodos de inmunosupresión. Se puede iniciar profilaxis o, como alternativa, seguimiento estrecho y monitorización de la seroconversión y/o viremia e iniciar tratamiento anticipado en caso de positivización.

Profilaxis frente a VHC. En caso de Anti-VHC positivo, realizar monitorización del RNA-VHC y de función hepática mientras reciban la quimioterapia. Si presentan RNA-VHC positivo derivar a hepatología para tratamiento específico de forma concomitante o secuencial en función de la agresividad del MM.

- **PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA: IMiDs** (Lena, poma y talidomida): HBPM SC a dosis profiláctica o AAS 100 mg/día VO según factores de riesgo cardiovascular y masa tumoral. Mantener durante todo el tratamiento y suspender al finalizarlo.

BIBLIOGRAFÍA:

- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. **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.
- **Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma** Abril 2021 (con el aval de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)

Candidatos a Trasplante

- 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;394:29-38.
- Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):1378-1390. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00428-9. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529931.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017;130(suppl 1):401.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for - myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376:1311-1320.
- Perrot A et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial, *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 39. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134538>
- Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019; 134:1337-1345.

No Candidatos a Trasplante

- Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 30;380(22):2104–15.
- Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1875–1875.
- 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):1582–96.

- Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301–10.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 08;378(6):518–28.
- 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. *The Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132–41.
- 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. *The Lancet*. 2017;389(10068):519–27.
- Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10(5):53.
- Durie BGM, Kumar SK, Usmani SZ, Nonyane BAS, Ammann EM, Lam A, et al. Daratumumab-lenalidomide- dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma. *American Journal of Hematology*. 2020;95(12):1486–94.
- Medhekar R, Ran T, Fu AZ, Patel S, Kaila S. Characteristics and Outcomes of Non-Transplanted Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Initiating Treatment with Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) As First-Line of Therapy. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3782.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-917.