

2021

4ª edición

GUÍA CLÍNICA MIELOMA MÚLTIPLE

GREMI

Grupo de Estudios de
Mieloma Múltiple de la
Comunidad Valenciana y Murcia

ISBN

AUTORES

Dra. María José Cejalvo
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Dr. Javier de la Rubia
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

REVISORES

Dra. Paz Ribas
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Dr. Mario Arnao
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Dra. Anabel Teruel
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Clínico. Valencia

Dr. Felipe De Arriba
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Morales Meseguer. Murcia

Dr. Valentín Cabañas
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

ÍNDICE

AUTORES	3
REVISORES	3
ÍNDICE.....	4
1. INTRODUCCIÓN	7
2. CRITERIOS DE SOSPECHA.....	8
3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	9
3.1 GAMMAPATÍA CLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO NO IG-M	9
3.2 MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO/INDOLENTE/QUIESCENTE	9
3.3 MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO	10
4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	12
4.1 PRUEBAS DE LABORATORIO	12
4.2 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	14
4.3 ESTUDIO MEDULAR, INMUNOFENOTIPO Y CITOGÉNICA	15
4.4 FENOTIPO ERITROCITARIO	17
4.5 PRUEBAS DE IMAGEN	18
5. SISTEMAS DE ESTADIAJE.....	20
6. CRITERIOS IMWG (2016) PARA VALORACIÓN DE RESPUESTA A LA ENFERMEDAD.....	21
6.1 CRITERIOS DE RESPUESTA ESTÁNDAR	21
6.2 CRITERIOS ADICIONALES DE RESPUESTA	25
6.3 CRITERIOS DE PROGRESIÓN/RECAÍDA.....	26
6.3.1 Sin indicación de iniciar nueva línea de tratamiento	26
6.3.2 Individualizar la decisión de iniciar nueva línea de tratamiento	26
6.3.3 Con indicación de iniciar nueva línea de tratamiento	27
7. DEFINICIONES DE ENFERMEDAD REFRACTARIA.....	29
8. TRATAMIENTO DE SOPORTE	30
8.1 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RENAL.....	30
8.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA	30
8.2.1 Tratamiento con bisfosfonatos	31
8.2.2 Bisfosfonatos e insuficiencia renal	34
8.3 TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA	35
8.4 RADIOTERAPIA.....	36

8.5 TRATAMIENTO ORTOPÉDICO	36
8.5.1 <i>Vertebroplastia y cifoplastia</i>	37
8.6 TRATAMIENTO DE LA ANEMIA	38
8.7 TRATAMIENTO DEL DOLOR.....	40
8.7.1 <i>Causas más frecuentes de dolor en MM</i>	41
8.8 TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA	43
8.9 TROMBOPROFILAXIS.....	45
8.9.1 <i>Recomendaciones de profilaxis de la ETEV</i>	46
8.9.2 <i>Dosis recomendadas de profilaxis antitrombótica</i>	47
8.9.3 <i>Tratamiento de la ETEV</i>	47
8.10 PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	48
8.10.1 <i>Profilaxis antibacteriana</i>	48
8.10.2 <i>Profilaxis antifúngica</i>	48
8.10.3 <i>Profilaxis antivírica</i>	48
8.10.4 <i>Indicación de vacunas</i>	49
8.10.5 <i>Indicación de inmunoglobulinas</i>	50
9. PRIMERA LÍNEA PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE	50
9.1 INDUCCIÓN	51
9.2 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA	52
9.3 DOBLE TASP O TRASPLANTE EN TÁNDEM	54
9.4 CONSOLIDACIÓN	55
9.5 MANTENIMIENTO.....	55
10. PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES NO CANDIDATOS	58
10.1 ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.....	59
11. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/PROGRESIÓN	63
11.1 TRATAMIENTOS DE RESCATE BASADOS EN IMID	64
11.2 TRATAMIENTOS DE RESCATE BASADOS EN IP	65
11.3 BASADOS EN ANTICUERPO MONOCLONAL.....	66
11.4 TRIPLE REFRACTARIOS (IP, IMID Y ANTICUERPO MONOCLONAL).....	70
11.5 OTRAS CONSIDERACIONES.....	72
12. SEGUIMIENTO DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	73
12.1 GMSI.....	73
12.2 MM ASINTOMÁTICO O QUIESCENTE:.....	75
12.3 MM SINTOMÁTICO.....	76
13. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE	78
14. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA NO CANDIDATOS A TRASPLANTE	81
15. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA.....	90
16. AJUSTE DE DOSIS DE LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA	105
17. AJUSTE DE DOSIS DE POMALIDOMIDA.....	107
18. ESCALA GAH.....	108

19.	ESCALA ECOG.....	109
20.	ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARSLON.....	110
21.	ALGORITMO DE FRAGILIDAD CON ECOG	111
22.	RECOMENDACIONES DE AJUSTES DE DOSIS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ANCIANOS Y FRÁGILES.....	112
23.	AJUSTE DE DOSIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL.....	114
24.	BIBLIOGRAFÍA.....	116

1. Introducción

- El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas (CP), que secretan inmunoglobulinas de carácter monoclonal, que pueden ser detectadas en sangre, orina o ambas.
- La incidencia del MM en nuestro país se estima en 5 casos nuevos/100.000 habitantes/año. Entre los factores de riesgo reconocidos podemos destacar la edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra, la exposición a radiaciones ionizantes, la historia familiar positiva (MM o neoplasia hematológica en familiares de primer grado) y la presencia de una gammapatía monoclonal previa.
- El MM se clasifica según el tipo de inmunoglobulina (Ig) producida por el clon patológico. Lo más frecuente es que el componente monoclonal (CM) sea IgG (50-60%), seguido de IgA (30%), IgD (2%), IgM (0,5%) y raramente IgE. En un 15% de los pacientes el CM está formado por cadenas ligeras libres (CLL), y si se detecta solo en la orina (MM de Bence Jones (BJ). En el 1% de los casos no se detecta CM ni en sangre (CMs) ni en orina (CMo) denominándose esta entidad MM no secretor.
- La infiltración clonal por CP produce supresión de las CP no patológicas con la aparición de inmunoparesia (reducción de las Ig no involucradas del 25% respecto a su valor basal). La proliferación de las CP patológicas puede llegar a desplazar el resto de las series hematopoyéticas y es la responsable de las citopenias observadas en estos pacientes.
- El aumento de la activación de los osteoclastos e inhibición de los osteoblastos da lugar a la aparición de dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia.

2. Criterios de sospecha

- La triada clásica está formada por:
 - El dolor óseo es el síntoma más frecuente (75%) y la a localización más común es en la región lumbar.
 - La astenia secundaria al síndrome anémico.
 - La afectación renal (25-30%), principalmente tubular proximal por el incremento de eliminación de las CLL y por obstrucción intratubular.

3. Criterios diagnósticos

- Los criterios diagnósticos de la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple quiescente o asintomático y del MM activo se resumen de modo esquemático en la tabla 1 (adaptada de los criterios del *International Myeloma Working Group* [IMWG], 2014).

3.1 Gammopatía clonal de significado incierto no Ig-M

- Se requieren los 3 criterios:
 - 1) CMs <3 g/dL.
 - 2) CP clonales* en médula ósea (MO) <10%.
 - 3) Ausencia de daño de órgano atribuible al mieloma (CRAB) y ausencia de los eventos definitorios de MM (MDE) (ver definición de estos criterios en el apartado 3.3.).

3.2 Mieloma Múltiple asintomático/indolente/quiescente

- Se deben cumplir los 2 criterios siguientes:
 - 1) CMs (IgG o IgA) ≥ 3 g/dL y/o CMo ≥ 500 mg/24 h y/o CP clonales* en MO entre 10-60%.
 - 2) Ausencia de criterios CRAB y de amiloidosis.

3.3 Mieloma Múltiple sintomático

- La presencia de CP clonales* en MO $\geq 10\%$ o biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o plasmocitoma extramedular y cualquiera de los siguientes eventos:
 - Daño orgánico atribuible al mieloma (CRAB**):
 - Hipercalcemia: calcio sérico $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) del límite superior de la normalidad o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL).
 - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >177 μ mol/L (>2 mg/dL). Las fórmulas para el estudio del filtrado glomerular (FG) recomendadas son CKD-EPI y MDRD-4.
 - Anemia: descenso de Hb >2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb <10 g/dL.
 - Lesiones óseas: ≥ 1 lesiones osteolíticas por radiología convencional, TAC de baja dosis de cuerpo entero o PET-TAC**.
 - Uno o más de estos marcadores*** (MDE) incluso en ausencia de CRAB:
 - CP clonales en MO $\geq 60\%$.
 - El ratio o cociente (CLL involucrada/CLL no involucrada) de las CLL en suero (CLLs) ≥ 100 (además el valor absoluto de la CLL involucrada debe ser ≥ 100 mg/L) según la técnica de Freelite® (*The Binding Site Group, Birmingham, Reino Unido*).
 - Estudio de resonancia magnética (RM) de cuerpo entero o en su defecto de columna y pelvis con >1 lesión focal***.

Tabla 1. Definiciones de las gammapatías monoclonales no IgM

	GMSI	MM quiescente	MM sintomático
CM (g/dL)	<3 y	≥3 y/o C _{Mo} ≥500 mg/24 h	Presente
CP en MO (%)	<10	≥10-60	≥10*
CRAB**/MDE***	No	No	Sí

*Clonalidad: se establecerá por la restricción de cadenas ligeras κ/λ por citometría de flujo (CMF) en el caso de realizar un aspirado medular, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia en el caso de realizar una biopsia ósea. Se recomienda estimar la infiltración (en porcentaje) de CP por biopsia de MO. En caso de disparidad entre aspirado y biopsia, se debe considerar el resultado de mayor valor.

** Estas lesiones deben medir ≥5 mm. Si la MO tiene <10% CP clonales, se requiere >1 lesiones óseas para diferenciarlo del plasmocitoma con mínima infiltración medular.

*** Cada una de las lesiones debe medir ≥5 mm.

4. Pruebas complementarias

- Anamnesis y examen físico completo, con especial atención en la exploración de plasmocitomas visibles o palpables.

4.1 Pruebas de laboratorio

- Hemograma acompañado del frotis de sangre periférica para observar el fenómeno de *rouleaux* y las CP circulantes.
- Perfil bioquímico:
 - Glucosa, perfil hepático, renal, metabolismo férrico, vitamina B12 y ácido fólico. Otras determinaciones recomendadas: perfil tiroideo y PTH, para completar el estudio de despistaje de la anemia y de hiperparatiroidismo, respectivamente.
 - Electrolitos (incluyendo calcio y fósforo).
 - Albúmina, β 2-microglobulina y LDH.
 - Determinación sérica de las CLLs (concentración de CLL- κ , CLL- λ y ratio κ/λ) según técnica de Freelite® (*The Binding Site Group, Birmingham, Reino Unido*).
 - Especialmente útil para diagnóstico y seguimiento del MM no secretor, oligosecretor, de cadenas ligeras, en caso de asociarse fallo renal, necesidad de diálisis (riñón de mieloma) o en aquellos pacientes que no esté asegurada la recogida de la orina de 24 horas.

Tabla 2. Valores de referencia de la técnica Freelite®		
	Valor inferior	Valor superior
κ libre	3,3 mg/L	19,4 mg/L
λ libre	5,7 mg/L	26,3 mg/L
Ratio κ/λ *	0,26	1,65
Ratio κ/λ en IR**	0,37	3,1
*Clonalidad κ (ratio >1,65), clonalidad λ (ratio <0,26)		
**Insuficiencia renal (si FG< 60 mL/min)		

- Estudio de proteínas en suero:
 - Nefelometría.
 - Cuantificación de las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).
 - Proteinograma o electroforesis sérica (EFs).
 - Cuantificación del CMs (expresado en g/dL o g/L).
 - Inmunofijación sérica (IFs).
 - Caracterización del CMs y confirmación de su clonalidad.
 - Si se observa un CMs con IF negativa o positiva para una cadena ligera se debe pensar en MM IgD o IgE.
- Estudio de proteínas en orina de 24 horas:
 - Se debe medir la proteinuria total (g/24 horas o g/día).
 - Proteinograma o electroforesis urinaria (EFo) con la cuantificación del CMo (mg/24 h).
 - Inmunofijación urinaria (IFo) para confirmar el tipo de CLL. La proteinuria de BJ positiva se debe interpretar como una IFo positiva.

- La cuantificación de las CLL en orina no se debe realizar en el estudio de una gammapatía.
- La técnica estándar para la EF es la realizada sobre geles de agarosa, pudiendo utilizarse como alternativa la EF capilar en zona. Para la caracterización del pico monoclonal pueden utilizarse la IF, la inmunosustracción (IS) o el inmutipado, siendo la primera la técnica más sensible. Es absolutamente necesario la realización de la IF cuando el CM haya desaparecido de la EF, ya que es lo que marca la diferencia entre la muy buena respuesta parcial (MBRP) y la remisión completa (RC).
- La recogida de la orina de 24 horas debe estar asegurada. La orina se recoge en un recipiente de boca ancha con capacidad para 2 litros y opaco (que no deje penetrar la luz). Durante la recogida, el paciente no debe ingerir más líquido del habitual, y la orina deberá conservarse en un lugar fresco. La primera orina de la mañana del primer día no se recolecta, por el contrario, se elimina vaciando completamente la vejiga y se debe anotar la hora de esta micción. Se recolecta la primera orina de la mañana siguiente. Esta última debe ser emitida a la misma hora de la primera orina que se eliminó el día anterior.

4.2 Otras pruebas complementarias

- Serologías víricas (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB).
- Radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma (valoración individual).
- En los pacientes con una GMSI con la ratio de CLLs alterado o en las GMSI de cadenas ligeras se valorará la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa

abdominal, sobre todo en los casos en los que se sospeche amiloidosis (NT-ProBNP elevado >332 ng/mL; proteinuria (albuminuria) > 0.5 gr/24h), para confirmar el depósito de material amorfo con positividad rojo congo (amiloide).

- Revisión dental previa a la toma de bifosfonatos.

4.3 Estudio medular, inmunofenotipo y citogenética

- Aspirado medular (AMO) y/o biopsia medular (BMO).
 - Al diagnóstico:
 - El AMO suele ser suficiente. El porcentaje de infiltración por CP se base en conteo morfológico.
 - Se considerará realizar la BMO si la infiltración del aspirado medular es escasa ($CP < 10\%$) y/o existen dudas diagnósticas.
 - En caso de usar ambas técnicas, a efectos diagnósticos se elegirá el número más alto de CP obtenido por uno u otro método.
 - Indicaciones para la repetición:
 - Para confirmar la RC.
 - Para definir la enfermedad mínima residual (EMR) en casos de RC por CMF de nueva generación (next generation Flow, NGF) o por secuenciación masiva (*next-generation-sequencing*, NGS).
 - Estudio de citopenias no explicables.
 - En el MM oligosecretor para la respuesta y progresión.
- Inmunofenotipo de las CP:

- La citometría permite analizar la clonalidad κ/λ , cuantificación del número de CP con fenotipo patológico o aberrante (CD38⁺⁺, CD56⁺⁺, CD19⁻, CD45^{-/+débil}).
- La inmunohistoquímica pondrá de manifiesto la clonalidad κ/λ y se usará el anticuerpo CD138 para establecer el porcentaje de CP medulares.
- En el MM la técnica citogenética más usada es la hibridación *in situ* fluorescente (FISH):
 - La citogenética convencional (cariotipo) no se recomienda por su baja rentabilidad.
 - Se debe realizar tanto al diagnóstico como en la recaída, al menos en la 1ª recaída.
 - Debido a la baja infiltración medular, se debe realizar siempre sobre CP purificadas (selección celular).
 - Es obligatoria la realización del estudio de:
 - Ganancia de 1q y deleciones del 1p.
 - Deleciones de los cromosomas 17p13 (locus *TP53*).
 - Reordenamientos que afecten al gen de la IgH [t(11;14), t(4;14), t(14;16)].
- La secuenciación de las regiones codificantes del gen *TP53* mediante el método Sanger o NGS se debe realizar en células purificadas.

Tabla 3. Alteraciones genéticas

Gen (cromosoma)	Translocación	Frecuencia (%)	Pronóstico
	IgH t(14;¿?)	60	-
CCND1	t(11;14)(q13;q32)	20	Favorable
FGFR/MMSET	t(4;14)(p16;q32)	15	Desfavorable
CMAF	t(14;16)(q32;q23)	5-10	Desfavorable
CKS1B (1q21)	add(1q) (más de 3 copias)	-	Desfavorable
-	Δ13	40-50	No informativo
(17p13)	del17p13 (TP53)	5-10	Desfavorable

Las alteraciones citogenéticas de alto riesgo (AR) son las t(4;14), t(14;16) y del17p13 y los cariotipos hipodiploides. Las ganancias 1q y las del1p se han asociado a menor supervivencia. La asociación de dos o más de estas alteraciones empeoran significativamente el pronóstico. La detección de estas alteraciones carece de utilidad en el seguimiento por su escasa sensibilidad pero sí está recomendado hacerlo en el momento de la recaída.

