



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

GM-CCF-2953-2024

23 de mayo del 2024

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales, Hospitales Periféricos

De: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica

Asunto: Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia

Artículo 100: Lineamiento para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Para lo procedente, la Secretaría Técnica comunica lo siguiente:

Reciban un cordial saludo. En sesiones anteriores, el Comité Central de Farmacoterapia ha avalado la resolución local de las solicitudes de los medicamentos bortezomib, daratumumab y lenalidomida referencia al Lineamiento para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple avalado por el Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2024-01, celebrada el 10 de enero del 2024 y comunicado mediante el oficio GM-CCF-0202-2024.

Por lo tanto, se delega a los Comités Locales de Farmacoterapia el análisis y la resolución de las solicitudes de los medicamentos no LOM que se contemplan en el siguiente lineamiento.

Cabe indicar que la solicitud de los medicamentos no LOM bortezomib, daratumumab y lenalidomida, cuya inclusión aún no se ha hecho efectiva, mientras esta se hace se deberá seguir solicitando a través del “formulario de solicitud de medicamento no LOM crónico”.

Lineamiento institucional para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

El mieloma múltiple corresponde a una patología clonal de células plasmáticas, células de post centro germinal, muestran dependencia de la medula ósea y mutaciones del cromosoma 14.

La incidencia es de seis por cien mil habitantes en Estado Unidos y Europa, la mediana de edad al diagnóstico es 69 años, sin embargo, se ha tenido casos de pacientes con



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

edades de 30 años. El 80% son mayores de 60 años. Las dos terceras partes son pacientes masculinos y la incidencia es mayor en afroamericanos.

La sobrevida ha aumentado de 3 a 6 años en las últimas dos décadas por la introducción de nuevos medicamentos. A pesar de los tratamientos modernos aún no se considera que la enfermedad pueda ser curada.

Objetivo: establecer un tratamiento uniforme para pacientes con mieloma múltiple en los servicios de hematología de la Caja Costarricense de Seguro Social.

El presente lineamiento está definido para el tratamiento de mieloma múltiple sintomático. El tratamiento de pacientes con otras patologías que comparten aspectos fisiopatológicos del mieloma múltiple debe ser valorada de forma individualizada. La terapia de soporte y tratamiento sintomático no es abordada.

1. Tratamiento mieloma múltiple recién diagnosticado.

1.1 Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea.

En pacientes candidatos a trasplante se incluyen los esquemas VTD y CyBorD/VCd como esquemas de tratamiento recomendados, a individualizar la selección entre estos.

Esquema	Medicamento	Posología
Esquema VTD (6 ciclos)	Bortezomib	1.3 mg/m ² IV, SC los días 1, 8, 15 y 22.
	Talidomida	100mg VO HS, todos los días.
	Dexametasona	40 mg los días 1, 8, 15 y 22.
Esquema CyBorD o VCd (6 ciclos)*	Bortezomib	1.3 mg/m ² SC los días 1, 8, 15 y 22.
	Ciclofosfamida	300mg/m ² IV los días 1, 8, 15 y 22.
	Dexametasona	40 mg IV los días 1, 8, 16 y 22

*Para pacientes con componente de amiloidosis.

En pacientes con mieloma múltiples candidatos a trasplante de médula ósea que presenten contraindicaciones a uso de bortezomib y/o talidomida (ej. neuropatía), pero sean candidatos a trasplante o sean refractarios a terapia con bortezomib, se avala terapia con daratumumab + lenalidomida + dexametasona por 6 ciclos.

Terapia de mantenimiento post trasplante será talidomida 100mg VO cada día en combinación con esteroide LOM. En caso de documentarse neuropatía grado ≥ 3 que contraindique el uso de talidomida, se apoya el uso de lenalidomida a dosis de 10mg VO cada día en ciclos de 28d.

