

---

# ICO-ICS

---

## PRAXI

---

per al tractament mèdic i amb radiació del mieloma múltiple

Actualització novembre de 2023

**Actualització:** març de 2023

**Revisió interna:** abril de 2023

**Revisió externa:** juny de 2023

**Edicions anteriors:**

1a edició: gener de 2011

2a edició: març de 2016

3a edició: març de 2021

**ISBN:**

978-84-126482-6-3 ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple

Creative Commons



Es recomana referenciar aquesta Guia de la següent manera:

Grup de treball ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple.  
Barcelona 2023. Institut Català d'Oncologia. ([enllaç](#)) (data d'últim accés: XX/XX/XXX)

**Previsió sobre l'actualització de la Guia**

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta Guia, segons els criteris emprats en el moment de la seva elaboració, cada 3 anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi a la pràctica clínica diària.

**Professionals a qui va dirigida la Guia**

Professionals de l'ICO i de l'ICS, hematòlegs clínics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatiu, professionals d'infermeria i farmacèutics, tant dels tres centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

## ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple

### Justificació i objectius

Actualment, s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, cal assegurar la millor utilització dels recursos disponibles en base a la millor evidència possible. El gran repte actual es l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, juntament amb un esforç continuat de l'avaluació dels resultats.

En aquest cas, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència clínica i ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació dels resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen una eina fonamental per a un diàleg terapèutic amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxis.

Els principals objectius d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar els resultats de la ICO-ICSPraxi per al tractament del mieloma múltiple.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els centres d'aquesta xarxa.
- Implementar i avaluar els resultats de la terapèutica en els pacients amb mieloma múltiple tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta Guia.

### Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC

El mieloma múltiple (MM) és una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques que representa al voltant de l'1% del total de neoplàsies i el 10% de les neoplàsies hematològiques. Té una incidència aproximada de 4-5 nous casos/100.000 habitants/any i presenta una incidència màxima entre els 70 i els 75 anys.<sup>1-3</sup> Un 35% dels afectats tenen menys de 65 anys.

L'MM acostuma a anar precedit d'un període asimptomàtic durant el qual la població de cèl·lules plasmàtiques clonals és detectable per la presència al sèrum o a l'orina de la immunoglobulina (Ig) clonal que produeix la proteïna M, pic M o component monoclonal (CM). Aquest estadi es coneix amb el nom de gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI). La GMSI està present en aproximadament l'1% de la població sana de més de 50 anys, però la prevalença augmenta amb l'edat, tot arribant al 3% de les persones sanes de més de 70 anys. D'acord amb l'evidència disponible, és probable que una GMSI, detectada o no, precedeixi sempre l'MM.<sup>4-5</sup> Globalment, la progressió de GMSI a MM es produeix a un ritme de l'1% anual, però hi ha factors que s'associen a un risc de progressió més elevat, entre els quals destaquen la proporció anormal de cadenes lleugeres lliures (FLC) en sèrum, la classe d'Ig (diferent de l'IgG) i la concentració elevada de proteïna M sèrica ( $\geq 15$  g/L), de manera que les GMSI que no tenen cap d'aquests factors de risc

presenten una taxa de progressió del 5% a 20 anys, mentre que el risc és del 21%, el 37% i el 58% a 20 anys si presenten un, dos o tres factors, respectivament.<sup>6-8</sup>

D'altra banda, es coneix com a mieloma múltiple quiescent (MMQ) aquella situació en què el pacient encara no presenta símptomes relacionats amb l'MM i ja compleix criteris biològics d'MM (*vegeu l'apartat A.3 Concepte de malaltia activa i criteris de tractament*). El 80% dels MMQ progressen a MM simptomàtic en 2,5 anys, però en aquest cas també existeixen factors de risc. La combinació de tres paràmetres biològics: la ràtio patològica de cadenes lleugeres lliures en sèrum, una infiltració medul·lar de més del 10% i un CM de més de 30 g/L, defineix grups amb una mediana de temps transcorregut fins a l'aparició de l'afectació orgànica de 2,4 anys, 9,2 anys o 19,2 anys per a dos, un o cap factor de risc, respectivament.<sup>9</sup> Altres factors predictius de l'aparició precoç de símptomes són el fenotip aberrant de cèl·lules plasmàtiques o el patró evolutiu del component monoclonal (CM) progressiu (*evolving*), caracteritzat per un increment continuat del component M durant el període previ de GMSI.<sup>10</sup>

El plasmocitoma ossi solitari i el plasmocitoma solitari de parts toves es consideren formes especials de mieloma, caracteritzades per la presència d'una massa mielomatosa única, propera a l'os o en teixits tous, sense afectació de la medul·la òssia i del CM absent o de poca quantia. El plasmocitoma ossi respon bé a la radioteràpia i no requereix tractament sistèmic, tot i que el 75% dels pacients acabaran desenvolupant MM després del tractament.

## Equip de desenvolupament de la Guia

### Autors

Maria Alcalde Rodrigo. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Coordinadora de la Unitat d'Oncohematogeriatria. ICO.