4.4 Fenotipo eritrocitario

- Se debe considerar al diagnóstico o antes de la primera transfusión.
 - Grupo ABO y RhD.
 - Escrutinio de anticuerpos irregulares.
 - Fenotipo Rh y Kell.
 - Fenotipo eritrocitario extendido (Kidd, Duffy y MNSs).

- Imprescindible su realización antes del tratamiento con anticuerpos monoclonales (antiCD38) como daratumumab (DARA) e isatuximab por los falsos positivos en el test de Coombs directo y la panaglutinación, que puede persistir hasta 6 meses después de la suspensión del fármaco. El DARA no interfiere con la identificación de los antígenos ABO/RhD pero de su unión al hematíe enmascara la presencia de anticuerpos contra antígenos secundarios al producir una panreactividad.

4.5 Pruebas de imagen

- Serie ósea (estudio de radiología ósea convencional).
 - Era el método tradicional para la detección y la evaluación de la enfermedad ósea aunque dada su baja sensibilidad, actualmente se desaconseja su uso y debe sustituirse por las otras pruebas de imagen que se comentan a continuación:
- TC de baja dosis de cuerpo entero.
 - Mucho más sensible que la radiología convencional para la detección precoz de lesiones óseas y masa de partes blandas.
 - Útil si dolor óseo en zona de difícil valoración por la Rx convencional como las costillas, el esternón y las escápulas.
 - Útil para explorar regiones sintomáticas en los que la serie ósea no muestre hallazgos.
 - La afectación ósea secundaria a MM (criterio CRAB) se define como **≥ 1 lesión lítica de ≥ 5 mm.**

- PET/TC con 18-FDG.
 - Útil en pacientes con enfermedad extramedular al diagnóstico y en el momento de la recaída y en pacientes con plasmocitoma solitario.
 - Da información útil en el pronóstico y permite una mejor estimación de la masa tumoral.
 - Confirma la obtención de respuestas según la nueva definición “*imaging plus MRD-negative*”.
 - La afectación ósea secundaria a MM (criterio CRAB) se define como **≥1 lesión lítica de ≥5 mm** y debe ser valorada con la parte TC de esta prueba.
- RM de cuerpo entero o, en su defecto, de columna y pelvis.
 - Estudio inicial de MM quiescente y plasmocitomas solitarios.
 - Diferencia 4 patrones: focal (36%), difuso (40%), variegado (4%) y normal (20%).
 - De elección en casos de sospecha de compresión medular.
 - Útil para la evaluación de partes blandas.
 - Discrimina la médula ósea normal de la afectada por mieloma.
 - La afectación ósea secundaria a MM (marcador MDE) se define como **>1 lesión focal de ≥5 mm**.

5. Sistemas de Estadiaje

- Los principales factores pronósticos vienen recogidos en los métodos de estadiaje internacionales más reconocidos que deben calcularse tanto al diagnóstico como, al menos, en la primera recaída:
 - *International Staging System (ISS)*.
 - ISS revisado (ISS-R).

Tabla 4. Índices pronósticos internacionales

Estadio	ISS	R-ISS
I	B-2M < 3,5 mg/dL y Albúmina ≥ 3,5 mg/dL	Citogenética de riesgo estándar* y LDH normal
II	Sin criterios de I ni de III	
III	B-2M ≥ 5,5 mg/L	Citogenética de alto riesgo** y/o LDH elevada
Citogenética realizada por FISH y en CP purificadas. *No cumple criterios de AR. **Citogenética de alto riesgo: del(17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16). El R-ISS no incluye como citogenética de AR las alteraciones del cromosoma 1.		

6. Criterios IMWG (2016) para valoración de respuesta a la enfermedad

6.1 Criterios de respuesta estándar

- Respuesta Completa (RC):
 - Se requiere que se cumplan todas las siguientes condiciones:
 - Desaparición del CM en sangre y orina por IF.
 - Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas (si aplica).
 - <5% de CP plasmáticas en MO (requiere así la realización de un AMO y/o BMO)
 - Si la enfermedad solo es medible por CLLs, se requiere la ratio de CLLs sea normal.
- Respuesta Completa Estricta (RCs):
 - RC además de estos 2 criterios:
 - Ratio de CLLs normal.
 - Ausencia de CP clonales en la MO en la biopsia por inmunohistoquímica. La presencia de la clonalidad se basa en la ratio $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para κ y λ , respectivamente, y se requiere un conteo mínimo de 100 CP.
- Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP):

- Presencia del CMs o CMo por IF, pero no por EF
- o
- Reducción del CMs $\geq 90\%$
- y
- CMo < 100 mg/24 horas.
- Si la enfermedad solo es medible por CLLs, se requiere la disminución de $\geq 90\%$ en la diferencia del valor absoluto de la CLL involucrada menos no involucrada con una ratio CLLs persistentemente anormal.
- Respuesta Parcial (RP):
 - Reducción $\geq 50\%$ - $< 90\%$ del CMs
 - y
 - Reducción $\geq 90\%$ del CMo o que este sea < 200 mg/24h.
 - Si la enfermedad solo es medible CLLs, se requiere la disminución del $\geq 50\%$ en la diferencia del valor absoluto de la CLL involucrada menos no involucrada con una ratio CLLs persistentemente anormal.
 - Disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas $\geq 50\%$ (si aplica).
 - Si el CM en suero y/o orina y las CLLs no son medibles, se requerirá una disminución $\geq 50\%$ de las CP, suponiendo que el porcentaje basal de CP es $\geq 30\%$.

- Enfermedad Estable (EE):
 - No cumple criterios de RCs, RC, MBRP o RP ni de progresión de enfermedad.
- Respuesta menor/mínima (RM) SÓLO se aplica en pacientes con MM en recaída o refractarios:
 - Descenso de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del CMs y reducción del CMo entre el 50-89%, siendo superior a 200 mg en orina de 24 horas.
 - Si existiesen plasmocitomas de partes blandas, reducción de su tamaño entre un 25-49%.
 - No aumento en el número o tamaño de las lesiones óseas.
- Enfermedad Progresiva (EP):
 - Incremento de $\geq 25\%$ con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros:
 - CMs (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dL) y/o
 - CMo (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg en orina de 24h) y/o
 - Para los pacientes con enfermedad no medible en suero ni en orina se requiere un incremento absoluto de >100 mg/L de la diferencia entre los niveles CLL involucrada menos la no involucrada.
 - Incremento $\geq 25\%$ de la infiltración de la MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$).
 - Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o incremento del tamaño de los previamente existentes.

- Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero >11,5 mg/dl) que pueda ser atribuido exclusivamente al mieloma.
- Todas las categorías de respuesta (RC, RCs, MBRP, PR y EP) requieren dos determinaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes del inicio de un nuevo tratamiento. La RC, RP y EE requieren también evidencia de no aparición de nuevas lesiones óseas si se realizaron pruebas de imagen. Los estudios radiológicos no son necesarios para establecer los criterios de respuesta antes indicados. Los estudios de MO no necesitan ser repetidos para confirmar la respuesta. Se define enfermedad medible cuando concurre uno o más de los siguientes parámetros: a) CMs ≥ 1 g/dL; b) CMo ≥ 200 mg/24 horas; c) CLLs involucrada ≥ 100 mg/L, con ratio CLLs **anormal**.

Tabla 5. Valoración de la respuesta según criterios IMWG.

Tabla 5. Valoración de la respuesta según criterios IMWG.								
	CMs	CMo	IFs	IFo	CP en MO	IHQ/CMF	Plasmocitomas	Ratio CLLs
RCs	Neg				<5%	Neg	No	Normal
RC						NA		
MBRP	↓↓ >90%	<100 mg/24 h	Pos	NA	NA	NA	NA	
RP	↓↓ 50-89%	↓↓ >90% y/o <200 mg/d		↓↓ >50% (si al diagnóstico >30%)		↓↓ >50% del tamaño del plasmocitoma		
EE	No cumple criterios de RCs, RC, MBRP ni RP							
Neg: negativo; Pos: positivo; NA: no aplica. El uso de anticuerpos monoclonales IgG dirigidos contra el antígeno CD38 (daratumumab e isatuximab), pueden interferir en la interpretación de la respuesta. Para evitar errores en la interpretación se puede hacer uso del DIRA-test.								

6.2 Criterios adicionales de respuesta

- Todos estos escenarios requieren tener una RC.
 - EMR negativa por Inmunofenotipo (*“Flow MRD-negative”*)
 - Ausencia de CP con fenotipo aberrante o clonales en el aspirado medular por NGF (*next generation flow*) usando criterios de Euro-Flow o método equivalente validado para la detección de una EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} (idealmente, 10^{-6}).
 - EMR negativa molecular (*“Sequencing MRD-negative”*)
 - Ausencia de CP clonales en el aspirado medular por NGS. La definición de clonalidad requiere 2 lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado para la detección de una EMR con una sensibilidad mínima de 10^{-5} .
 - Prueba de Imagen y EMR-negativas (*“Imaging Plus MRD-negative”*)
 - EMR-negativa (por NGF y/o NGS) y la desaparición de cualquier área de captación por PET/TAC respecto al diagnóstico o descenso de la captación SUV respecto al mediastino o al tejido de partes blandas adyacente.
 - EMR-negativa mantenida (*“Sustained MRD-negative”*):
 - Criterios *Imaging Plus MRD-negative* confirmados con al menos un año de diferencia. Las reevaluaciones consecutivas deben especificar la duración de la negatividad (p.ej. EMR negativa a los 5 años).

6.3 Criterios de progresión/recaída

- Ver apartado 7 para la definición de MM en progresión/recaída.

6.3.1 Sin indicación de iniciar nueva línea de tratamiento

- Recaída desde la RC, útil para medir la supervivencia libre de enfermedad (SLE), se requiere uno o más de los siguientes:
 - Reaparición de CM sérica o urinaria por IF o EF.
 - Aparición de $\geq 5\%$ CP en MO.
 - Aparición de cualquier signo de progresión clínica.
- Recaída desde la EMR negativa, útil para medir la SLE, se requiere uno o más de los siguientes:
 - Pérdida de la EMR negativa por NGF o NGS.
 - Reaparición de CM sérica o urinaria por IF o EF.
 - Aparición de $\geq 5\%$ CP en MO.
 - Aparición de cualquier signo de progresión clínica (nuevos plasmocitomas, lesiones líticas o hipercalcemia)

6.3.2 Individualizar la decisión de iniciar nueva línea de tratamiento

- Progresión biológica, si existe ≥ 1 de los siguientes supuestos:

- Incremento > 25% desde el valor más bajo alcanzado (nadir) de:
 - CMs (con incremento absoluto $\geq 0,5$ g/dl). Si el nadir alcanzado del CMs fue ≥ 5 g/dL, es suficiente un incremento del CMs ≥ 1 g/dl.
 - CMo (con incremento absoluto ≥ 200 mg/24h).
 - En pacientes sin enfermedad medible en suero u orina: incremento >100 mg/L en la diferencia entre los niveles de CLL involucrada y no involucrada.
 - Sólo en pacientes sin enfermedad medible en suero ni en orina ni por CLLs: Incremento en el porcentaje de células plasmáticas medulares $\geq 10\%$.
- Otros supuestos (recomendación de expertos):
 - Enfermedad de riesgo estándar con progresión biológica de presentación lenta.

6.3.3 Con indicación de iniciar nueva línea de tratamiento

- Recaída clínica:
 - Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas. Las fracturas osteoporóticas no son criterios de progresión.
 - Incremento de lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas ya conocidas, este incremento se define como del 50% (al menos de 1 cm), medido seriadamente por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles.

- Aparición de anemia, hipercalcemia e incremento de la creatinina según la definición de los criterios CRAB.
- Síndrome de hiperviscosidad atribuido a la paraproteína monoclonal.
- Incremento significativo de la paraproteína o componente monoclonal en ausencia de datos de recaída clínica:
 - Si el componente monoclonal aumenta en dos determinaciones consecutivas separadas, en al menos, dos meses;
 - Duplicación el CMs (mínimo 0,5 g/dL)
 - o
 - Incremento absoluto de CMs de >1 g/dL.
 - o
 - Aumento de 500 mg/24 h de CMo,
 - o
 - Aumento de CLL involucrada mayor de 200 mg/L (con ratio anormal) o un aumento superior al 20%.
- Otros supuestos (recomendación de expertos):
 - Corto periodo de tiempo sin tratamiento.
 - Enfermedad de alto riesgo con cualquier tipo de progresión.
 - Presencia de complicaciones neurológicas o renales.

7. Definiciones de enfermedad refractaria

Definiciones de mieloma en recaída/refractario (MMRR), según la Conferencia de Consenso de París (Rajkumar, et al 2011).

- El mieloma refractario es aquel que no presenta respuesta valorable al tratamiento (fallo/respuesta mínima/progresión) en pacientes en tratamiento de 1ª línea o rescate. Es, por tanto, el no respondedor y puede encuadrarse en los siguientes dos grupos:
 - MM recidivante/refractario-recaída: es aquel que alcanzó al menos una respuesta menor en un tratamiento anterior, pero que progresa durante el tratamiento o antes de 60 días de haberlo finalizado.
 - MM primariamente refractario: es aquel que en ningún momento alcanzó una respuesta ni siquiera menor.
- Mieloma en recaída, previamente tratado que progresa y que exista la necesidad de tratar y no reúnan criterios de mieloma refractario.
 - Precoz (<1 año tras la inducción/TASP)
 - Intermedia (1-3 años tras el TASP)
 - Tardía (>3 años tras el TASP)

8. Tratamiento de soporte

8.1 Manejo de la insuficiencia renal

- El tratamiento específico del MM debe ser instaurado de inmediato, evitando fármacos nefrotóxicos y forzando una diuresis >3L/día mediante la hidratación intravenosa con suero fisiológico y bicarbonato para alcalinizar la orina.
- Se debe plantear la realización de diálisis, tanto en su modalidad de hemodiálisis como la diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia renal severa con oligoanuria.
- Los datos actuales apoyan el uso de filtros de alta eficiencia para eliminar las cadenas ligeras libres en plasma.

8.2 Tratamiento de la enfermedad ósea

- La enfermedad ósea constituye una de las principales causas de morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes con MM. El dolor óseo es su manifestación clínica más frecuente (afecta al 70% de los pacientes al diagnóstico) con presencia de alteraciones radiológicas en la evaluación inicial de hasta el 80% de los enfermos.
- El mecanismo por el que se produce la afectación ósea en el MM es una alteración del balance resorción/formación ósea, con aumento de la actividad osteoclástica en todos los pacientes y, sólo en aquellos casos con enfermedad ósea, disminución de la actividad osteoblástica.
- Todos los pacientes con MM sintomático deben recibir tratamiento con bisfosfonatos (BF), aunque no existan lesiones óseas evidentes.

- En los pacientes con MM quiescente con RMN anormal, estarían indicados a las mismas dosis y esquema que en los sintomáticos.
- La severidad de la afectación ósea se puede clasificar en los siguientes grados (Tabla 7).

Tabla 6. Escala ósea	
0	Ausencia
1	Osteoporosis patológica
2	Lesiones óseas líticas
3	Lesiones óseas líticas en más de 3 territorios (cráneo, costillas y esternón, cintura escapulo-humeral, cintura pélvica y fémures) o fractura patológica no vertebral ni costal)

8.2.1 Tratamiento con bisfosfonatos

- Los BF constituyen la base fundamental del tratamiento de las complicaciones óseas. El fármaco más frecuentemente utilizado es el ácido zoledrónico (AZ).
 - La dosis de AZ es de 4 mg en infusión intravenosa de 15 minutos cada 3-4 semanas.
- Están indicados en todo paciente con MM sintomático (aunque no tenga lesión ósea evidente) y se administran cada 4 semanas durante 2 años hasta alcanzar la \geq MBRP, después espaciar la frecuencia de administración o discontinuar a criterio clínico.
- En el momento de la recaída se recomienda reiniciar la administración de los BF en aquellos pacientes que hubieran finalizado el tratamiento. Se reinician en el

momento de la recaída biológica para reducir la aparición de nuevas lesiones óseas hasta alcanzar la \geq MBRP, después espaciar la frecuencia de administración o discontinuar a criterio clínico.

