



Región de Murcia
Consejería de Salud



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN LA REGIÓN DE MURCIA

Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud - Región de Murcia
30 de junio de 2017

Código: CRFT/DOC/MM/1.0/062017

Índice

| | |
|--|----|
| 1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE (GTMM) | 3 |
| 2. SIGLAS Y ABREVIATURAS | 6 |
| 3. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| 3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE (GTMM) | 7 |
| 3.2. MIELOMA MÚLTIPLE | 9 |
| 4. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM) | 13 |
| 4.1. BORTEZOMIB | 13 |
| 4.2. CARFILZOMIB | 14 |
| 4.3. DARATUMUMAB..... | 14 |
| 4.4. ELOTUZUMAB..... | 15 |
| 4.5. LENALIDOMIDA | 15 |
| 4.6. POMALIDOMIDA | 16 |
| 4.7. TALIDOMIDA..... | 16 |
| 5. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM) | 18 |
| 5.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO | 18 |
| 5.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO..... | 20 |
| 5.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO..... | 21 |
| 6. MARCO LEGAL | 23 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 24 |

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)

Presidenta de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. M^a Teresa Martínez Ros

Directora General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Roque Martínez Escandell

Director General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

D. Casimiro Jiménez Guillén

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

Coordinadoras del Grupo de Trabajo

Dña. M^a Ángeles Carlos Chillerón

Farmacéutica. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

Dña. Elvira Navarro Pino

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

Miembros del Grupo de Trabajo

Dña. Ana Aranda García

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

D. Felipe de Arriba de la Fuente

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

D. Valentín Cabañas Perianes

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

D. Horacio Cano Gracia

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

Dña. Catalina Cava Almohella

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

Dña. Celia González Ponce

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Rafael Méndez (Lorca-Murcia).

D. Julio A. Esteban Medina

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

Dña. Josefa León Villar

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

D. Francisco José Martínez Cánovas

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

Dña. M^a Carmen Mira Sirvent

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

D. Santiago Nieto Fernández

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

Dña. Marta Romera Martínez

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

Dña. María José Romero Orcajada

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

Dña. Isabel Susana Robles García

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

Dña. María Amelia de la Rubia Nieto

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

D. Juan Carlos Ruiz Ramírez

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

Dña. Inmaculada Sánchez Martínez

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

D. Ignacio Sánchez Serrano

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

Dña. Francisca Sánchez Teruel

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

2. Siglas y abreviaturas

BOE: Boletín Oficial del Estado

BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia

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

CIP: Código de Identificación Personal

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dex: Dexametasona

ESMO: European Society of Medical Oncology

GFT: Guía Farmaco-Terapéutica

GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto

GTMM: Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple

IC: Intervalo de confianza

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

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico

KRD: Esquema de tratamiento Kiprolis[®](carfilzomib)-Revlimid[®](lenalidomida)-Dexametasona

Len-Dex: Esquema de tratamiento Lenalidomida-Dexametasona

MM: Mieloma Múltiple

MMND: Mieloma Múltiple de Nuevo Diagnóstico

MMR: Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

MMs: Mieloma Múltiple sintomático

PomDex: Esquema de tratamiento Pomalidomida-Dexametasona

RC: Remisión Completa

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia global

SMS: Servicio Murciano de Salud

SNS: Sistema Nacional de Salud

TAPH: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

VCD: Esquema de tratamiento Velcade[®](bortezomib)-Ciclofosfamida-Dexametasona

VMP: Esquema de tratamiento Velcade[®](bortezomib)-Melfalan-Prednisona

VTD: Esquema de tratamiento Velcade[®](bortezomib)-Talidomida-Dexametasona

3. Introducción

3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE (GTMM)

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

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

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos. El **Grupo de Trabajo de Mieloma Múltiple (GTMM)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de nuevos medicamentos en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en los

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

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

En el caso concreto de los pacientes con mieloma múltiple tratados con los medicamentos incluidos en este documento de consenso, los indicadores que se evaluarán son los que aparecen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Variables de estudio

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

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice, como herramienta de trabajo, un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento

de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento del mieloma múltiple con medicamentos de alto índice de impacto y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances.

En su elaboración han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y de Hematología de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Hospital General Universitario Morales Meseguer; Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena); Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca de la Cruz); Hospital de la Vega - Lorenzo Guirao (Cieza); Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (San Javier); Hospital Rafael Méndez (Lorca) y Hospital Virgen del Castillo (Yecla)*, así como técnicos de la *Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud)* y personal del *Servicio Murciano de Salud (SMS)*.