1.2 Pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

En pacientes recién diagnosticados, no candidatos a trasplante, la terapia debe de ser individualizada según la condición clínica de cada paciente y razón por la cual no se considera candidato a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Se incluye dentro de las opciones de tratamiento de estos pacientes la utilización de esquemas basados en inhibidores de proteosoma (bortezomib) asociada esteroides (prednisona, dexametasona), alquilantes (melfalán, ciclofosfamida) y/o inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida). La selección de terapia debe de ser individualizado.

El esquema recomendado es bortezomib en combinación a talidomida y esteroide por 6-12 ciclos. Dentro de los posibles esquemas de tratamiento asociados a terapia LOM se incluyen:

- a. Bortezomib + Melfalán + Dexametasona o prednisona.
- b. Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona o prednisona.
- c. Bortezomib + Talidomida + Dexametasona o prednisona.
- d. Talidomida + Ciclofosfamida + Dexametasona o prednisona.
- e. Melfalán + Prednisona o dexametasona + Talidomida.
- f. Melfalán + Prednisona o dexametasona

Una vez completada esta terapia, se debe valorar terapia de mantenimiento con talidomida 100mg VO cada día y esteroide. En caso de contraindicación a uso de talidomida por neuropatía grado ≥ 3 , se puede utilizar lenalidomida 10mg VO cada día en ciclos de 28d.

2. Tratamiento de mieloma múltiple recaída/refractario.

La selección de la terapia en este contexto debe de ser individualizada, según terapia utilizada en primera línea, la respuesta obtenida y las demás terapias.

En pacientes con respuesta de ≥ 6 meses luego de terapia de primera línea, se puede re exponer al esquema utilizado en la primera línea, incluyendo esquema bortezomib + talidomida + esteroide por 6-12 ciclos recomendado en este contexto clínico; en pacientes con enfermedad refractaria a bortezomib, se apoya la terapia con daratumumab, lenalidomida y dexametasona, inicialmente por 6 ciclos. Además, se puede utilizar bortezomib en combinación con otros medicamentos LOM u otros esquemas de terapia esquemas con base a otros medicamentos LOM, incluyendo:

- a. Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona o prednisona.
- b. Bortezomib + Melfalán + Dexametasona o prednisona.
- c. Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona o prednisona.
- d. Melfalán + Talidomida + Prednisona o dexametasona.
- e. Melfalán + Prednisona o dexametasona.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

En pacientes en una segunda recaída se dispone, además de las terapias descritas previamente, del esquema daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd).

Los detalles de esquemas descritos en este lineamiento, así como los criterios para la utilización de daratumumab en esquema DRd se detallan como parte del anexo a este lineamiento.

Para la prescripción de medicamentos no LOM descritos este lineamiento (bortezomib, lenalidomida, daratumumab), es necesario completar el formulario para la solicitud de un medicamento no LOM para uso crónico en la CCSS para valorar por el Comité Central de Farmacoterapia. De forma excepcional, en pacientes con mieloma múltiple y deterioro severo de la función renal que requieran inicio de terapia, se debe solicitar inicio de bortezomib por medio del formulario para solicitud de un medicamento no LOM para uso agudo en la CCSS, el cual será valorado por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica en colaboración con el asesor correspondiente.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este protocolo requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

3. Resumen esquemas de dosificación.

Con base en propuesta por especialistas y literatura, se realiza un resumen de los esquemas de terapias incluidos en el lineamiento.