- El uso de BF debe asociar la administración de suplementos orales de calcio y vitamina D (Tabla 8).
- En cuanto a los efectos secundarios, destaca la osteonecrosis de mandíbula (ONM). Para evitar su aparición, se recomienda la realización de un examen odontológico previo con eliminación de todos los focos infecciosos y/o inflamatorios, extracción dental de los dientes no salvables y optimizar la salud periodontal. En caso de aparición de ONM, se deben suspender hasta la cicatrización de los tejidos blandos. La decisión de reiniciar el BF debe ser evaluada según el caso.
- Las exodoncias están totalmente desaconsejadas durante el tratamiento con BF. En caso de que sea obligatoria su realización se debe suspender el BF durante los 2-3 meses previos a la exodoncia y se administrará profilaxis antibiótica con amoxicilina-clavulánico o clindamicina desde 2 días antes hasta 10 días después de la extracción dental. Se reiniciará el BF cuando se haya restaurado la superficie mucosa del lugar de la extracción (14-21 días) o cuando haya una curación ósea adecuada.
- Es importante identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia para lo cual se recomienda la monitorización de los niveles de calcio antes de cada dosis informando a los pacientes de los síntomas relacionados con la hipocalcemia.
- Es importante la educación de los pacientes en la higiene dental y los exámenes odontológicos regulares.

- Uso diario del hilo dental.

- Cepillado regular y óptimo (cepillos súper blandos).
- Enjuagues orales antibacterianos.
- Cese del hábito tabáquico.
- Instruir para consultar en cuanto tenga dolor o edema de alguna pieza dentaria o del hueso expuesto. Preguntarles sobre posibles procedimientos dentales planeados previo a la administración de cada dosis de tratamiento.
- Tranquilizar al paciente de que los procedimientos dentales NO invasivos NO aumentan el riesgo de ONM, como:
 - Limpieza bucal.
 - Tratamiento de caries.
 - Colocación de coronas o tapas.
- Recordadles la prohibición de procedimientos dentales invasivos salvo los que sean estrictamente necesarios:
 - Extracciones dentales.
 - Implantes.
 - Procedimiento que implique manipulaciones del hueso mandibular o periostio.

Tabla 7. Distintos compuestos de calcio comercializados	
Calcio Carbonato + Colecalciferol	
Mastical D	60 comp masticables. 1250 mg/400 UI
Natecal	60 comp masticables. 1500 mg/400 UI

Natecal D Flas	60 comp bucodispersables. 1500 mg/400 UI
Ideos Unidia	50 sobres granulados efervescentes 1000 mg/880 UI
Mastical D Unidia	28 comprimidos masticables 1000 mg/880 UI
Calcio carbonato + gluconato + colecalciferol	
Calcium-Sandoz Forte D	30-60 comp efervescentes

8.2.2 Bisfosfonatos e insuficiencia renal

- El tratamiento con BF debe emplearse con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal (IR).
- En la tabla 9 se resume el ajuste de dosis de AZ según el filtrado glomerular (FG) que presente el paciente.

Tabla 8. Ajuste de dosis de zolendronato según función renal	
FG (mL/min)	Dosis
>60	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg
≤29	No

- **Denosumab** (DEN) es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad a RANKL, formado por el osteoblasto, inhibiendo así la actividad de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea.
 - El empleo de DEN es una opción a considerar en los pacientes con insuficiencia renal (FG < 30mL/min) ya que no requiere ajuste de dosis.

- La dosis de DEN es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, abdomen o la parte superior del brazo.
- Denosumab también se ha demostrado eficaz en el control de la hipercalcemia refractaria al AZ.
- Denosumab se asocia a un posible efecto rebote con aumento de la osteoclastogénesis tras su interrupción. Para evitar este riesgo, se aconseja la administración de una dosis única de AZ a los seis meses de la última dosis de denosumab.

8.3 Tratamiento de la hipercalcemia

- El tratamiento de la hipercalcemia moderada o severa (Ca corregido >12 mg/dL) debe instaurarse de forma precoz, pues uno de sus objetivos fundamentales es prevenir el deterioro de la función renal y debe incluir varias acciones combinadas:
 - **Hidratación** (se recomienda asegurar una diuresis de al menos 2,5 litros/día).
 - **Diuréticos de asa** (furosemida, 80–100 mg/día).
 - **BF parenterales** (AZ, dosis única de 4 mg con menor velocidad de infusión, aunque el paciente presente deterioro de la función renal). Se puede usar dosis plenas de 4 mg si la creatinina es <4,5 mg/dL. En la IR severa (FG ≤30 mL/min, parece más seguro el uso de pamidronato (dosis de 30 mg) en lugar de AZ, además de prolongar el tiempo de infusión a 4-6 horas (grado de recomendación D, 3). Una alternativa es el uso de denosumab,

especialmente en pacientes refractarios a AZ; en este caso, se recomienda una dosis semanal durante el primer mes seguida de dosis posteriores mensuales.

- **Inicio de tratamiento antitumoral**, incluyendo el uso de **corticoides** los cuales disminuyen la absorción intestinal de calcio y pueden inhibir la resorción ósea.
- Pulsos de **dexametasona a dosis medias altas** (20-40 mg/día durante 4 días).

8.4 Radioterapia

- Su finalidad fundamental es el tratamiento del dolor refractario a tratamiento médico provocado por lesiones óseas focales y el tratamiento de la compresión medular. Se utilizan dosis bajas de irradiación (10-30 Gy, fraccionados en 5 sesiones o bien 8 Gy en dosis única).
- El tratamiento de la **compresión medular** debe instaurarse de forma urgente y combinará el uso precoz de dexametasona a dosis altas (bolo de 100 mg seguido de 16 mg/día, repartida en 4 dosis durante 3 días) o intermedias (bolo de 10 mg seguido de 16 mg/día, repartidos en 4 dosis), la radioterapia y, eventualmente, el uso de técnicas quirúrgicas de descompresión. En estos casos está contraindicada la vertebroplastia.

8.5 Tratamiento ortopédico

- Contribuye a la reducción del dolor, de la cifosis, y del círculo vicioso de las fracturas por compresión vertebrales. Las posibilidades son variadas y diversas, pero todas buscan la reducción de la movilidad raquídea y de la deformidad

secundaria. Entre las diferentes opciones de ortesis, se encuentran los corsés semirrígidos.

8.5.1 Vertebroplastia y cifoplastia

- Las **intervenciones quirúrgicas** pueden ser necesarias en caso de fractura inminente o ante una inestabilidad en la columna vertebral. Dos técnicas quirúrgicas se usan para paliar el dolor y corregir la cifosis: la vertebroplastia percutánea y la cifoplastia en balón. La primera se ha asociado a un riesgo elevado de extravasación del cemento (hasta un 73% de los casos) mientras que la cifoplastia tiene un menor riesgo de extravasación y puede corregir la altura vertebral original.
 - La vertebroplastia indicada en casos de dolor severo (escala visual de dolor, VAS* [visual analogue scale] superior a 7/10).
 - Primarias: Dolor severo presente (VAS > 7/10).
 - Colapso de 1 o más vértebras.
 - Destrucción ósea (osteolítica u osteopénica) con alto riesgo de colapso de 1 o más vértebras.
 - Secundarias: Dolor severo ausente (VAS ≤ 7/10).
 - Pérdida significativa de altura o estructura (integridad o estabilidad).
- *Escala VAS: descripción semicuantitativa del dolor usando una escala visual de 0 a 10, clasificando el dolor en los últimos 7 días, repitiendo al menos 3 veces, con el dolor máximo, mínimo y medio.
- Contraindicaciones:

- Absolutas: COMPRESIÓN MEDULAR, contraindicaciones generales a la anestesia o a la cirugía, embarazo, coagulopatía, infección local, dolor no relacionado al colapso vertebral, gran inestabilidad vertebral, afectación del muro posterior por el riesgo de paso de cemento al canal medular.
- Relativas: Lesiones sobre T3, metástasis osteoblásticas, pacientes menores de 40 años, presencia de plasmocitoma interpuesto, vértebras retropulsadas.

8.6 Tratamiento de la anemia

- La anemia es la alteración analítica más frecuente en los pacientes con mieloma múltiple. Su origen es multifactorial: infiltración medular por células plasmáticas, insuficiencia renal, déficit relativo de EPO.
- Para el tratamiento de la anemia, deberán buscarse y corregirse la presencia de déficit vitamínico, de hierro, etc. Si una vez corregidas estas causas, persiste la anemia, existen varias alternativas terapéuticas en función de su gravedad y de la rapidez con que precisamos obtener la respuesta esperada.
- **Transfusión:** Permite una corrección rápida en pacientes con sintomatología grave debida a la anemia (Hb <8 g/dL) o tratamiento de soporte en pacientes que no responden a agentes eritropoyéticos (AEEs).
- **Agentes eritropoyéticos:** El uso de AEEs debe iniciarse cuando no se observa mejoría del nivel de Hb tras el comienzo del tratamiento quimioterápico.
 - Inicio: Hemoglobina <10 g/dL. Su utilización en pacientes con cifras superiores (entre 10 y 12 g/dL de Hb) con síntomas de anemia queda a

decisión del facultativo quien deberá valorar los riesgos inherentes a su uso y los beneficios esperados.

- Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de Hb entre 11-12 g/dL. La dosis puede ser doblada si no hay respuesta tras 4 semanas de tratamiento.
- Se deberá suspender:
 - Si se consigue respuesta con Hb >12 g/dL. Si la Hb desciende de 10 g/dL, se reiniciará con reducción de dosis.
 - Si no hay respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento.
 - Al finalizar la quimioterapia.
 - En caso de ausencia de respuesta se puede incrementar la dosis de AEEs, pero las pruebas de la eficacia del incremento de la dosis no son concluyentes; en pacientes que no responden al tratamiento, éste debería interrumpirse a las 6-8 semanas.
 - En insuficiencia renal requiere ajuste de dosis.

Tabla 9. Ajuste de dosis de EPO para un peso ideal de 70 kg en paciente SIN insuficiencia renal

<i>EPOα</i>
150 UI/kg-3 veces/semana
450 UI/kg-1 vez/semana
<i>EPOβ</i>
450 UI/kg-1 vez/semana
<i>Darbepoetina</i>

2,25 ug/Kg-1 vez/semana 6,75 ug/kg-1 vez/3 semanas

- La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es la complicación más importante del uso de AEEs. El riesgo se incrementa en los pacientes tratados con inmunomoduladores y con su asociación a dexametasona, debiendo establecerse una profilaxis antitrombótica adecuada cuando la suma de factores de riesgo así lo recomiende.
- **Hierro parenteral:** Aunque su eficacia no está definitivamente demostrada, se recomienda cuando existe deficiencia de hierro (IST <20%, ferritina <30 ng/mL). El uso de Fe por vía iv en combinación con AEEs puede usarse en pacientes con déficit funcional de hierro (IST <20%, ferritina ≥ 30 y ≤ 800 ng/mL), pero aún no está aceptado como estándar. No hay una recomendación general sobre el tipo de hierro y la posología.

8.7 Tratamiento del dolor

- Muchos de los pacientes con mieloma sufren dolor moderado o intenso. Suele ser uno de los síntomas más frecuentes al diagnóstico y también un indicador de recaída o progresión de enfermedad.
- Es recomendable el uso de la escala EVA.

- La **analgesia** sigue siendo el pilar fundamental, administrada según la pauta habitual de la OMS. Los objetivos del manejo del dolor son aliviarlo, mejorar la funcionalidad e independencia y restaurar la calidad de vida del paciente. Los enfermos con dolor leve tienen indicación de tratamiento del primer escalón (paracetamol, ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroides, estos últimos contraindicados en los pacientes con MM y afectación renal). Cuando el dolor es moderado, se puede beneficiar del tratamiento del segundo escalón (opioides menores como codeína o tramadol) que se usa conjuntamente con analgésicos no opioides. Si el dolor es severo se puede hacer uso del tercer escalón y se recomienda el uso de opioides mayores, como la morfina, fentanilo y la oxicodona. Cuando no se consigue la analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse el cuarto escalón que incluye procedimientos como la analgesia continua epidural o bloqueo de nervios periféricos, entre otras técnicas.
- La **radioterapia** a dosis de 3.000 cGy durante 10-15 minutos está indicada para el manejo de un dolor localizado no controlado. Otras indicaciones incluyen las lesiones osteolíticas con riesgo de fractura inminente, compresión medular asociado o no a problemas neurológicos locales o la presencia de plasmocitomas de gran tamaño.

8.7.1 Causas más frecuentes de dolor en MM

- **Dolor óseo:** Fracturas patológicas, microfracturas, lesiones osteolíticas, irritación de los nervios sensitivos de la médula ósea.
- **Dolor neurológico:** Compresión medular, neuropatía por el MM o por los fármacos administrados, neuralgia postherpética.

Tabla 10. Escala analgésica de la OMS

NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
AINES	Opioides suaves	Opioides potentes
AAS, ibuprofeno, naproxeno, inhibidores de COX-2	Codeína, dihidrocodeína, tramadol, tilidina	Morfina, metadona, fentanilo, buprenorfina
Tratamiento adyuvante: corticoides, antieméticos, neurolépticos, antidepresivos, benzodiacepinas		

Tabla 11. Analgésicos: Dosis e intervalos recomendados

Codeína	180-200 mg	3-4 h
Oxicodona	30 mg	3-4 h
Morfina sulfato (MS)	10-20 mg	3-4 h
MS de liberación lenta	30 mg	12h
Hidromorfona	8 mg	24h
Buprenorfina	0,2 mg	6-8 h
Metadona	2,5-5 mg	6-12 h
Parche Fentanilo	25-100 µg/h	72 h
Parche buprenorfina	33-70 µg/h	72 h

Los AINEs pueden ser útiles en los pacientes con MM, pero deben ser usados con precaución en caso de alteración de la función renal.

Tabla 12. Listado de productos farmacéuticos

Codeína	Termalgín codeína 650/30. Máx 12 comprimidos día. Pauta mínima cada 4 h. Gelocatil codeína 650/21.2
Oxicodona	Oxycontin comp. De liberación prolongada de 5,10,20 ,40 y 80 mg Dosis inicial 10mg/12h. Equivalencia: 10 mg oxicodona equivalen a 20 mg de morfina oral. Oxynorm concentrado sol. Oral 10 mg/ml

Morfina sulfato	Sevredol 10 y 20 mg. Máximo 6 comprimidos al día
Morfina sulfato (liberación lenta)	MST continuos 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg. Dosis inicial 30 mg/12h
Buprenorfina	Subutex comp. 8 mg/comp. sublinguales 2 mg: 0.8 a 8 mg dosis única diaria Transtec parches 35, 52,5 y 70 µg/máximo 96 horas. Iniciar siempre 35 µg Buprex com. Sublingual 0.2 µg
Levomorfona	Metasedin comp. 5, 30 y 40 mg. Iniciar con 5-10 mg dosis única Eptadone sol. oral 1 y 5 mg/ml y comp. 20,40 y 100 mg
Fentanilo	Durogesic matrix (fentanilo matrix Sandoz, Ratiopharm) parches 12.5, 25, 50, 75 y 100 mcg/72 h. Comenzar con dosis de 25 mcg/72 h. Actiq comp. Para chupar 200, 400, 600, 800 y 1200 mcg Effentora, Abstral comprimidos sublinguales de fentanilo oral transmucoso 100, 200, 300, 400, 600 y 800 mcg. Fentanilo inhalado Instanyl 50, 100, 200 mcg, Pecfent 100, 400 µg)#.
Hidromorfona	Jurnista comp. liberación retardada 4, 8, 16 y 32 mg; Pallodon cápsulas
<p>* Iniciar 8 mg/24h</p> <p>#Indicados para las crisis de dolor irruptivo (exacerbación transitoria del dolor en pacientes cuyo dolor basal es relativamente estable y controlado de forma adecuada) al ser agentes de acción inmediata (vía de administración: mucosa de encía o sublingual, intranasal).</p>	

8.8 Tratamiento de la neuropatía

- La neuropatía en MM es multifactorial: por el mieloma, tratamientos, comorbilidades (diabetes mellitus...). En la siguiente tabla se resume cómo manejar la neuropatía por bortezomib:
 - Grado 1 sin dolor: no hacer nada.
 - Grado 1 con dolor o grado 2: modificar a 1, 3 mg/m²/semanal o reducir dosis a 1 mg/m².

- Grado 2 con dolor y grado 3: interrumpir hasta resolución y reiniciar a 0,7 mg/m²/semanal.
- Grado 4: suspender.