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

La actualización de este documento de consenso está previsto que se realice anualmente, con la excepción de la aparición de conocimientos científicos relevantes que obliguen a realizarla antes de esa fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos concretos en los que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

3.2. MIELOMA MÚLTIPLE

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

produce la IgG (65%), seguida de IgA y los tipos IgM, IgE, e IgD, que tienen una incidencia menor.

El MM supone el 10% de las neoplasias de la médula ósea. Su incidencia anual es de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes y la mediana de edad de los pacientes afectados es de 65 años, no existiendo grandes diferencias entre sexos. Es una enfermedad más frecuente en las personas de raza negra, en las que además suele ser más agresiva (AEMPS, 2017).

El pronóstico del MM depende de una gran variedad de factores, entre los que se encuentran la edad, el estadio al diagnóstico o el perfil citogenético del tumor (AEMPS, 2017).

Los criterios diagnósticos del mieloma múltiple sintomático (MMs) han sido actualizados recientemente por el International Myeloma Working Group (IMWG) (Rajkumar V; 2014), para diferenciarlo del MM indolente o quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

Estos criterios incluyen:

- Infiltración de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o
- Biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y
- Evidencia de daño orgánico debida al MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal).
- Presencia de $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en médula ósea debería considerarse MM activo independientemente de la presencia o ausencia de lesión en órganos diana.

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

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

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

Finalmente, para determinar el pronóstico del MM hay que tener en cuenta los tres estadios del MM según el índice pronóstico internacional (ISS, por sus siglas en inglés (International Staging System)], en el que se tienen en cuenta dos parámetros: la $\beta 2$ microglobulina y la albúmina.

- **Estadio I:** $\beta 2M < 3.5 \text{ mg/dl}$ / $ALB > 3.5 \text{ g/dl}$
- **Estadio II:** $\beta 2M < 3.5 \text{ mg/dl}$ / $ALB < 3.5 \text{ g/dl}$ o $\beta 2M 3.5\text{-}5.5 \text{ mg/dl}$
- **Estadio III:** $\beta 2M > 5.5 \text{ mg/dl}$

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

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

Las terapias actualmente existentes para MM consisten básicamente en el empleo de: inhibidores de proteosomas (bortezomib); inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat); inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida); anticuerpo monoclonal (daratumumab); esteroides y agentes quimioterápicos (alquilantes, antraciclina, nitrosoureas, bendamustina), entre otros. Carfilzomib o ixazomib (inhibidores de proteosomas) o pomalidomida (inmunomodulador) son fármacos útiles en pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida (*Ocio EM et al, 2012*).

Los pacientes en recaída y/o refractarios presentan un desafío terapéutico, ya que suele ser un grupo heterogéneo clasificado por el Panel de Consenso del International Myeloma Workshop como: MM refractario primario; MM refractario; MM recaída; MM recaída y refractario y MM doble refractario.

Los criterios de MM en progresión o recaída están claramente delimitados a nivel internacional (*Durie B et al, 2006*). Básicamente, estos criterios delimitan dos grupos:

- Enfermedad en progresión: pacientes que cumplen criterios de progresión desde una situación de respuesta menor a la remisión completa.
- Enfermedad en recaída: pacientes que se encuentran en remisión completa y que muestran criterios de recaída de la enfermedad.

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

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

4.1. BORTEZOMIB

4.1.1. Presentación:

| Medicamento | Laboratorio titular | Condiciones de prescripción y uso |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Velcade® 3.5 mg 1 vial Polvo para solución inyectable | Janssen-Cilag International N.V. | Uso hospitalario |

4.1.2. Indicaciones según ficha técnica de Velcade®:

- Velcade® en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Velcade® está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Velcade® está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Velcade® está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.2. CARFILZOMIB

4.2.1. Presentación:

| Medicamento | Laboratorio titular | Condiciones de prescripción y uso |
|--|---------------------|-----------------------------------|
| Kyprolis® 60 mg 1 vial Polvo para solución para perfusión | Amgen Europe B.V. | Uso hospitalario |

4.2.2. Indicaciones según ficha técnica de Kyprolis®:

- Kyprolis®, en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

4.3. DARATUMUMAB

4.3.1. Presentaciones:

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

4.3.2. Indicaciones según ficha técnica de Darzalex®:

Darzalex® está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

4.4. ELOTUZUMAB

4.4.1. Presentación:

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

*Autorizado por la AEMPS, no comercializado en España.