	Esquema	Ciclos	Medicamentos	Posología
Candidatos a TMO	Esquema VTD	4 ciclos de 28d previo a TMO y 2 ciclos consolidación	Bortezomib (V) Talidomida (T) Dexametasona (D)	V 1.3mg/m ² IV D1, 4, 8 y 11. T 100mg VO cada día D Ciclo 1-2: 40mg en día de y un día después de bortezomib. Ciclo 3-4: 40mg en día 1, 2 y 20mg en días 8, 9, 15 y 16. Ciclo 5-6: 20mg en días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica
 Comité Central de Farmacoterapia
 Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610
 Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

	Esquema CyBorD o VCd (6 ciclos)*	Ciclos de 28 días por un máximo de 6 ciclos previo a TMO	Bortezomib (V) Ciclofosfamida (C) Dexametasona (D)	V 1.3mg/m ² IV D1, 4, 8 y 11 C 300mg/m ² VO en día 1, 8 y 15 d 20mg VO en día de V y 1 día después de V. o V 1.5mg/m ² SC día 1, 8, 15, 22. C 300mg/m ² VO día 1, 8, 15, 22. D 20mg VO en día de V y 1 día después de V.
Recaída refractario	Esquema DRd (POLLUX)	Ciclos de 28d, terapia continua.	Daratumumab (D) Lenalidomida (R) Dexametasona (d)	D 16mg/kg IV. Ciclo 1 y 2: en día 1, 8, 15 y 22. Ciclo 3-6: día 1 y 15. Luego cada 4 semanas. R 25mg VO cada día, en día 1-21 en ciclos de 21días. D 40mg cada semana. En semanas de daratumumab, 20mg de dexametasona previo a infusión de D y 20mg el día siguiente.
	Esquema VMP o VMD	9 ciclos de 6 semanas	Bortezomib (V) Melfalán (M) Prednisona (P) o Dexametasona (D)	V 1.3mg/m ² IV en día 1, 3, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 en ciclos 1-4 y días 1, 8, 22 y 29 en ciclos 5-9. M 9mg/m ² VO en día 1 a 4. P 60mg/m ² VO en día 1 a 4 D 60mg/m ² en día 1-4
	Esquema VCd	Ciclos de 28 días, hasta 12 ciclos	Bortezomib (V) Ciclofosfamida (C) Dexametasona (d)	V 1.3mg/m ² IV en día 1, 8, 15 y 22. C 300mg/m ² VO en día 1, 8, 15 y 22. d 40mg VO D1, 8, 15 y 22.

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Esquema VCd	Ciclos de 21-35 días, hasta un máximo de 12 ciclos.	Bortezomib (V) Ciclofosfamida (C) Dexametasona (d)	V 1.3mg/m ² IV en día 1, 4, 8, 11 cada 21 días para ciclos 1 a 8 y en días 1, 8, 15 y 22 cada 35 días en ciclos 9 a 14. C: 300mg/m ² en día 1, 8, 15 y 22 D 20-40mg en día de V y 1 día después.
Esquema VTP	Ciclos de 28d, 6 ciclos	Bortezomib (V) Talidomida (T) Dexametasona (D)	V 1.3mg/m ² en día 1, 8, 15 y 21. T 100mg VO todos los días. D 40mg IV en día 1, 8, 15 y 21.
Esquema TACIDEX	Ciclos de 28d, 6 ciclos	Talidomida (T) Ciclofosfamida (C) Dexametasona (D)	T 100mg VO todos los días C 500mg IV en día 1, 8, 15 y 22. D 20mg IV en día 1, 8, 15 y 22.
Esquema MTP o MTD	Ciclos de 28, continuo hasta progresión.	Melfalán (M) Talidomida (T) Prednisona (P) o Dexametasona (D)	M 0.15mg/kg VO en día 1 a 4. T 300mg VO en día 1 a 4. P 50mg VO por o D 40mg IV por semana.



4. Criterios para la utilización de daratumumab en esquema DRd.

Con base en los criterios del estudio POLLUX y en el contexto apoyado por el CCF, se realiza criterios para la selección de pacientes a tratar con esquema DRd.¹

Lineamiento para la utilización de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple recaída refractario.

Los pacientes deben presentar **todos los siguientes criterios** para utilizar el esquema VRd en los contextos indicados en el lineamiento para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple.