Tabla 13. Manejo de la neuropatía		
	Bortezomib	Talidomida
Grado 1	No acción	No acción
Grado 1 con dolor o grado 2	Modificar a 1,3 mg/m ² /semanal o Reducir a 1 mg/m ²	Reducir al 50% o suspender hasta reposición y reiniciar con reducción del 50%
Grado 2 con dolor o grado 3	Suspender hasta desaparición y reiniciar a 0,7 mg/m ² /semanal	Suspender hasta reposición y reintroducir si neuropatía < grado 1
Grado 4	Suspender	Suspender

- Tratamiento farmacológico:
 - Bajas dosis de suplementos vitamínicos (B6, C, L-carnitina). No hay evidencia científica que apoye su utilidad. Las altas dosis de piridoxina pueden producir neuropatía periférica.
 - Pregabalina (Lyrica®): 150-600 mg/d VO al menos mantener 3 meses.
 - Gabapentina (Neurontin®): 300-2.400 mg/d VO.
 - Carbamacepina (Tegretol®).
 - Hipnóticos, ansiolíticos (Rivotril®, Triptizol®).
 - Duloxetina (Cymbalta®, Duxetin®, Xeristar®): 30-60 mg/d como tratamiento de segunda línea ante fallo de los anteriores.
 - Antidepresivos (Amitriptilina®)

- Estas medidas se deben complementar con medidas higiénicas y una correcta educación del paciente y personal sanitario para detectar el problema de manera precoz.

8.9 Tromboprofilaxis

- Los pacientes con mieloma tratados con inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) y sobre todo cuando están asociados a la dexametasona tienen un mayor riesgo de ETEV. El fenómeno trombótico suele aparecer durante el primer año de tratamiento. En la siguiente tabla se resumen los principales factores que contribuyen al riesgo de ETEV.

Tabla 14. Principales factores de riesgo para la ETEV.
Quimioterapia (QT) concomitante
Uso de AEES
Corticoides a dosis altas
Catéter central
Elevada masa tumoral
Inmovilización
Infección concomitante

Cirugía reciente
Edad avanzada
Antecedente de ETEV
Historia de trombofilia (Factor V de Leiden, mutación 20210A de la protrombina...)

8.9.1 Recomendaciones de profilaxis de la ETEV

- Obligatoria en caso de administración de tratamiento con combinaciones que contengan un agente inmunomodulador (IMID). Podemos establecer diferentes recomendaciones en función de los factores de riesgo o del IMID utilizado, escalando en el uso de la antiagregación, uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la anticoagulación con antivitaminas K (AVKs).

Tabla 15. Profilaxis de la ETEV (IMWG)

Profilaxis en función de factores de riesgo:
Si factores de riesgo presentes ≤ 1 : AAS
Si factores de riesgo presentes ≥ 2 : HBPM / AVK (INR 2-3)
Si utilización de DXM a altas dosis, doxorubicina o poliquimioterapia: HBPM / AVK (INR 2-3)
Profilaxis en función de agente inmunomodulador:
<i>Talidomida:</i>

Pacientes tratados con talidomida en monoterapia: No se recomienda tratamiento
Pacientes de nuevo diagnóstico tratados con combinaciones con melfalan (ej MPT): HBPM
Pacientes de nuevo diagnóstico tratados con talidomida + doxorubicina y bortezomib: HBPM
Pacientes en recaída: Profilaxis antitrombótica en casos de alto riesgo para ETEV.
<i>Lenalidomida:</i>
Pacientes tratados con lenalidomida en monoterapia: No se recomienda tratamiento
Pacientes tratados con lenalidomida + bajas dosis de DXM, melfalán o doxorubicina: AAS (si ≤ 1 factores de riesgo) / HBPM vs ACO (INR 2-3) (si factores de riesgo ≥ 2).
Pacientes tratados con lenalidomida + altas dosis DXM: HBPM / ACO (INR 2-3)
AVK: Antivitamina K (acenocumarol, warfarina); HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

8.9.2 Dosis recomendadas de profilaxis antitrombótica

- AAS (100 mg/día).
- HBPM de profilaxis de alto riesgo (Clexane® 40 mg/día/sc).
- Antivitaminas K con objetivo de INR 2-3 (Sintrom®, Warfarina®).

8.9.3 Tratamiento de la ETEV

- Suspende de forma temporal el IMID y reiniciar cuando se establezca nivel adecuado de anticoagulación (INR en rango en dos determinaciones seguidas). En caso de evento trombotico grave o presencia de numerosos factores de riesgo para recidiva valorar de forma individualizada la suspensión definitiva del IMID.
- Tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis plenas (periodo mínimo de 5 días) + AVK (INR 2-3). Como alternativa, HBPM a dosis plenas a largo plazo. El

tratamiento anticoagulante debe mantenerse durante la totalidad del tratamiento con los IMiDs.

8.10 Profilaxis antimicrobiana

8.10.1 Profilaxis antibacteriana

- Especialmente recomendada en los primeros 3-4 ciclos para los pacientes no candidatos a trasplante que lleven tratamientos que incluyan Daratumumab. Pueden emplearse quinolonas (ciprofloxacino 500 mg/12 horas o levofloxacino 500 mg/24 horas) o cotrimoxazol (septrim forte® 1 comprimido/12 horas L-X-V o 1 comprimido/24 horas todos los días). Hay que tratar las infecciones de forma precoz y con antibioterapia intravenosa.

8.10.2 Profilaxis antifúngica

- No indicada de forma habitual. Podría emplearse en los pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasora (>10%) especialmente por antecedentes de episodios previos de infección fúngica probable o probada, o bien en pacientes con tratados con alta dosis de corticoides. En tal caso, voriconazol (200 mg/día) podría ser suficiente.

8.10.3 Profilaxis antivírica

- Aciclovir 200 mg/6 horas o 400 mg/12 horas (800 mg al día) o valaciclovir 500 mg/12 horas, mientras se encuentren en tratamiento con esquemas que incluyan terapia con IPs (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) y anticuerpos anti-CD38 (daratumumab e isatuximab). Requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia

renal (FG ≤ 10 ml/min) se recomienda dosis de 200 mg de aciclovir dos veces al día (1 comprimido de 200 mg dos veces al día, con un intervalo de dosis de aproximadamente 12 horas).

- Para paciente con una infección por VHB pasada, se recomienda el uso de entecavir o tenofovir administrado una semana previa o concomitante al inicio del tratamiento inmunosupresor, y mantenerlo hasta un año después de finalizar el mismo. Además, es necesaria la monitorización de las enzimas hepáticas, y del DNA viral cada 3 meses durante el tratamiento y una vez acabado el mismo durante 1 año. En pacientes con VHC se recomienda la monitorización de RNA viral y de las enzimas hepáticas, y en caso de reactivación iniciar tratamiento específico.

8.10.4 Indicación de vacunas

- Se recomienda la vacunación frente al *Haemophilus influenzae* tipo B y la vacuna *Streptococcus pneumoniae*. Aunque dada la alteración en la capacidad de síntesis de inmunoglobulinas de estos enfermos, la respuesta de anticuerpos frente a estas vacunas es deficiente.
- Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe estacional.
- La vacuna frente a SARS-CoV-2 debe administrarse tan pronto como sea posible, y la infección previa no es una contraindicación. Conviene posponer la vacunación si el paciente presenta neutropenia grave (neutrófilos $< 50 \times 10^9/L$) o tratamiento anticoagulante. Si la enfermedad está activa bajo tratamiento, este no debe suspenderse y debería vacunarse aprovechando el periodo de descanso entre ciclos, si existe. Si la enfermedad está bajo control, y es posible interrumpir el tratamiento, la situación ideal sería suspenderlo 7 días antes de la primera dosis y

hasta 7 días después de la segunda dosis. La excepción serían los pacientes que estén recibiendo un tratamiento de mantenimiento con lenalidomida como medicamento único, fármaco que se recomienda no suspender. Se deben suspender temporalmente los glucocorticoides, si es posible y las inmunoglobulinas deben evitarse al menos 1 mes antes de la vacunación y hasta al menos 14 días tras la segunda dosis.

8.10.5 Indicación de inmunoglobulinas

- Se aconseja su uso sólo en aquellos pacientes con infecciones pulmonares graves de repetición y/o pacientes con niveles bajos de IgG <400 mg/dL. Dosis recomendada, 0,4 g/kg cada 3-4 semanas para mantener IgG>500.

9. Primera línea para candidatos a trasplante

- La decisión de iniciar tratamiento una vez confirmado el diagnóstico de MM debe limitarse a aquellos pacientes con mieloma sintomático, recomendándose mantener la abstención terapéutica en los pacientes con mieloma quiescente.
- Siempre que exista un ensayo clínico se debería ofrecer al paciente.

- Los pacientes con MM quiescente de alto riesgo pueden deben ser valorados individualmente su inclusión en algún ensayo clínico disponible.
- A la hora de decidir la mejor opción terapéutica, las premisas que debe cumplir el tratamiento de inducción en pacientes candidatos a trasplante autólogo de sangre periférica (TASP) son el conseguir una alta tasa de respuestas de la mejor calidad y lo más precozmente posible, minimizar la posible toxicidad y no afectar a la recolección de progenitores hematopoyéticos destinados al posterior trasplante.
- De forma generalizada se consideran candidatos a TASP a aquellos enfermos con edad <65 años, si bien en pacientes con edad entre 65-70 años que no presenten comorbilidades importantes se deberá valorar de manera individualizada.

9.1 Inducción

- El triplete más recomendable es VRD seguido de VTD.
- La combinación de Daratumumab-VTD (DARA-VTD) ha demostrado dentro del ensayo clínico CASSIOPEA resultados superiores a VTD en términos de tasa de respuestas, RC y SLP. Aprobado por la EMA, todavía no está financiado en España.
- Otros tripletes como VCD o PAD pueden ser una alternativa, aunque con menores tasas de respuestas de calidad (VRD>VTD>VCD>PAD).
- El régimen VRD es el tratamiento de inducción de elección de primera línea para los pacientes candidatos a trasplante (GEM2012MENOS65), aunque actualmente no dispone de indicación aprobada.

- El número de ciclos de inducción para garantizar la mejor respuesta debería ser entre 4 y 6.
- En caso de insuficiencia renal o diálisis, se recomienda iniciar tratamiento con VD y dosis altas de dexametasona (días 1-4 y 9-12) y añadir lenalidomida o talidomida, tan pronto mejore la función renal (FG >30 mL/min).
- Es necesario el control estricto de la neuropatía periférica mediante el examen neurológico.

9.2 Trasplante Autólogo de Sangre Periférica

- El momento más adecuado para recoger células progenitoras de sangre periférica se sitúa en torno a los 3-4 ciclos de iniciar el tratamiento o bien a la finalización del mismo. Se debe recoger células suficientes para realizar dos trasplantes autólogos en aquellos pacientes que de entrada se incluyan en el programa de TPH en tándem:
 - Dos colectas de, al menos, 2×10^6 células CD34+/kg peso cada una.
- El régimen de acondicionamiento recomendado es MEL200 mg/m², y hasta ahora no se ha demostrado la superioridad de otros esquemas. Se debe administrar en uno o dos días y deben transcurrir 24 horas entre la última dosis de melfalan y la infusión de progenitores.
 - Será posible administrar melfalan 100 mg/m² por vía intravenosa los días -3 y -2, o 200 mg/m² por vía intravenosa el día -2, de acuerdo con la política de cada centro.

- En insuficiencia renal la dosis se debe reducir: si $FG \leq 30$ mL/min o creatinina ≥ 2 mg/dL: MEL140 mg/m² (70 mg/m²/días -2 y -1). Según IMWG, se puede considerar MEL140 mg/m² en $FG \leq 60$ mL/min.
- Alta capacidad emetógena.

Días	Medicación	Dosis diaria	Dosis total	Administración
-2, -1	Melfalan	100 mg/m ² /día	200 mg/m ²	IV en 60 min

a. Hiperhidratación. 1 hora antes de Melfalan: Glucosado 5% (1 L) en 2h. Tras Melfalan: Glucosado 5% (2L) en 6 h.

- El TASP en pacientes en hemodiálisis, se podría plantear en pacientes jóvenes y en centros experimentados.
- Un régimen alternativo de acondicionamiento (a falta de conocer los resultados del ensayo GEM2012MENOS65) es la combinación de busulfan y melfalan (BUMEL).
 - La dosis de busulfán es de 3,2 mg/kg en dosis única diaria en perfusión de 3 horas los días -5, -4 y -3 (dosis total acumulada de 9,6 mg/kg). Melfalan se administrará a una dosis de 140 mg/m² en el día -2. Ambos fármacos se administrarán a través de una vía central.
 - En todos los pacientes se deberá realizar profilaxis de la toxicidad neurológica con difenilhidantoína y/o clonazepam/lorazepam según protocolo en cada centro desde las 12 horas previas hasta 24 horas después de la finalización del busulfán.
 - Alta capacidad emetógena.

Días	Medicación	Dosis diaria	Dosis total	Administración
-5 a -3	Busulfan ^a	3,2 mg/kg/día	9,6 mg/kg	IV en 3 horas

-2	Melfalan ^b	140 mg/m ² /día	140 mg/m ²	IV en 30 m
----	-----------------------	----------------------------	-----------------------	------------

- a. Prevención de convulsiones: Fenitoína 100 mg/8 horas los días -7 a -1. Fenitoína dosis de carga de 300 mg/8 horas/vo el día previo a busulfan y continuar con 100 mg/8 horas/vo hasta 2 días después del mismo, es decir los días -6 a -1
- b. Hiperhidratación. 1 hora antes de Melfalan: Glucosado 5% (1 L) en 2h. Tras Melfalan: Glucosado 5% (2L) en 6 h.

9.3 Doble TASP o trasplante en tándem

- Diversos estudios han mostrado que entre los factores pronósticos más importantes están:
 - La calidad de la respuesta alcanzada con el tratamiento de inducción, de tal forma que los pacientes que no alcanzan al menos una MBRP (\leq RP) tras el TASP tienen una peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
 - Los pacientes con citogenética de AR [t(4;14), t(14;16), del17p13 o mutación TP53 y ganancias del cromosoma 1q] tienen una menor supervivencia global con los esquemas habituales de tratamiento y no se recomienda la terapia de mantenimiento con talidomida en estos pacientes no ofrece ningún beneficio.
- Para mejorar la evolución de estos pacientes puede utilizarse un segundo TASP o pautas de consolidación basadas en bortezomib.
- En la presente guía, se recomienda el TASP en tándem para los pacientes con citogenética de AR y en aquellos que no alcancen, al menos, MBRP tras la inducción (\leq RP).
 - Si la recogida de CPSP es óptima, y según la toxicidad relacionada con el 1º TASP, se realizará un 2º TASP a los 2-4 meses del primer

procedimiento. En cuanto al esquema de quimioterapia de acondicionamiento del 2º TASP, aunque se puede valorar el uso de un esquema diferente (BUMEL), en la presente guía se recomienda repetir el mismo acondicionamiento empleado para el primer trasplante (MEL200).

9.4 Consolidación

- El tratamiento de consolidación consiste en la administración de un esquema eficaz durante un corto periodo de tiempo para profundizar la respuesta alcanzada tras el TASP.
- Los resultados son contradictorios entre los ensayos que analizaron el papel del tratamiento de consolidación por lo que no existe unanimidad en cuanto a su uso generalizado.
- A los 3 meses del TASP se valorará la respuesta y si han alcanzado un injerto estable en este momento la indicación de la consolidación se considerará de forma individualizada.
- Se recomienda consolidar con 2-3 ciclos adicionales como máximo del mismo esquema que se usó en la inducción, habitualmente VTD o VRD.
- El esquema Dara-VTd es el único esquema de consolidación aprobado tras un TASP.

9.5 Mantenimiento

- El tratamiento de mantenimiento hace referencia a la administración de tratamiento de forma continuada hasta la progresión de la enfermedad con el objetivo de mantener la máxima respuesta tras el TASP.

- El orden de aparición de los fármacos es alfabético.
- **Bortezomib (indicación no aprobada):**
 - Puede ser útil en pacientes de alto riesgo citogenético con del(17p) y t(4;14). Los estudios en mantenimiento utilizaban una cadencia de administración de bortezomib quincenal durante 2 años o un pulso de 4 dosis semanales (1, 4, 8, 11) cada 3 meses durante 3 años (ensayo GEM2005MAS65).
- **Interferón (indicación aprobada):**
 - Prácticamente en desuso, la combinación interferón (1,5 MU, tres veces por semana, escalando a 3 MU si la tolerancia es buena) con prednisona (30-50 mg a días alternos) podría beneficiar a los pacientes que no puedan recibir ninguna otra alternativa.
- **Lenalidomida (indicación aprobada):**
 - Como agente único y administrado de forma continua e indefinida, es actualmente el esquema de mantenimiento recomendado para todos los pacientes.
 - El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar a los 3 meses del TASPE si no hay evidencia de progresión y recuperación hematológica adecuada: cifra de neutrófilos (RAN) $>1,0 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $>75 \times 10^9/L$.
 - La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg en monoterapia, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con

lenalidomida, se puede considerar aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

- En caso de baja tolerancia, antes de valorar su suspensión de forma indefinida, se pueden valorar posologías alternativas (p. ej. administración a días alternos o dejar una semana de descanso cada 21 días, entre otras).
 - Respecto a la duración del mantenimiento con lenalidomida, actualmente debe ser hasta progresión o recidiva de la enfermedad o toxicidad grave. Por último, su uso obliga a una vigilancia estrecha con la detección precoz de segundas neoplasias.
 - La utilidad del mantenimiento con lenalidomida en pacientes con citogenética de AR ha sido cuestionada y probablemente deban plantearse nuevas alternativas en estos pacientes como la combinación con bortezomib (una dosis cada 15 días) durante, al menos, dos años.
 - La tromboprolifaxis diaria (AAS, 100 mg/día o heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas) es obligatoria en todos los pacientes.
- **Talidomida (indicación no aprobada):**
 - Dosis bajas de talidomida 50-100 mg/d con dosis bajas de prednisona.
 - La duración ideal sería 12 meses, pero, como mínimo, debería poder mantenerse durante 8 meses.
 - No está indicada en pacientes con citogenética de AR [t(4;14), t(14;16), del(17p)] y en aquellos pacientes que previamente no la hubieran tolerado (neuropatía).