4.4.2. Indicaciones según ficha técnica de Empliciti®:

- Empliciti® está indicado, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

4.5. LENALIDOMIDA

4.5.1. Presentaciones:

| Medicamento | Laboratorio titular | Condiciones de prescripción y uso |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Revlimid® 5 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |
| Revlimid® 10 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |
| Revlimid® 15 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |
| Revlimid® 20 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |
| Revlimid® 25 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |

4.5.2. Indicaciones según ficha técnica de Revlimid®:

- Mieloma múltiple:
 - Revlimid® en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.
 - Revlimid® en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

- Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Síndromes mielodisplásicos:
 - Revlimid® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.
- Linfoma de células del manto:
 - Revlimid® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

4.6. POMALIDOMIDA

4.6.1. Presentaciones:

| Medicamento | Laboratorio titular | Condiciones de prescripción y uso |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Imnovid® 3 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |
| Imnovid® 4 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |

4.6.2. Indicaciones según ficha técnica de Imnovid®:

- Imnovid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

4.7. TALIDOMIDA

4.7.1. Presentación:

| Medicamento* | Laboratorio titular | Condiciones de prescripción y uso |
|--|---------------------|-----------------------------------|
| Talidomide Celgene 50 mg Cápsulas duras | Celgene Europe Ltd. | Uso hospitalario |

* Autorizado por la AEMPS, no comercializado en España.

4.7.2. Indicaciones según ficha técnica de Thalidomide Celgene:

- Thalidomide Celgene en combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.
- Thalidomide Celgene se prescribe y dispensa conforme al Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene.

5. Esquemas de tratamiento del Mieloma Múltiple (MM)

5.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

5.1.1. Pacientes no candidatos a trasplante:

Esquema VMP (9 ciclos):

ESQUEMA VISTA:

- Ciclos 1 a 4 (ciclos de 6 semanas):
 - Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
 - Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
 - Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.
- Ciclos 5 a 9 (ciclos de 4 ó 5 semanas):
 - Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 8, 15, 22.
 - Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
 - Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.

ESQUEMA VISTA-modificado:

- Ciclo 1 (ciclos de 6 semanas):
 - Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
 - Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
 - Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.
- Ciclos 2 a 9: Bortezomib 1.3 mg/m² (ciclos de 4 ó 5 semanas)
 - Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 8, 15, 22.
 - Melfalán 9 mg/m²; días 1 a 4.
 - Prednisona 60 mg/m²; días 1 a 4.

Comentarios a esta primera opción:

- En caso de seguir observándose respuesta en los últimos ciclos programados y en caso de que no haya toxicidad inaceptable, se considera válido continuar con ciclos adicionales si se sigue observando respuesta.
- Circunstancias que pueden existir para **no** optar por esta opción de tratamiento:

- Neuropatía.
- Valorar su uso en personas con dificultad de acceso al tratamiento en hospital de día.
- Dificultad de acceso al tratamiento con melfalan.

En estos casos, el esquema alternativo será: Lenalidomida-dexametasona

- No se aprueba el esquema secuencial (VMP x 9/LenDex x 9) como primera opción de tratamiento por falta de evidencias científicas.

5.1.2. Pacientes candidatos a trasplante:

Esquema VTD (Inducción 4-6 ciclos → TASPE -→ Consolidación x 2 (a criterio médico).

Esquema VTD (cada 28 días):

- Talidomida 100 mg/día; días: 1 a 28 de ciclo.
- Dexametasona 40 mg x 8 dosis; días: 1 a 4 y 9 a 12.
- Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 4, 8, 11 de ciclo.

Comentarios a esta primera opción:

- En esta ocasión, la evidencia está a favor del esquema VTD como tratamiento de primera línea, frente a otras alternativas (p.e: VCD).
- La neuropatía periférica es el efecto secundario más frecuente y que precisa un seguimiento más estrecho. En caso de neuropatía basal o durante el tratamiento, otra opción de tratamiento es el esquema VCD.

Esquema VCD: Cada 21 días:

- Bortezomib 1.3 mg/m²; días 1, 4, 8, 11 de ciclo.
- Dexametasona 40 mg x 8 dosis; días: 1 a 4 y 9 a 12.
- Ciclofosfamida 500 mg; días 1, 8 y 15 de ciclo.