- a. Mieloma múltiple con enfermedad medible.
 - i. Mieloma IgG: proteína M sérica $\geq 1\text{g/dL}$, o urinaria $\geq 200\text{mg/24h}$ o
 - ii. Mieloma IgA, IgD, IgE, IgM: proteína M sérica $\geq 0.5\text{g/dL}$, o urinaria $\geq 200\text{mg/24h}$ o
 - iii. Mieloma cadenas ligeras: cadenas libres $\geq 10\text{mg/dL}$ y ratio kappa/lambda alterado.
- b. Al menos 1 línea de tratamiento previo con respuesta parcial o mejor al régimen previo o evidencia de progresión luego de determinar respuesta durante o luego de la última línea.
- c. ECOG 0-2
- d. No otras condiciones o enfermedades sistémicas (ej. infección sistémica activa) que puedan afectar la respuesta a terapia.
- e. No enfermedad cardíaca significativa, incluyendo:
 - i. Infarto a miocardio en los 6 meses previo a inicio de terapia o enfermedad inestable o no tratada relacionada o afecte función cardíaca (ej. angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III-IV).
 - ii. Arritmia cardíaca no controlada o anomalía de EKG clínicamente significativa.
 - iii. QTcF de $>470\text{msec}$.
- f. **No leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenstrom, síndrome de POEMS o amiloidosis.**
- g. No embarazo ni lactancia.

Los pacientes con alguno de los siguientes criterios no son candidatos para recibir este esquema de tratamiento:

¹ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1607751/suppl_file/nejmoa1607751_protocol.pdf



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia


Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- h. Función orgánica anormal definida por:
- i. Hemograma:
 - i. Neutrófilos absolutos $\leq 1 \times 10^9/L$
 - ii. Hemoglobina $\leq 7.5 g/dL$ (no se puede transfundir para llegar a este nivel)
 - iii. Plaquetas: $< 75 \times 10^9/L$ si $< 50\%$ de células nucleadas en MO son células plasmáticas, de lo contrario $\leq 50 \times 10^9/L$
 - ii. Perfil hepático
 - i. AST o ALT $\geq 2.5 \times$ límite superior normal
 - ii. Fosfatasa alcalina $\geq 2.5 \times$ límite superior normal
 - iii. Bilirrubina $\geq 1.5 \times$ límite superior normal (excepto en ptes con Snd de Gilbert $\geq 1.5 \times$ bilirrubina directa)
 - iii. Función renal: aclaramiento de $< 30 mL/min$. Ajustar dosis de lenalidomida en caso de aclaramiento de 30-60mL/min.
 - iv. Calcio sérico corregido $> 14 mg/dL$ o calcio ionizado libre $> 6.5 mg/dL$.
- i. Terapia previa de daratumumab u otro antiCD38.
 - j. Toxicidad previa a lenalidomida (excepto tromboembolismo si paciente ya está anticoagulado) y persistencia de toxicidad a terapias previas (grado ≥ 2).
 - k. Afectación meníngea.
 - l. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con FEV1 $< 50\%$ o asma moderada-severa o no controlada según criterio de clasificación en los últimos 2 años. En caso de sospecha de EPOC, realizar FEV1.
 - m. Seropositivo por VIH, positividad para antígeno de superficie de hepatitis virus B o historia de hepatitis C.
 - n. Trasplante autólogo 12 semanas antes del uso de daratumumab o trasplante alogénico, independientemente de cuando lo recibió.
 - o. Pacientes tienen cirugía mayor reciente en las 2 semanas previas al inicio de la terapia o tienen programado cirugía mientras estén recibiendo terapia con daratumumab.
 - p. Historia de otra malignidad en los últimos 5 años con excepción de carcinoma de piel, basocelular o escamoso, carcinoma in situ de cérvix o mama adecuadamente tratados.

OPVB/

Cc:

 Dr. Wilburg Diaz Cruz- Gerente- Gerencia Médica

 Archivo