10. Primera línea para pacientes no candidatos

- Con la introducción de los nuevos agentes (bortezomib, talidomida, lenalidomida y daratumumab) y su adición al esquema tradicional de Melfalan–Prednisona (MP) se ha conseguido una notable mejoría, no sólo en la tasa de respuestas obtenidas

(incluyendo la de remisiones completas), sino también en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

- La decisión final sobre el esquema a utilizar, sobre todo en pacientes de edad avanzada (>75 años), puede individualizarse en función de las circunstancias clínicas del paciente:
 - Antecedente de ETEV (evitar IMiDs).
 - Presencia de neuropatía periférica (evitar agentes neurotóxicos como bortezomib y talidomida).
 - Presencia de insuficiencia renal
 - Lenalidomida con dosis ajustadas según función renal o
 - Bortezomib o talidomida que no requieren ajuste de dosis en la insuficiencia renal (en pacientes en diálisis, administrar tras la misma).

10.1 Alternativas de tratamiento

- El orden de aparición de los fármacos es alfabético.
- **Bendamustina-Prednisona:**
 - Actualmente prácticamente en desuso, tiene indicación de tratamiento de primera línea para pacientes que no pueden recibir ni bortezomib ni talidomida por presencia de neuropatía periférica.

- Hay que recordar que los pacientes en tratamiento con Bendamustina deberán recibir siempre transfusiones con hemoderivados irradiados.
- **Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona (DARA-Rd):**
 - Esquema ensayo clínico MAIA
 - DARA-Rd fue comparado con Rd. Los resultados demostraron superioridad de DARA-Rd en términos de SLP, pero no en SG. Asimismo, la tasa global de respuesta y de RC fue más elevada con DARA-Rd, así como el porcentaje de pacientes con EMR negativa.
 - Se trata del esquema que, hasta la fecha, ha demostrado mayor eficacia anti mieloma. Aprobado por la EMA, actualmente no está financiado en España.
- **Daratumumab-Velcade-Melfalan-Prednisona (DARA-VMP):**
 - Esquema ensayo clínico ALCYONE
 - DARA-VMP fue comparado con VMP. Los resultados demostraron superioridad de DARA-VMP en términos de SLP y SG. Asimismo, la tasa global de respuesta y de RC fue más elevada con DARA-VMP, así como el porcentaje de pacientes con EMR negativa.
- **Lenalidomida-Dexametasona (Rd):**
 - Ensayo clínico FIRST.
 - Debe administrarse hasta progresión o intolerancia.
 - La dosis de lenalidomida será 25 mg/d, durante 21 días y siete días de descanso en ciclos de 28 días.

- La dexametasona se administrará en dosis de 40 mg/semana de manera continua en pacientes de hasta 75 años y a dosis de 20 mg/semana en pacientes de edad superior a 75 años.
- **Velcade-Melfalan-Prednisona (VMP):**
 - Esquema ensayo clínico GEM2005MAS65
 - Se recomienda su administración bisemanal durante el primer ciclo y posteriormente una vez por semana hasta completar los 9 ciclos.
 - Se aconseja el control estricto de la neuropatía periférica mediante la exploración neurológica.
 - En los pacientes que inician un esquema con VD, por ejemplo por insuficiencia renal, se recomienda añadir melfalan si la situación clínica lo permite.
- **Esquema secuencial VMP-Rd:**
 - Opción para valorar tras los buenos resultados obtenidos con la asociación secuencial usada en el ensayo clínico GEM2010MAS65.
 - 9 ciclos de VMP (1+8) seguidos de 9 ciclos de Rd.
 - Otra opción válida y teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico FIRST sería mantener los ciclos de Rd hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- **Velcade-Lenalidomide-Dexametasona (VRd):**
 - Ensayo clínico SWOG 0777.

- VRd administrado durante 8 ciclos seguido de Rd hasta progresión o toxicidad mostró superioridad en términos de SLP frente a Rd continuo, pero sin diferencias en la SG entre los pacientes mayores de 65 años.
- Existe la opción de VRd-lite con dosis matizadas de bortezomib (administración semanal) y lenalidomida (15 mg/día).
- Se trata de un esquema que puede administrarse en la Comunidad Valenciana (MAISE, uso ordinario)

Tabla 16. Candidato a TASPE	
Sí	No
Inducción DARA-VTD& VRD*	1ª opción# DARA-Rd& DARA-VMP

VTD OTRAS OPCIONES PAD* VCD*	Rd VMP (GEM05) VMP-Rd* VRd& VRD-lite*
Consolidación con TASP MEL200 mg/m ² TASP en tándem si citogenética AR* y ≤RP	2ª opción VCD*
Mantenimiento con Lenalidomida monoterapia y continuo	3ª opción BP MP
<p><i>El orden de aparición de los fármacos es alfabético.</i></p> <p>#En todas las opciones basadas en lenalidomida como tratamiento continuo, se puede valorar reducir la dosis de 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez conseguida la respuesta óptima.</p> <p>*AR: del(17p) y/o t(4;14) y/o T(14;16) y/o abn(1q).</p> <p>&Indicación aprobada, no financiado. *No indicación aprobada, no financiado.</p>	

11. Tratamiento del mieloma múltiple en recaída/progresión

- El MM continúa siendo una enfermedad incurable en la que, tras la respuesta inicial se suceden las recaídas hasta llegar a una situación de refractariedad.

- Siempre que exista un ensayo clínico se le debe ofrecer al paciente.
- Es esencial un tratamiento de soporte adecuado.
- A la hora de decidir sobre la opción de tratamiento para MM en recaída hay que considerar distintos aspectos que se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 17. Factores relacionados con la toma de decisiones de tratamiento en Mieloma en recaída	
Relativos al paciente	Edad ECOG Calidad de vida Comorbilidades Movilidad Reserva medular hematopoyética Toxicidades previas (sobre todo, neuropatía periférica, ETEV).
Relativos a la enfermedad y/o tratamiento	Citogenética Presencia de enfermedad extramedular Agentes utilizados en la 1ª línea Eficacia del tratamiento de 1ª línea: <ul style="list-style-type: none"> -Calidad de la respuesta obtenida -Duración respuesta

11.1 Tratamientos de rescate basados en IMiD

- El orden de aparición de los fármacos es alfabético.
- **Lenalidomida:**
 - El uso de lenalidomida con dexametasona (Rd) está indicado hasta progresión/recaída o intolerancia.

- Es el fármaco de elección en caso de neuropatía.
- **Esquemas con combinaciones triples basadas en lenalidomida-dexametasona (Rd):**
 - Todos estos tripletes están autorizados en combinación con Rd en pacientes con MMRR que hayan recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.
 - Carfilzomib + Rd (KRd).
 - Daratumumab + Rd (DRd). En España financiado en pacientes en segunda o posterior recaída.
 - Elotuzumab + Rd (Elo-Rd). No reembolsado.
 - Ixazomib + Rd (IxaRd). No reembolsado.
- **Pomalidomida:**
 - En combinación con dexametasona (Pd) en pacientes con MMRR que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo bortezomib y lenalidomida.
 - La combinación con ciclofosfamida (PoCyDex) mejora las tasas de respuesta sin un aumento sustancial de la toxicidad.

11.2 Tratamientos de rescate basados en IP

- El orden de aparición de los fármacos es alfabético.
- **Carfilzomib-dexametasona (Kd).**

- Para el tratamiento de pacientes que han recibido como mínimo un tratamiento previo.
- **Daratumumab-Velcade-dexametasona (DVd).**
 - Indicada y financiada para el tratamiento de pacientes que han recibido como mínimo un tratamiento previo.
- **Pomalidomida-Velcade-dexametasona (PomaVd).**
 - Indicación aprobada para el tratamiento de pacientes que han recibido como mínimo un tratamiento previo, incluyendo la lenalidomida. Pendiente de financiación.
- **Velcade-dexametasona (Vd).**
 - Indicación aprobada para el tratamiento de pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Actualmente en desuso por su baja actividad anti mieloma.

11.3 Basados en anticuerpo monoclonal

- El orden de aparición de los fármacos es alfabético.
- **Daratumumab (Anti-CD38):**
 - En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido

previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

- En combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd), o bortezomib y dexametasona (DVd), para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- La combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd) está aprobada para el tratamiento de pacientes con MMRR que han recibido de 1 a 3 líneas previas (pendiente de financiación).

- **Isatuximab (Anti-CD38):**

- Indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona (IsaPd), para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (pendiente de financiación).
- Indicado, en combinación con carfilzomib y dexametasona (IsaKd) para el tratamiento de los pacientes adultos con MMRR que hayan recibido de 1 a 3 líneas previas. Pendiente de financiación.

Tabla 18. Tratamiento de la PRIMERA RECAÍDA

Inducción con IMiD	Inducción con IP
<p>TRIPLE TERAPIA</p> <p>DKd[^] DVd IsaKd[^]</p>	<p>TRIPLE TERAPIA</p> <p>DKd[^] DRd[^] DVd</p>

PVd [^] DOBLE TERAPIA Kd Vd	IsaKd [^] EloRd [*] IxaRd [*] KRd DOBLE TERAPIA Kd Rd Vd
Refractario a IMID	Refractario a IP
DKd [^] DVd IsaKd [^] Kd PVd [^] Vd OTRAS OPCIONES DPd ^{&} KPd ^{&}	DRd [^] Rd OTRAS OPCIONES DKd [^] IsaKd [^]
<i>El orden de aparición de los fármacos es alfabético.</i> *No financiado. [^] Consultar la financiación. ^{&} No aprobado en ficha técnica.	

Tabla 19. Tratamiento de la $\geq 2^{\text{a}}$ RECAÍDA ($\geq 3^{\text{a}}$ línea)

Anti-CD38 previo	No Anti-CD38 previo
Belantamab mafodotin^ EPd& Kd KPd& KRd PoCyDex& PomaDex	DARA monoterapia DRd DVd IPd^ Kd KRd PoCyDex& PomaDex
<i>El orden de aparición de los fármacos es alfabético.</i>	
^Consultar la financiación. &No aprobado en ficha técnica.	

11.4 Triple refractarios (IP, IMiD y anticuerpo monoclonal)

- **Belantamb mafodotina:**

- Es un anticuerpo conjugado que contiene belantamab, un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado IgG1k específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA) producido utilizando tecnología de recombinación genética en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino) conjugado con maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF).
- Está indicado en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un IP, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia.
- Está disponible un programa de uso compasivo mientras que se consigue la financiación por parte del ministerio.
- Un oftalmólogo debe realizar a los pacientes un examen oftalmológico (incluida la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura) al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado.

- Los médicos deben recomendar a los pacientes la administración de lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día desde el primer día de perfusión y continuar hasta completar el tratamiento, ya que esto puede reducir los síntomas corneales. Para pacientes con síntomas de ojo seco, se pueden considerar tratamientos adicionales según las recomendaciones de su oftalmólogo.
 - La dosis recomendada es 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda que se continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- **Selinexor- Dexametasona:**
 - Selinexor es un inhibidor de la exportación nuclear de ciertas proteínas supresoras de tumores y reguladores del crecimiento de tumores al bloquear la exportación 1 (XPO1).
 - En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria a al menos dos inhibidores de proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

11.5 Otras consideraciones

- Se puede plantear un segundo TASP como terapia de rescate en la siguiente circunstancia:
 - En pacientes con recaída tardía (>24-36 meses).
 - En pacientes que hayan llevado mantenimiento >36 meses.
- Asimismo, la modalidad de trasplante alogénico con un régimen de intensidad reducida se debe considerar en pacientes con una duración de la respuesta <12 meses, que se encuentren en RC o MBRP y que hayan llevado no más de dos líneas previas.

12. Seguimiento de las gammopatías monoclonales

12.1 GMSI

- El riesgo de progresión de una GMSI a MM se puede establecer según dos sistemas de estadiaje:
 - Grupo PETHEMA:
 - Células plasmáticas patológicas $\geq 95\%$ por CMF
 - Patrón “evolving” de GMSI
 - Clínica Mayo:
 - CM $\geq 1,5$ g/dl
 - Subtipo no-IgG
 - Ratio de CLLs alterado

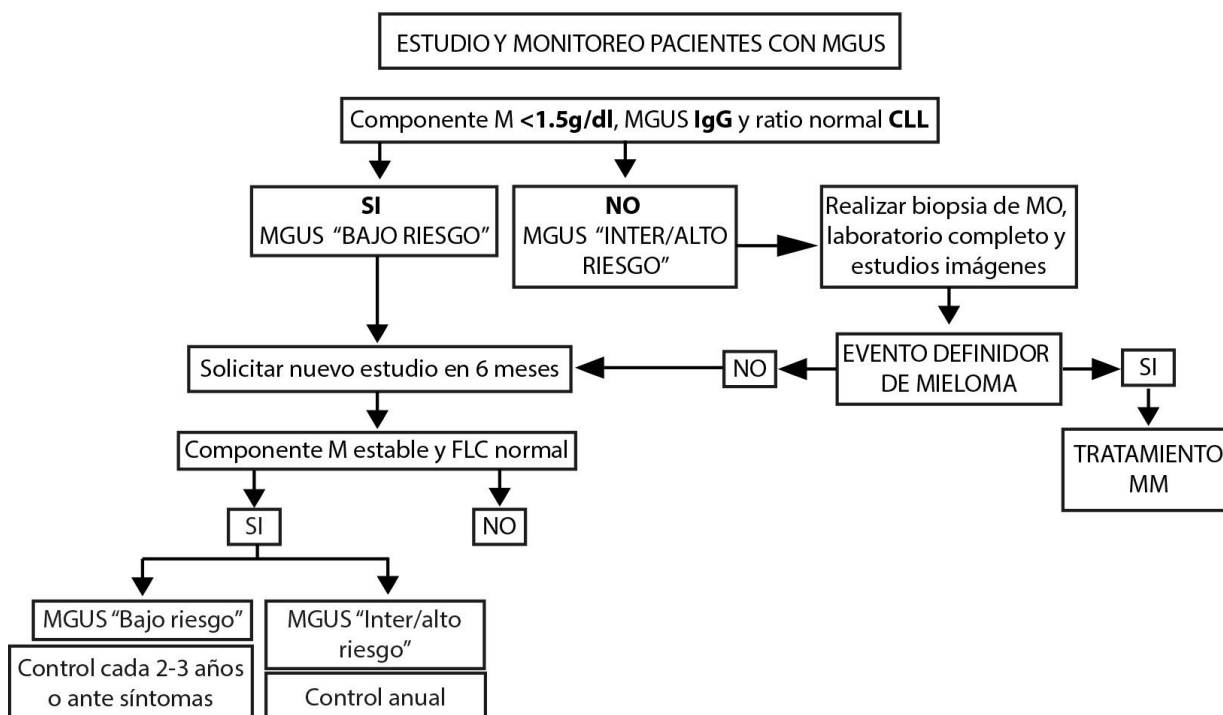
Tabla 20. Modelos predictivos de riesgo de progresión de GMSI

	MAYO		PETHEMA	
	% riesgo progresión a los 20 años	% del total	% riesgo progresión a los 20 años	% del total
0	5	39	2	49
1	21	37	16	45
2	37	20	72	6
3	58	5	-	-

- En todos los casos es obligada la evaluación clínica y analítica a los 3 y 6 meses del diagnóstico para confirmar la estabilidad del CM. Posteriormente, se realizarán controles anuales con evaluación clínica y los mismos parámetros, dependiendo

del grado de riesgo inicial (fundamentado en tipo y concentración del CM, porcentaje de células plasmáticas medulares y/o ratio de CLL).