5.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

El esquema carfilzomib-lenalidomida-dexametasona es el esquema que ha demostrado mejores resultados y es la primera opción para esta línea de tratamiento:

Esquema KRD (cada 28 días):

- Lenalidomida: 25 mg/día durante 21 días
- Dexametasona 40 mg/semana
- Carfilzomib Ciclos 1 a 12: 27 mg/m²; días 1, 2, 8, 9, 15,16 (1^{er} ciclo a 20 mg/m² las dos primeras dosis). Ciclos 13-18: 27 mg/m²; días 1, 2, 15 y 16 (LenDex hasta progresión).

Otras opciones de tratamiento:

- Retratamiento con la primera línea: No hay evidencias sobre el beneficio de esta opción frente a otros esquemas de tratamiento de segunda línea aceptados (P.ej. LenDex o KRD). No obstante, hasta ahora, se ha considerado una opción válida, siempre que haya existido un periodo prolongado de control de la enfermedad tras la primera línea.
- LenDex
- Carfilzomib-Dex (ENDEAVOR), para pacientes refractarios a lenalidomida. Dosis de carfilzomib: 20 mg/m²; días 1 y 2 de primer ciclo y, posteriormente, 56 mg/m²; días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.
- *No se tendrá en cuenta la opción de tratamiento: lenalidomida-dexametasona-ixazomib por escasez de estudios sobre eficacia y seguridad; además, ixazomib no está comercializado en España.*

5.3. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO:

Se refiere a pacientes que han recibido tratamiento con inhibidor del proteosoma y se han mostrado refractarios a lenalidomida. Los fármacos que han demostrado evidencia en esta indicación son pomalidomida (esquema PomDex) y daratumumab en monoterapia que se utilizarán en las condiciones establecidas en los Informes de Posicionamiento Terapéutico del Sistema Nacional de Salud.

De momento, ambos fármacos quedarían disponibles para su utilización a elección del hospital, hasta la próxima reunión del GTMM.

Esquema Daratumumab en monoterapia:

- Daratumumab 16 mg/Kg: Semanal 8 dosis; quincenal 8 dosis; mensual hasta progresión.

Esquema PomDex (ciclos cada 28 días):

- Pomalidomida 4 mg/día x 21 días
- Dexametasona 40 mg/semanal

Otros esquemas:

- Elotuzumab*+Lenalidomida+Dexametasona:

La dosis recomendada de elotuzumab es de 10 mg/kg administrados por vía intravenosa cada semana (ciclos de 28 días), en los días 1, 8, 15, y 22 para los dos primeros ciclos, y cada 2 semanas en los días 1 y 15 en los ciclos posteriores.

La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días, y al menos 2 horas después de la perfusión de elotuzumab cuando se administra en el mismo día.

La administración de dexametasona se indica a continuación:

- En los días en que se administra elotuzumab, se deben administrar 28 mg de dexametasona por vía oral una vez al día entre 3 y 24 horas antes de elotuzumab más 8 mg por vía intravenosa en los 45 a 90 minutos anteriores a la administración de elotuzumab en los días 1, 8, 15, y 22 de ciclos repetidos de 28 días.

* Elotuzumab (Empliciti®) está autorizado por la AEMPS; no comercializado.

- En los días en que no se administra elotuzumab pero está prevista una dosis de dexametasona (días 8 y 22 del ciclo 3 y ciclos subsiguientes), se deben administrar 40 mg de dexametasona por vía oral.

6. Marco Legal

- *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 155, de 6 de julio de 2016).*
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 177, de 25 de julio de 2015).*
- *Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 90, de 21 de abril de 2014).*
- *Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE nº 98, de 24 de abril de 2012).*

7. Referencias bibliográficas

- Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia* 2006; 20 (9): 1467-73.
- Ficha técnica de Darzalex®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Empliciti®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Imnovid®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Kyprolis®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Revlimid®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Talidomide Celgene®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Ficha técnica de Velcade®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado: 19 de junio de 2017).
- Informe de posicionamiento terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 15 de mayo de 2017).

- Informe de posicionamiento terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 15 de mayo de 2017).
- Informe de posicionamiento terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 15 de mayo de 2017).
- Informe de posicionamiento terapéutico de pomalidomida (Imnovid®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple> (Consultado: 15 de mayo de 2017).
- Jakubowiak A. Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S16-S32.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26(5):1153).
- Moreau P. The Future of Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Emerging Agents and Novel Treatment Strategies. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S33-S46.
- Ocio EM, Mateos MV, San-Miguel JF. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21 (8):1075-87.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1046-60.
- Rajkumar V. Multiple myeloma: 2014. Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Annual clinical updates in hematological malignancies*.

*American Journal of Hematology, Vol. 89, No. 10, October 2014
(doi:10.1002/ajh.23810).*