- Bajo riesgo, cada 6 meses, y si estabilidad cada 1-2 años. No se deben repetir la RX ósea ni el estudio medular en las evaluaciones, salvo que exista clínica sugerente de afectación ósea y/o sospecha de progresión.
- No bajo riesgo: cada 6 meses y después pasar a controles anuales.
- Algunos autores propugnan que los casos de bajo riesgo con score Mayo con puntaje de 0 (tipo IgG y nivel sérico de CM <1,5 g/dL y ratio de CLL normal) podrían seguirse en la consulta de Atención Primaria.
- En los pacientes ancianos asintomáticos con tipo IgG y nivel sérico de CM < 1 o <1,5 g/dL, se puede obviar la realización de estudio medular y de las técnicas de imagen.



12.2 MM asintomático o quiescente:

- Los pacientes con MM quiescente deben ser monitorizados de forma indefinida hasta la progresión o fallecimiento por otra causa.
- La primera monitorización tras el diagnóstico deberá realizarse a los 2-3 meses.
- El riesgo de progresión de un MM quiescente a MM activo se puede establecer según dos sistemas de estadiaje
 - Grupo PETHEMA:
 - Células plasmáticas patológicas $\geq 95\%$ por CMF
 - Inmunoparesia (reducción del 25% respecto a su nivel basal de 1 o 2 IMG no involucradas)
 - Clínica Mayo modelo 20-2-20:
 - CP en MO $> 20\%$
 - CM > 2 g/dl
 - Ratio de CLLs involucrada y no involucrada > 20
- Según el riesgo de progresión a MM, la frecuencia pasará a ser:
 - Riesgo bajo: a los 3 y 6 meses y posteriormente pasar a controles anuales.
 - Riesgo intermedio: cada 4-6 meses durante el primer año, pudiendo posteriormente pasar a evaluación anual.
 - Alto riesgo: cada 3-4 meses para los pacientes de alto riesgo durante 5 años, a continuación, cada 6 meses. Este seguimiento permitiría la detección precoz en caso de progresión a MM activo y poder iniciar tratamiento.

Tabla 21. Modelos predictivos de riesgo de progresión de MM quiescente

	MAYO	
	Criterios	Mediana de progresión
Alto	Debe cumplir al menos 2 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración por CP en MO >20% • CM >2 g/d • Ratio de CLLs involucrada y no involucrada >20 	2,4 años
Intermedio	Uno de los 3 criterios	5,6 años
Bajo	Ningún criterio	9,1 años
	PETHEMA	
Alto	Debe cumplir al menos 2 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • ≥95% CP aberrantes por CMF • Inmunoparesia 	1,9 años
Intermedio	Uno de los 2 criterios	6 años
Bajo	Ningún criterio	NR

12.3 MM sintomático

- En cualquier fase de tratamiento activo (inducción, consolidación o mantenimiento): controles mensuales con evaluación clínica, hemograma, creatinina, calcio sérico, proteinograma, proteinuria 24 h con electroforesis urinaria y CLL en suero en casos seleccionados con MM oligo/no-secretor y MM de cadenas ligeras.
- Si hay desaparición del componente M en suero y orina es obligatorio realizar la IF sérica y/o urinaria.

- Si la IF es negativa: CLL en suero y estudio medular con EMR por citometría de flujo.
- Radiología ósea solamente en presencia de nueva sintomatología
- Los pacientes sin tratamiento el mismo perfil, pero cada 2-3 meses. En los tratados con AZ valorar aclaramiento de creatinina para dosificación.

13. Esquemas de tratamiento para candidatos a trasplante

D-VTD	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 8, 15, 22 (C1 y C2) 1, 15 (C3 → C6)	C/28 D	4-6
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11	c/28 d	
	Talidomida ^s	100 mg/d	VO	1→28	c/28d	
	Dexametasona [#]	40 mg/d Y 20MG/D	VO	1,2, 8-9,15-16,22-23 (C1 y C2) 1,2, 8-9,15-16 (C3 y C4) 1,2, 8-9,15-16 (C5 y C6)	c/28 d	

#La Dexametasona se administrará con las siguientes dosis según los ciclos:
320mg los 2 primeros ciclos
160mg los 2 siguientes ciclos
100mg durante consolidación

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.
- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA: Moreau, Cassiopeia.Lancet.June2019
Rosiñol L, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012 Aug 3;120(8):1589-96. **contains verified protocol** [PubMed](#)

VTD	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11	c/28 d	4-6
	Talidomida ^s	50→100→200 mg/d	VO	1-14→15-28→29 y siguientes	Continua	
	Dexametasona [#]	40 mg/d	VO	1-4, 9-12	c/28 d	

VRD	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11	c/28 d	4-6
	Lenalidomida [§]	25 mg/d	VO	1-21		
	Dexametasona [#]	40 mg/d	VO	1-4, 9-12		

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
VCD	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11	c/21 d	4-6
	Ciclofosfamida*	500 mg/m ²	IV/VO	1, 8, (+15)		
	Dexametasona#	40 mg/d	VO	1, 8, 15		

*Pautas alternativas de Ciclofosfamida 300 mg/m² los días 1 y 8. Ciclofosfamida 300 mg/m² VO los días 1, 8, 15, 22 en ciclos de 28 días durante 4 ciclos asociados a Dexametasona 40 mg los días 1-4, 9-12 y 17-20⁸.

#La Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg/día. Como pauta alternativa se puede administrar Dexametasona 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA: Kumar S, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4375-82. Epub 2012 Mar 15. [link to original article](#) contains verified protocol [PubMed](#). ⁸ Reeder, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for NDMM: high response rates in phase II clinical trial. *Leukemia* 2009 Jul;23(7):1337-41.

14. Esquemas de tratamiento para NO candidatos a trasplante

[illegible]

[illegible]

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
VMP → Rd (Secuencial)	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	c/42 d	1 (1 ciclo)
	Melfalan [#]	9 mg/m ²	VO	1-4		
	Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-4		
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 8, 15, 22	c/35 d	2-9 (8 ciclos)
	Melfalan [#]	9 mg/m ²	VO	1-4		
	Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-4		
	Lenalidomida ^{\$}	25 mg/d	VO	1-21	c/28 d	9
	Dexametasona [#]	40 mg/d	VO	1, 8, 15, 22		

#El melfalan se administra en ayunas.
\$Período de descanso de 7 días (días 22-28).
#La Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg/día.

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.
- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3). En los ciclos Rd.
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA:

Mateos MV, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. Blood. 2016 Jan 28;127(4):420-5. Epub 2015 Oct 23. [link to original article contains verified protocol PubMed](#)

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
DARA-VMP	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 8, 15, 22, 29, 36	c/42 d	1 (1 ciclo)
	Melfalan [#]	9 mg/m ²	VO	1-4		
	Prednisona	60 mg/m ²	VO	2-4		
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32		
	Dexametasona*	20 mg	IV	8, 15, 22, 29, 36		
	Metilprednisolona	20 mg	VO	9, 16, 23, 30, 37		
DARA-VMP	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 22	c/42 d	2-9 (8 ciclos)
	Melfalan [#]	9 mg/m ²	VO	1-4		
	Prednisona	60 mg/m ²	VO	2-4		
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 8, 22, 29		
	Dexametasonav	20 mg	IV	1, 22		
	Metilprednisolona	20 mg	VO	23		
Daratumumab	Daratumumab	1800 mg	SC	1 (mensual)	c/28 d	+10 Hasta progresión
	Dexametasona*	20 mg	IV	1		
	Metilprednisolona	20 mg	VO	22		

[#]El melfalan se administra en ayunas. *La Dexametasona se administrará por la mañana, en los días de perfusión de DARA, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. Para pacientes >75 años administrar 20 mg/semana.

PROFILAXIS:

-Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas y mantenerla hasta 3 meses después de la suspensión de daratumumab.

-Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.

-Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

PREMEDICACIÓN (1-3 horas antes de la administración de daratumumab): Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia): Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).-Paracetamol 1 gramo/VO - Difenhidramina 25-50 mg/VO o IV -Montelukast 10 mg/VO.

POSMEDICACIÓN: Consultar con *.

REFERENCIA:

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518-528.

doi:10.1056/NEJMoa1714678

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231133/>

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Rd	Lenalidomida\$	25 mg/d 10 mg/d (CrCl 30-50 mL/min) 15 mg/48 h (CrCl <30 mL/min) 5 mg/d (diálisis)	VO	1-21	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona#	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	VO	1, 8, 15, 22		

\$Período de descanso de 7 días (días 22-28). Se recomienda su toma por la noche porque puede producir somnolencia.

#La Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg/día.

PROFILAXIS:

- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA:

Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17. [link to original article](#) [link to supplemental appendix](#) **contains verified protocol** [PubMed](#)

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Ciclos
Dara-Rd	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 8, 15, 22	c/7 d (semanal)	1-2 (8 dosis)
				1,15	c/15 d (quincenal)	3-6 (8 dosis)
				1	c/28 d (mensual)	7 y siguientes hasta progresión
	Lenalidomida ^{\$}	25 mg/d	VO	1-21	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona [#]	40 mg/d	VO	1, 8, 15, 22	c/28 d	

*Infusión IV. \$Período de descanso de 7 días (días 22-28). #La Dexametasona se administrará por la mañana, en los días de perfusión de DARA, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. Para pacientes >75 años administrar 20 mg/semana. Día que coincida con Daratumumab administrar dosis de Dexametasona dividida en 2 días (Dexametasona 20 mg el día 1 y Dexametasona 20 mg el día 2).

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas y mantenerla hasta 3 meses después de la suspensión de daratumumab.
- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

PREMEDICACIÓN (1-3 horas antes de la administración de daratumumab): Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia): Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).-Paracetamol 1 gramo/VO -Difenhidramina 25-50 mg/VO o IV -Montelukast 10 mg/VO.

POSMEDICACIÓN: Consultar con #.

REFERENCIAS: Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115. doi:10.1056/NEJMoa1817249 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141632/>

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
VRd-lite Inducción	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 8, 15, 22	c/35 d	9
	Lenalidomida [§]	15 mg/d	VO	1-21		
	Dexametasona [#]	20 mg/d	VO	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (≤75 años) 1, 8, 15, 22 (>75 años)		
VRd-lite consolidación	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 15	c/28 d	10-15
	Lenalidomida [§]	15 mg/d	VO	1-21		

[§]Período de descanso de 7 días (días 15-21). A partir del C8, Rd de mantenimiento.
[#]La Dexametasona se administrará por la mañana

PROFILAXIS:
 -Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.
 -Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
 -Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
 -Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides ≥ 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA:
 O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;182(2):222-230. doi:10.1111/bjh.15261
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740809/>

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
MP	Melfalan#	0,25 mg/kg o 9 mg/m ²	VO	1-4	c/28 - 42 d	12
	Prednisona	60 mg/m ²	VO/IV	1-4		
<p>#El melfalan se administra en ayunas.</p> <p>PROFILAXIS:</p> <p>-Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.</p>						
<p>REFERENCIA: Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. J Clin Oncol. 1998 Dec;16(12):3832-42. link to original article contains protocol PubMed</p>						

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
BP	Bendamustina	150 mg/m ²	IV	1-2	c/28 - 42 d	6
	Prednisona	60 mg/m ²	VO/IV	1-4		
PROFILAXIS: -Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día. -Para pacientes con antecedente de neuropatía. Los pacientes que reciban transfusiones serán con hemoderivados irradiados						
REFERENCIA: Pönisch W, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2006 Apr;132(4):205-12. Epub 2006 Jan 10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3862/						

15. Esquemas de tratamiento para mieloma múltiple en recaída

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Rd	Lenalidomida§	25 mg/d 10 mg/d (CrCl 30-50 mL/min) 15 mg/48 h (CrCl <30 mL/min) 5 mg/d (diálisis)	VO	1-21	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona#	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	VO	1, 8, 15, 22		

§Período de descanso de 7 días (días 22-28). Se recomienda su toma por la noche porque puede producir somnolencia.

#La Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg/día.

PROFILAXIS:

- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA: Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123–32.

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Ciclos
DKd	Daratumumab	8 mg/Kg (Días 1 y 8 del C1) 16 mg/Kg (resto de días del C1 y siguientes)	IV	1, 8, 15, 22	c/7 d (semanal)	1-2 (8 dosis)
				1,15	c/15 d (quincenal)	3-6 (8 dosis)
				1	c/28 d (mensual)	7 y siguientes hasta progresión
	Carfilzomib	20 mg/m ² (C1) 56 mg/m ² (siguientes dosis)	IV	20 mg/m ² (C1: 1, 2) 56 mg/m ² (C1: 8, 9, 15, 16) 56 mg/m ² (C2: 1, 2, 8, 9, 15, 16)	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona [#]	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	VO	1, 8, 15, 22	c/28 d	

*Infusión IV. [§]Período de descanso de 7 días (días 22-28). [#]La Dexametasona se administrará por la mañana, en los días de perfusión de DARA, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. Para pacientes >75 años administrar 20 mg/semana.

PROFILAXIS:

-Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas y mantenerla hasta 3 meses después de la suspensión de daratumumab.

-Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.

-Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

PREMEDICACIÓN (1-3 horas antes de la administración de daratumumab): Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia): Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).-Paracetamol 1 gramo/VO -Difenhidramina 25-50 mg/VO o IV -Montelukast 10 mg/VO.

POSMEDICACIÓN: Consultar con #.

REFERENCIAS: Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani SZ. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):186-197. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466. PMID: 32682484.

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Ciclos
DRd	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 8, 15, 22	c/7 d (semanal)	1-2 (8 dosis)
				1,15	c/15 d (quincenal)	3-6 (8 dosis)
				1	c/28 d (mensual)	7 y siguientes hasta progresión
	Lenalidomida\$	25 mg/d	VO	1-21	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona#	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	VO	1, 8, 15, 22	c/28 d	

*Infusión IV. \$Período de descanso de 7 días (días 22-28). #La Dexametasona se administrará por la mañana, en los días de perfusión de DARA, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. Para pacientes >75 años administrar 20 mg/semana.

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas y mantenerla hasta 3 meses después de la suspensión de daratumumab.
- Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3).
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides ≥ 160 mg de Dexametasona al mes.

PREMEDICACIÓN (1-3 horas antes de la administración de daratumumab): Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia): Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).-Paracetamol 1 gramo/VO -Difenhidramina 25-50 mg/VO o IV -Montelukast 10 mg/VO.

POSMEDICACIÓN: Consultar con #.

REFERENCIAS: Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331. [link to original article](#) [link to original protocol](#) **contains verified protocol** [PubMed](#)

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Kd	Carfilzomib*	20 mg/m ²	IV	1, 2 del C1	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia.
		56 mg/m ²	IV	8, 9,15,16 del C1 y siguientes		
	Dexametasona#	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	VO	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23		

*Infusión IV.

#La Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg/día, los días que coincida con la infusión de carfilzomib se tomará antes de la misma.

PROFILAXIS:

- Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.
- Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.
- Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIA: Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327-1337. Epub 2017 Aug 23. [link to original article PubMed](#)

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Pd	Pomalidomida	4 mg/d	PO	1-21	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona	<75 años: 40 mg/d ≥75 años: 20 mg/d	PO	1,8,15,22		
<p>PROFILAXIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3). -Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día. -Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes. 						
<p>REFERENCIA: San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-66. Epub 2013 Sep 3. link to original article contains verified protocol PubMed</p>						

Daratumumab Monoterapia	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
	Daratumumab	1800 mg	SC	1, 8, 15, 22	c/7 d	1-2 (8 dosis)
				1,15	c/15d	3-6 (8 dosis)
				1	c/28 d	7 y siguientes hasta progresión

PREMEDICACIÓN (1-3 hora antes de la administración de daratumumab):
 -Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia): Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa). -Paracetamol 1 gramo/VO -Difenhidramina 25-50 mg/VO o IV -Montelukast 10 mg/VO

POSMEDICACIÓN: -Metilprednisolona 20 mg/VO el primer y segundo días después de la infusión de daratumumab

PROFILAXIS: -Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas y mantenerla hasta 3 meses después de la suspensión de daratumumab.

REFERENCIAS: Pooled update: Usmani SZ, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7;128(1):37-44. Epub 2016 May 23. [link to original article](#) [link to PMC article](#) [PubMed](#)

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Ciclos
EloRd	Elotuzumab	10 mg/Kg	IV	1, 8, 15, 22 (C1 y C2)	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
				1,15 (C3 y siguientes)		
	Lenalidomida ^{\$}	25 mg/d	VO	1-21		
	Dexametasona [#]	28 + 8 mg (días de ELO), resto de días 40 mg	VO	1, 8, 15, 22		
<p>PROFILAXIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enoxaparina 40 mg/SC/día o AAS 100 (1 comprimido/VO/día) o Warfarina/Acenocumarol (INR objetivo: 2-3). -Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día. -Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas. -Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes. 						
<p>REFERENCIAS: Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Dimopoulos MA. Blood Cancer J. 10, 91 (2020). https://doi.org/10.1038/s41408-020-00357-4</p>						

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Ciclos
IKd	Isatuximab	10 mg/Kg	IV	1, 8, 15, 22 (C1)	c/7 d (semanal)	C1
				1,15	c/15 d (quincenal)	C2 y siguientes hasta progresión
	Carfilzomib	20 mg/m ² 56 mg/m ²	IV	20 mg/m ² (C1: 1, 2) 56 mg/m ² (C1: 8, 9, 15, 16) 56 mg/m ² (C2: 1, 2, 8, 9, 15, 16)	c/28 d	Hasta progresión/intolerancia
	Dexametasona	20 mg/d	VO	1, 2, 8, 9, 15, 16	c/28 d	

PROFILAXIS:

-Se debe administrar premedicación antes de la perfusión de isatuximab con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la perfusión: • Dexametasona 40 mg oral o intravenosa (o 20 mg oral o intravenosa para pacientes ≥75 años). • Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral (o equivalente). • Antagonistas H2 (ranitidina 50 mg intravenosa o equivalente [por ejemplo, cimetidina]), o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol). • Difenhidramina 25 mg a 50 mg intravenosa u oral (o equivalente [por ejemplo, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). La vía intravenosa es la preferida para al menos las 4 primeras perfusiones.

Los agentes de premedicación recomendados se deben administrar 15-60 minutos antes de comenzar la perfusión de isatuximab. Los pacientes que no experimentan una reacción a la perfusión en sus primeras 4 administraciones de isatuximab pueden reconsiderar la necesidad de continuar la premedicación posterior.

-Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas.

-Recomendada la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* cuando se administra dosis de corticoides ≥ 160 mg de Dexametasona al mes.

REFERENCIAS: Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Moreau P. Future Oncol. 2020 Jan;16(2):4347-4358. doi: 10.2217/fon-2019-0431. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833394.

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Belantamab mafodotina	Belantamab	2,5 mg/Kg	IV	1	c/21 d	hasta progresión o toxicidad inaceptable
Examen oftalmológico (incluida la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura) al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado. Antes de la perfusión, debe aplicarse gotas lubricantes y humectantes para los ojos (lágrimas artificiales sin conservantes). Debe continuar usando las gotas para los ojos al menos 4 veces al día mientras está recibiendo tratamiento						
REFERENCIAS: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875817/						

Modificaciones de dosis de belantamab por otras reacciones adversas:

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis recomendada
Trombocitopenia	Grado 2-3 Recuento de plaquetas entre 25.000 y 75.000/uL	Considerar suspender o reducir dosis a 1,9 mg/Kg
	Grado 4: Recuento de plaquetas menor de 25.000/uL	Suspender hasta que el recuento de plaquetas supere a grado 3 o mejor. Considerar reanudación con una dosis reducida de 1,9 mg/Kg.
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 2 (moderado)	Interrumpir la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. Una vez que los síntomas se resuelvan, reanudar la perfusión a una velocidad menor, reducida al menos un 50%
	Grado 3 o 4 (grave)	Interrumpir la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. Una vez que se resuelven los síntomas, reanudar la perfusión a una velocidad menor, reducida al menos un 50%. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal durante la perfusión, suspender permanentemente la perfusión e instaurar el tratamiento de emergencia adecuado.

Modificaciones de dosis de belantamab por reacciones adversas corneales:

Categoría	Resultados del examen ocular	Modificación de dosis recomendada
Leve	Hallazgo(s) del examen corneal Queratopatía superficial leve ^b Cambios en la MAVCC Disminución de menos de 1 línea desde la línea base en la Agudeza Visual de Snellen	Continuar el tratamiento con la dosis actual.
Moderada	Hallazgo(s) del examen corneal Queratopatía superficial moderada ^c Cambios en la MAVC Disminución de 2 o 3 líneas desde la línea base (Agudeza Visual de Snellen no peor de 20/200)	Suspenda el tratamiento hasta una mejoría a gravedad leve o mejora en los hallazgos del examen y de la MAVC. Considere continuar el tratamiento con una dosis reducida de 1,9 mg/kg
Grave	Hallazgo(s) del examen corneal Queratopatía superficial grave ^d Defectos en el epitelio corneal ^e Cambios en la MAVC	Suspender hasta una mejoría a gravedad leve o mejor en los hallazgos del examen y de la MAVC. Considerar la interrupción del tratamiento cuando los síntomas empeoran y no responden a un adecuado manejo de los mismos. ^a La gravedad se define por el ojo más gravemente afectado, ya que ambos ojos pueden no verse
<p>a La gravedad se define por el ojo más gravemente afectado, ya que ambos ojos pueden no verse afectados en el mismo grado.</p> <p>b Queratopatía superficial leve (empeoramiento documentado desde el inicio), con o sin síntomas.</p> <p>c Queratopatía superficial moderada con o sin depósitos parecidos a microquistes parcheados, turbidez subepitelial (periférica) o una nueva opacidad del estroma periférico.</p> <p>d Queratopatía superficial grave con o sin depósitos similares a microquistes difusos involucrando la córnea central, turbidez subepitelial (central) o una nueva opacidad del estroma central.</p> <p>e Un defecto corneal puede provocar úlceras corneales. Debe tratarse enseguida y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo.</p>		

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Selinexor-Vd	Selinexor	100 mg	VO	1, 8, 15, 22, 29	c/35 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	1, 8, 15, 22		
	Dexametasona	20 mg/d	VO	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30		
<p>PROFILAXIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día. -Recomendada la profilaxis de <i>Pneumocystis jirovecii</i> cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes. -Aciclovir 400 mg/VO/12 horas o Valaciclovir 500 mg/VO/12 horas. 						
<p>REFERENCIA: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Grosicki S. Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3. PMID: 33189178.</p> <p>https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3</p>						

	Fármaco	Dosis	Vía	Días	Ciclos	Nº ciclos
Selinexor-d	Selinexor	80 mg	VO	1, 3	c/28 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Dexametasona	20 mg/d	VO	1, 3		
<p>PROFILAXIS:</p> <p>-Omeprazol 20 mg/VO/día o Ranitidina 300 mg/VO/día.</p> <p>-Recomendada la profilaxis de Pneumocystis jirovecii cuando se administra dosis de corticoides \geq 160 mg de Dexametasona al mes.</p>						
<p>REFERENCIA: Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. Chari A. N Engl J Med. 2019 Aug 22;381(8):727-738. doi: 10.1056/NEJMoa1903455. PMID: 31433920.</p>						

16. Ajuste de dosis de Lenalidomida-Dexametasona

- En indicación para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. Ciclos cada 28 días hasta nueva progresión de enfermedad. Actualmente este esquema es el que ha conseguido el tiempo libre de tratamiento más prolongado, y resulta especialmente útil cuando se utiliza en pacientes en primera recaída (segunda línea). Debe recordarse, además, que la duración del tratamiento es indefinida, debiendo mantenerse hasta la pérdida de la respuesta o la aparición de toxicidad. Recordar la obligatoriedad de profilaxis frente a la ETEV y la necesidad de realizar el programa de control de riesgos para la detección precoz de embarazos durante el tratamiento con lenalidomida.
- Es necesario ajustar la dosis de lenalidomida al inicio de cada ciclo si se producen cambios en el aclaramiento de la creatinina y/o valores hematológicos.
- La profilaxis antitrombótica es necesaria.
- En la siguiente tabla se presentan las recomendaciones para la identificación de la dosis óptima inicial de lenalidomida cuando se emplea en combinación con Dexametasona teniendo en cuenta la función renal y los valores hematológicos.

Función Renal	Normal (CrCl \geq 50 mL/min)	Moderada 30 mL/min \leq CrCl < 50 mL/min)	Severa CrCl < 30 mL/min	Terminal (diálisis) CrCl < 15 mL/min
Neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y Plaquetas $>50 \times 10^9/L$	25 mg cada 24 horas	10 mg cada 24 horas	15 mg cada 48 horas	5 mg cada 24 horas
Neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ y Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	15 mg cada 24 horas	15 mg cada 48 horas	5 mg cada 24 horas	5 mg cada 48 horas
Soporte con G-CSF/transfusiones de plaquetas. Controles frecuentes.				

- Ajuste de dosis para los pacientes con toxicidad cutánea.
 - Tratamiento con antihistamínicos y esteroides tópicos si es de grado 1 ó 2, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento con lenalidomida.
 - Tratamiento con antihistamínicos y prednisona a bajas dosis, 10-15 mg durante 5-7 días si es de grado 3, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento con lenalidomida.
 - Suspender temporalmente el tratamiento con lenalidomida si el rash, en cualquier grado, es pruriginoso y afecta a la capacidad para realizar las actividades diarias, reiniciando el tratamiento cuando se controle la sintomatología, aplicando un nivel de reducción de dosis.
 - Suspender definitivamente el tratamiento con lenalidomida si aparece rash difuso, descamativo, exfoliativo o bulloso, o en el caso de desarrollo de un síndrome de Steven-Johnson.

- Si el paciente hubiera desarrollado previamente un rash extenso (grado 4) durante el tratamiento previo con talidomida, se puede administrar lenalidomida, con especial precaución del desarrollo de nuevo de toxicidad cutánea.

GRADO	1	2	3	4
Rash cutáneo	Máculas/Pápulas en <10% de la superficie corporal con/sin síntomas	Máculas/Pápulas en 10-30% de la superficie corporal con/sin síntomas	Máculas/Pápulas en >30% de la superficie corporal con/sin síntomas	-

- Monitorización:
 - Para pacientes que presentan neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50 \times 10^9/L$ al inicio del tratamiento, con función renal normal:
 - Hemograma en el día 1 y 15 durante los primeros 3-4 ciclos. Posteriormente, en el día 1 de cada ciclo.
 - En los días intermedios del ciclo se requieren neutrófilos de al menos $0,5 \times 10^9/L$, para poder administrar el tratamiento. Cuando la cifra es inferior, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida, y realizar recuentos semanales. Cuando se alcancen $0,5 \times 10^9/L$ se reinicia el tratamiento, aplicando un nivel reducción de dosis (inicio de G-CSF sin reducción de dosis si la neutropenia es la única toxicidad o disminución de la dosis según los niveles de reducción si la neutropenia no es la única toxicidad).
 - En los días intermedios del ciclo se requieren recuentos plaquetarios de al menos $30 \times 10^9/L$, para poder administrar el tratamiento. Cuando la cifra es inferior, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida, y realizar recuentos semanales. Cuando se alcancen $30 \times 10^9/L$ se reinicia, aplicando un nivel reducción de dosis.
 - Para pacientes que presentaban neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$ al inicio del tratamiento con aclaramiento de creatinina normal o reducido, o neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $>50 \times 10^9/L$, pero con función renal alterada:
 - La realización de hemograma debe ser semanal para control de los valores de neutrófilos y plaquetas, así como bioquímica para evaluar la función renal hasta que se observe estabilización de la dosis de lenalidomida a administrar.
 - No es necesario tener en cuenta estos valores para los días intermedios del ciclo, sino iniciar con las dosis reducidas indicadas anteriormente y reevaluar al inicio de cada nuevo ciclo, siendo muy importante el soporte con G-CSF así como soporte transfusional con plaquetas si el paciente lo requiriera y a criterio del médico responsable.

17. Ajuste de dosis de Pomalidomida

Toxicidad hematológica		Toxicidad No hematológica	
Neutrófilos <0,5x10 ⁹ /L o Neutropenia Febril (fiebre ≥38,5°C y neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L)	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo. Cuando neutrófilos vuelve a ≥1 x 10 ⁹ /L. Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día.	Rash grado 3	Interrumpir pomalidomida, si rash pasa a grado ≤1, disminuir un nivel la dosis en el próximo ciclos. Rash grado 4 interrumpir pomalidomida
Con cada disminución posterior de neutrófilos a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo. Cuando neutrófilos vuelve a ≥1 x 10 ⁹ /L. Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa	Neuropatía periférica sensitiva grado 3	interrumpir pomalidomida, si neuropatía pasa a grado ≤1, disminuir un nivel la dosis en el próximo ciclos
Recuento de plaquetas <25 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo. Recuento de plaquetas vuelve a ≥50 x 10 ⁹ /l y Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día.	Estreñimiento grado 3	interrumpir pomalidomda, iniciar dieta rica en fibra, si pasa a grado ≤2 disminuir un nivel la dosis del próximo ciclo
Con cada disminución posterior de plaquetas a <25 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Recuento de plaquetas vuelve a ≥50 x 10 ⁹ /l y Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa.	Otros efectos adversos ≥3	interrumpir la dosis de pomalidomida, si el evento pasa a ≤2 grado, disminuir un nivel la dosis en el próximo ciclo

18. Escala GAH

Situación funcional									
Número de fármacos <small>(en uso actual; deben tomarse de forma continua al menos 2 semanas; laxantes y analgésicos sólo si toma más de 3 veces por semana)</small>									
Velocidad de la marcha Velocidad para recorrer 4 metros a paso normal <small>(ver instrucciones abajo)</small>								m/seg	
Estado de ánimo ¿En la última semana se sintió deprimido? <small>(Seleccionar sólo una)</small>									
		Nunca, muy raramente u ocasionalmente (no mas de dos días)				Bastante a menudo, frecuentemente o todo el tiempo (3 a 7 días)			
Actividades de la vida diaria (AVD) Necesita ayuda de otros para su vida cotidiana <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Dispone de cuidador <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No									
Tiene alguna dificultad para... <small>(S/N)</small>									
Comprar objetos personales (p. ej. objetos de aseo o medicinas)		Manejar dinero (p.ej. llevar cuentas o pagar deudas)		Caminar <small>El uso de bastón o ayudas está permitido</small>		Realizar trabajo doméstico ligero (p. ej. fregar, levantarse, o limpieza ligera de la casa)		Bañarse o ducharse	
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Estado de Salud Subjetivo En general, comparando con otras personas de su edad, diría de su salud que es... <small>(seleccionar sólo una)</small>									
		Excelente		Muy buena		Buena		Regular	
								Mala	
Nutrición <small>(ver instrucciones)</small>									
Peso (kg)		Talla (m), con dos decimales			IMC				
¿Ha perdido algo de peso en los últimos 3 meses?		¿Ha comido menos de lo habitual en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, o dificultad para masticar o tragar?				¿Ha tenido estrés psicológico o alguna enfermedad aguda en los últimos 3 meses?			
Más de 3 kg									
No lo sabe		Mucho menos				Sí			
Entre 1 y 3 kg		Algo menos							
No		No				No			
Estado mental <small>Realizar las preguntas y recoger la respuesta sin ayuda de calendarios, diarios, documentos personales u otra ayuda a la memoria.</small> Correcto/incorrecto		Correcto	Incorrecto	1. ¿Cuál es la fecha de hoy?					
		Correcto	Incorrecto	2. ¿Cuál es el día de la semana?					
		Correcto	Incorrecto	3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?					
		Correcto	Incorrecto	4. ¿Cuál es su número de teléfono?					
		Correcto	Incorrecto	5. ¿Cuál es su edad?					
		Correcto	Incorrecto	6. ¿Cuándo nació?					
		Correcto	Incorrecto	7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?					
		Correcto	Incorrecto	8. ¿Y cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?					
		Correcto	Incorrecto	9. ¿Cuáles son los apellidos de su madre?					
Correcto	Incorrecto	10. Empezando en 20, reste de tres en tres hasta llegar al final.							
Comorbilidad y hábitos									
Las condiciones comórbidas deberán registrarse como presencia o ausencia de enfermedad. El IMC se categorizará en valores $\geq 25 < 26$, y el tabaquismo como Nunca fumador y ex-fumador/Fumador actual.		Diabetes mellitus		Ausencia		Presencia			
		Cáncer		Ausencia		Presencia			
		Enfermedad pulmonar		Ausencia		Presencia			
		Insuficiencia cardiaca		Ausencia		Presencia			
		Tabaquismo		Nunca fumador/Ex-fumador		Fumador actual			

19. Escala ECOG

Categoría	Puntuación
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Paciente fallecido.

20. Índice de comorbilidad de Charslon

Por favor, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca.	
<input type="checkbox"/> IAM	1
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad arterial periférica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	1
<input type="checkbox"/> Demencia	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad del tejido conectivo	1
<input type="checkbox"/> Úlcera gastroduodenal	1
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica leve	1
<input type="checkbox"/> Diabetes sin lesión órganos diana	1
<input type="checkbox"/> Hemiplejia	2
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica	2
<input type="checkbox"/> Diabetes con lesión órganos diana	2
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
<input type="checkbox"/> Leucemia	2
<input type="checkbox"/> Linfoma	2
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica moderada/severa	3
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
<input type="checkbox"/> SIDA	6
Total _____	

Puntos:

0-1: ausencia de comorbilidad

2: comorbilidad baja

>3: comorbilidad alta

21. Algoritmo de fragilidad con ECOG

Categoría	Puntuación
≤75 años	0
76-80 años	1
>80 años	2
Charlson ≤1	0
Charlson >1	1
ECOG=0	0
ECOG=1	1
ECOG ≥2	2
Puntos= 0 o 1 → NO FRÁGIL Puntos ≥2 → FRÁGIL	

22. Recomendaciones de ajustes de dosis para el tratamiento de pacientes ancianos y frágiles

Factores a considerar en el tratamiento de pacientes ancianos
Disminución de su capacidad funcional <ul style="list-style-type: none">• performance status• actividades de vida diaria (escala GAH)• función cognitiva
Comorbilidad (renal, pulmonar, hepática, cardíaca, insuficiencia de medula ósea, polineuropatía)
Discapacidad
Fragilidad (debilidad, pérdida de peso, baja actividad física, lenta velocidad de la marcha)
Incremento en la prevalencia de factores pronósticos desfavorables (β 2-microglobulina > 5,5 g/L, albumina < 3,5 g/dL, Hb < 10 g/dL, ISS III)
Polimedicación
Disminución de su capacidad de tolerar toxicidad

Adaptado de Palumbo 2011			
Fármaco	Nivel de dosis 0	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
Bortezomib	1.3 mg/m ² 2 x semana d 1,4,8,11 / 3 semanas	1.3 mg/m ² 1 x semana d 1,8,15,22 / 5 semanas	1.0 mg/m ² 1 x semana d 1,8,15,22 / 5 semanas
Talidomida	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomida	25 mg/d d 1-21 / 4 semanas	15 mg/d d 1-21 / 4 semanas	10 mg/d d 1-21 / 4 semanas
Dexametasona	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 semanas	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 semanas	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 semanas
Melfalan	0,25 mg/kg d 1-4 / 4-6 semanas	0.18 mg/kg d 1-4 / 4-6 semanas	0,13 mg/kg d 1-4 / 4-6 semanas
Prednisona	50 mg qod	25 mg qod	12.5 mg qod
Ciclofosfamida	100 mg/d d 1-21 / 4 semanas	50 mg/d d 1-21 / 4 semanas	50 mg qod d 1-21 / 4 semanas
qod: días alternos			

23. Ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Adaptado de:

[J Clin Oncol](#). 2016 May 1;34(13):1544-57. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment.

[Dimopoulos MA](#)¹, [Sonneveld P](#)², [Leung N](#)², [Merlini G](#)², [Ludwig H](#)², [Kastritis E](#)², [Goldschmidt H](#)², [Joshua D](#)², [Orlowski RZ](#)², [Powles R](#)², [Vesole DH](#)², [Garderet L](#)², [Einsele H](#)², [Palumbo A](#)², [Cavo M](#)², [Richardson PG](#)², [Moreau P](#)², [San Miguel J](#)², [Rajkumar SV](#)², [Durie BG](#)², [Terpos E](#)².

CrCl (mL/min)	>60	30-59	15-29	<15	Díálisis
Dexametasona	20-40 mg	NA			
Melfalan	0,15 a 0,25 mg/kg	0,11 a 0,19 mg/kg		0,0175 a 0,125 mg/kg	
Alta dosis Melfalan	200 mg/m2	140 mg/m2			
Bortezomib	1,3 mg/m2	NA			
Talidomida	50-200 mg/d				
Lenalidomida	25 mg/d	10 mg/d, en ausencia de toxicidades se puede modificar a 15 mg/d	15 mg cada 48 horas que puede ser ajustado a 10 mg/d (en ausencia de toxicidades)	5 mg/d	
Carfilzomib	20 mg/m2	NA			
Doxorubicina	Según régimen				
Ciclofosfamida	Según régimen				
Pomalidomida	4 mg/d	NA			
Daratumumab	1800 mg	NA			
Ixazomib	4 mg	NA		3 mg	
Carfilzomib	27 mg/m2 o 56 mg/m2	NA			
NA: no ajustar					

Fármaco	Aclaramiento Renal	Toxicidad Renal	Diálisis
Dexametasona	Sí (no precisa ajuste)	Baja	Sí, seguro
Melfalan	Sí (ajuste dosis)	Baja	Sí (con ajuste)
Doxorubicina	No	Baja	Sí, seguro
Bortezomib	No	Baja	Sí, seguro
Carfilzomib	No	Baja	Sí, seguro
Ixazomib	Sí (ajuste dosis)	Baja	Sí (con ajuste)
Talidomida	No	Baja	Sí, seguro
Lenalidomida	Sí (ajuste dosis)	Moderada	Sí (con ajuste)
Pomalidomida	No	Baja	Sí (con ajuste)
Daratumumab	No	No	Sí, seguro
Ácido zoledrónico	Sí (ajuste dosis)	Sí	No
Pamidronato	Sí (ajuste dosis)	Sí	No
Denosumab	No	Baja	Sí (riesgo hipocalcemia)

24. Bibliografía

1. Ailawadhi S, Masood A, Sher T, et al. Treatment options for multiple myeloma patients with high-risk disease. *Med Oncol*. 2010 Apr 14. [Epub ahead of print]
2. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–3294.
3. Attal M, Olivier P, Cances Lauwers V, Marit G, Caillot D, Facon T, et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: Analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial. *Haematologica* 2011; 96: S23 (oral presentation at IMW 2011).
4. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630–4634.
5. Avet-Loiseau H, Magrangeas F, Moreau P, et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1893-7.
6. Barlogie B, Shaughnessy Jr JD. Genomics and Cure in Multiple Myeloma. Oral presentation at IMW 2011 during session on 'High-risk entities of myeloma: from biology to treatment'. *Haematologica* 2011;96(s1):S10.
7. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209-14.
8. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *NEJM* 2014;371:906-17;
9. Benevolo G, Larocca A, Gentile M, et al. The efficacy and safety of bortezomib and dexamethasone as a maintenance therapy in patients with advanced multiple myeloma who are responsive to salvage bortezomib-containing regimens. *Cancer*. 2011 May 1;117(9):1884-90.
10. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, et al. Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients With Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. *J Clin Oncol* 2020; <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00298>.
11. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-4753.
12. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood*. 2010a;116(14):2543-53
13. Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010b;11(11):1057-65.
14. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before, and consolidation therapy after double autologous stem-cell

transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet* 2010a; 376: 2075-2085.

15. Cavo M, Brinchen S, Terragna C, et al. Bortezomib-Based Induction Treatments Improve Outcomes of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with High-Risk Cytogenetic Abnormalities. *Blood* 2010b;116:Abstract 781.
16. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 111: 6063-6073.
17. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, Cibulskis K, Sougnez C, Schinzel AC, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011 Mar 24;471(7339):467-72.
18. Corthals SL, Sun SM, Kuiper R, et al. MicroRNA signatures characterize multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2011 Jun 24. [Epub ahead of print]
19. Davies FE, Morgan GJ, Gregory WM, et al. Optimizing induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients unsuitable for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX trial. Oral presentation at IMW 2011.
20. Decaux O, Lodé L, Magrangeas F, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4798-805.
21. Dickens NJ, Walker BA, Leone PE, et al. Homozygous deletion mapping in myeloma samples identifies genes and an expression signature relevant to pathogenesis and outcome. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15;16(6):1856-64.
22. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147-52.
23. Dimopoulos MA, San-Miguel JF, Anderson KC. Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2011;86(1):1-15.
24. Durie BGM, Salmon SE. *Cancer* 1975;36: 842-85
25. Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM Xla Trial). *Blood* 2009; 114 (Abstract 131).
26. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–1218.
27. Fassas A, Shaughnessy J, Barlogie B. Cure of myeloma: hype or reality? *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(3):215-24.
28. Favis R, Sun Y, van de Velde H, et al. Genetic variation associated with bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(3):121-9.
29. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-1247.
30. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Bortezomib (VELCADE)-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to thalidomide-dexamethasone (TD) in patients with multiple myeloma (MM) progressing or relapsing after autologous transplantation. *Haematologica* 2011; 96 (s1): S72 (Abstract P-150); poster presentation at IMW 2011

31. Greipp P, San Miguel J, Durie B et al. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.
32. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib-dexamethasone is superior to vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase 3 trial. J Clin Oncol 2010;28:4621–4629.
33. Hrusovsky I, Emmerich B, von Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma - results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. Oncology. 2010;79(3-4):247-54.
34. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol 2009;27:3664–3670.
35. Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Semin Hematol. 2009 Apr;46(2):143-57.
36. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al. OPTIMUM Dose of Thalidomide for Relapsed Multiple Myeloma. Blood 2009;114:Abstract 959; oral presentation at ASH 2009.
37. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008;111(5):2516-20.
38. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. Mayo Clin Proc. 2009 Dec;84(12):1095-110.
39. Kumar SK, Uno H, Jacobus SJ, et al. Impact of gene expression profiling-based risk stratification in patients with myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. Blood 2011 Aug 22. [Epub ahead of print]
40. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2011b Jul 29 [Epub ahead of print]
41. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. J Clin Oncol 2010;28:2077-2084.
42. Laubach JP, Mahindra A, Mitsiades CS, et al. The use of novel agents in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia. 2009 Dec;23(12):2222-32.
43. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood 2010a;115:1113-20.
44. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2010b;28(29):4521-30.
45. Lonial S. Relapsed multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:303-9.
46. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2011 Mar 15;17(6):1264-77.
47. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. Oncologist. 2010a;15(1):6-25.
48. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2010b;28(9):1599-605.
49. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. Oncologist. 2011;16(4):388-403.

50. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1763-5.
51. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010a;28:2259–2266.
52. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, 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* 2010b;11:934-941.
53. McCarthy P, Owzar K, Anderson K, Hofmeister C, Richardson P, Hassoun H, et al. Phase III Intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB ECOG BMT-CTN 100104. *Haematologica* 2011; 96: S23 (oral presentation at IMW 2011).
54. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011; 96; (abstract [O-11]).
55. Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP, et al. Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 May;29(14):1916-23.
56. Moehler T, Goldschmidt H. Therapy of relapsed and refractory multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:239-71.
57. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011a;29(14):1898-906.
58. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011b Aug 17. [Epub ahead of print].
59. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011c;12(5):431-40.
60. Moreaux J, Klein B, Bataille R, et al. A high-risk signature for patients with multiple myeloma established from the molecular classification of human myeloma cell lines. *Haematologica*. 2011 Apr;96(4):574-82.
61. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Optimizing High Dose Therapy: Results from MRC Myeloma IX randomized trial. Oral presentation at IMW 2011.
62. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011;117(18):4696-700.
63. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010;115(21):4168-73.
64. Neben KN, Bertsch UB, Hielscher TH, et al. Bortezomib-based induction and maintenance therapy improves outcome in myeloma patients with deletion 17p - a

- subgroup analysis of the HOVON65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2011; 96 (s1): 216 (Abstract 511); oral presentation at EHA 2011.
65. Offidani M, Corvatta L, Morabito F, et al. How to treat patients with relapsed/refractory multiple myeloma: evidence-based information and opinions. *Expert Opin Investig Drugs* 2011a;20(6):779-93.
 66. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Thalidomide, dexamethasone, Doxil and Velcade (ThaDD-V) followed by consolidation/maintenance therapy in patients with relapsed-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2011b Mar 25. [Epub ahead of print]
 67. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–3901.
 68. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008 Feb;22(2):414-23.
 69. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide Combined with Melphalan and Prednisone In Patients \geq 65 Years with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Continuous Use of Lenalidomide Vs Fixed-Duration Regimens. *Blood* 2010;116:Abstract 622.
 70. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5101-9.
 71. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011 Aug 12. [Epub ahead of print].
 72. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011b;364(11):1046-60.
 73. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S. *JCO* 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
 74. Petrucci T, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: interim results from RETRIEVE, a prospective international phase 2 study. *Haematologica* 2010;95(Suppl. 2):Abstract 377.
 75. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, volumen 15, issue 12, e538-e548.
 76. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS 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. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
 77. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011a Jan;86(1):57-65.
 78. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood* 2011b Jul 25 [Epub ahead of print].
 79. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011c;8:479–491.
 80. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557–3560.

81. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010a;116:679-86.
82. Richardson PG, Laubach J, Mitsiades C, et al. Tailoring treatment for multiple myeloma patients with relapsed and refractory disease. *Oncology (Williston Park)*. 2010b;24(3 Suppl 2):22-9.
83. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010c;116:679-86.
84. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak AJ, Harousseau JL, Anderson KC. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2011a Jul 21. [Epub ahead of print].
85. Richardson PG, Laubach J, Mitsiades CS, et al. Managing multiple myeloma: the emerging role of novel therapies and adapting combination treatment for higher risk settings. *Br J Haematol*. 2011b Jul 7. [Epub ahead of print].
86. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. Results of pre- and post-autologous stem cell transplantation (ASCT) with three induction regimens in multiple myeloma (MM): superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/VBAD plus bortezomib (VBMCP/VBAD/V). *Haematologica* 2011; 96 (s1): S69 (Abstract P-138); poster presentation at IMW 2011
87. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, et al. Frontline therapy with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRD) induction followed by autologous stem cell transplantation, VRD consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients: Primary results of the IFM 2008 phase II study. *Blood* 2010; 116; (abstract [624]).
88. Roussel M, Dörr G, Vaillant W, Huynh A, Attal M. Consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone after high dose therapy is feasible, safe and effective in de novo multiple myeloma patients who already received new drugs containing-induction regimen. *Blood* 2010; 116; (abstract [3041]).
89. 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.
90. San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011;96(9):1246-8.
91. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*. 2011 Jan;204(1):3-12.
92. Shah N, Lonial S. Evidence-based mini-review: treatment options for patients with relapsed/refractory myeloma previously treated with novel agents and high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:310-3.
93. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2276-84.
94. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2010; 116; (abstract [40]).

95. Sood R, Carlsson H, Kerr R, et al. Retreatment with bortezomib alone or in combination for patients with multiple myeloma following an initial response to bortezomib. *Am J Hematol*. 2009;84(10):657-60.
96. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788–1793.
97. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase iii trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM): The NCIC CTG MY.10 trial. *Blood* 2010; 116; (abstract [39]).
98. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, Olie RA, von Rohr A. Bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma in Switzerland. *Haematologica* 2011; 96 (s1): S86 (Abstract P-193); poster presentation at IMW 2011.
99. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S. et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)
100. Terragna C, Durante S, Zamagni E, et al. Molecular remission after bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) compared with thalidomide-dexamethasone (TD) as consolidation therapy following double autologous transplantation (ASCT) for multiple myeloma (MM): results of a qualitative and quantitative analysis. *Haematologica* 2011; 96 (s1): S96 (Abstract P-224); poster presentation at IMW 2011.
101. van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev*. 2011 Jun;37(4):266-83.
102. van Duin M, Broyl A, de Knecht Y, et al. Cancer testis antigens in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic markers and potential targets for immunotherapy. *Haematologica*. 2011 Jul 26. [Epub ahead of print]
103. Venner CP, Connors JM, Sutherland HJ, et al. Novel agents improve survival of transplant patients with multiple myeloma including those with high-risk disease defined by early relapse (<12 months). *Leuk Lymphoma* 2011;52(1):34-41.
104. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445–4451.
105. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160–3166.
106. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S. *JCO* 2015 Sep 10;33(26):2863-9
107. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *NEJM* 2014;371:906-17.
108. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, volumen 15, issue 12, e538-e548.
109. Cabrera L, Ruíz B, Sancho A. Eritropoyetina: revision de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:3-9.

110. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. Chari A. *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):727-738. doi: 10.1056/NEJMoa1903455. PMID: 31433920.
111. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Grosicki S. *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3. PMID: 33189178.
112. ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Attal M. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2072. PMID: 31735560.
113. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Moreau P. *Future Oncol*. 2020 Jan;16(2):4347-4358. doi: 10.2217/fon-2019-0431. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833394.
114. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Richardson PG. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4. Epub 2019 May 13. PMID: 31097405.
115. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani SZ. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):186-197. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466. PMID: 32682484.
116. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182(2):222-230. doi:10.1111/bjh.15261.
117. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-528. doi:10.1056/NEJMoa1714678.
118. Rosiñol L, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 3;120(8):1589-96.
119. San Miguel JF, Lahuerta JJ, García-Sanz R, et al: Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol J* 1:28-36, 2000.
120. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 114:822-829, 2001.
121. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, et al: Dialysis dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 33:823-828, 2004.
122. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al: International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016 May 1;34(13):1544-57.

123. Cejalvo MJ, Legarda M, Abella E, et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study. *British Journal of Haematology*, 2020, 190, e289–e321