Carme Auñón Sanz. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Cristina Espí Soldevilla. Infermera. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet.

Anna Farriols Danés. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Llorenç Font Ferré. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.

Antonio García Guiñón. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Yolanda González Montes. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

M. Elena García Alonso. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Mercedes Gironella Mesa. Hematòloga. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Maria López Brunsó. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Anna Lucas Caldach. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Deborah Moreno-Alonso. Directora Acadèmica Programa e-oncologia. ICO

Carme Muñoz Sánchez. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Albert Oriol Rocafiguera. Hematòleg. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona.

Judith Rius Perera. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Ana Sureda Balari. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet.

Josep Sarrà Escarré. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.

Victoria Tuset Bertran. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona.

Ramona Vergés Capdevila. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica.

María Vuelta. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

### Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora Projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'àrea. ICO.

Consuelo Jordán de Lluna. Coordinadora Projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'àrea. ICO.

Albert Oriol Rocafiguera. Hematòleg. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona.

### Suport editorial

Marta Fontanet Bassas

### Col·laboradors

**Membres:** Cristina Baca Cano. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet. Gabriela Bustamante Ramírez. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet. Elena Cabezudo Pérez. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet. Victoria Clapés Puig. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet. Carlos Eduardo Chávez Parada. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Enric Gamundí Grimalt. Citologia Hematològica. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. Javier Grau Cat. Unitat de Citologia. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Hematologia. ICO-Badalona. María Julia Montoro Gómez. Unitat de Consell Genètic Hematològic. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Neus Ruiz Xivillé. Unitat de Citologia. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Hematologia. ICO-Badalona. Dra. Esperanza Tuset Andújar. Servei d'Hematologia. ICO-Girona. Ana Vicent Castelló. Laboratori de Citologia i Citometria de Flux. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

### Grup de diagnòstic per la imatge

**Membres:** Elda Balliu, radiòloga. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. IDI Girona. Montserrat Cortés, facultativa especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Montserrat Negre, facultativa especialista en Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Marta Pérez Rubiralta, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge, IDI Metropolitana Sud. Iván Sánchez, facultatiu especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metropolitana Sud. Marc Simó, metge

especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **María Teresa Veintemillas**, radiòloga. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Maria Vicente**, radiòloga. Hospital Universitari Joan XXIII. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. IDI Tarragona.

### **Grup d'atenció farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica.**

#### **Membres:**

Hospital de Palamós: **Marta Mullera**, **Sílvia Armengol**, **Núria Bosacoma**. Hospital de Figueres: **Virgínia Gol**, **Ferran Bosacoma**. Corporació Blanes-Calella: **Julia García**, **P Pena**, **Eva Martínez**. IAS: **Dolors Malla**, **Rosa Sacrest**. ICO-Girona: **Jordi Rubió**, **David Gallardo**, **Maria López**, **Nuri Quer**. Hospital Olot: **Irina Aguilar**, **Pilar Alemany**. Hospital Campdevàrol: **Gemma Basagaña**, **Leonor Munell**. Hospital Municipal de Badalona: **Nieves Muro**, **Begoña Pascua**. Hospital Esperit Sant: **E. Fernández**, **Miriam Maroto**. Hospital de Mataró: **Teresa Gurrera**, **M. Plensa**, **Pilar Lianes**. ICO-Badalona: **Marta Munné**, **Juan Manuel Sancho**, **Elisabeth Mompradé**. Hospital Garraf i Hospital Vilafranca: **M. Castany**, **Antoni Asensio**, **Yolanda Calafell**, **Glòria Alba**. Hospital de Igualada: **Sílvia Mendiola**, **Fermí Capdevila**. CSI: **Ferran Losa**, **Berta Gracia**. ICO DiR: **Sandra Fontanals**, **Mercedes Martínez Villacampa**, **Elena Cabezudo**. Hospital Martorell: **Mònica Estelrich**, **Eva Sánchez**, **Marta Martí**. Hospital Joan XXIII: **Maria Vuelta**, **Laura Canadell**, **Josep Sarrà**. Hospital Tortosa: **Esther Julián**. Hospital Pius de Valls: **Josep Torrent**. Pla Director d'Oncologia: **Josep Alfons Espinàs**. CatSalut: **Míriam Vidal**, **Jordi Peláez**, **Ariadna Pérez**, **Josep Llop**, **Mònica Palacios**. ICO Corporatiu: **Vicent Valentí**, **Ana Clopés**, **Cristina Ibáñez**, **Javier Martínez**, **Olalla Montero**, **Paula Maté**, **Francesc Soler**, **Montse Rey**.

### **Comissió Farmacoterapèutica de l'ICO**

#### **Revisors externs**

**Eugenia Abella Monreal**. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona  
**Palmira Foro Arnalot**. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital del Mar. Barcelona.

#### **Responsables de l'àrea d'evidència científica**

**Anna Clopés Estela**. Cap de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.  
**Ricardo Mesía Nin**. Cap de Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona  
**Josep Tabernero**. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

#### **Responsable de Direcció**

**Ramon Salazar Soler**. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.  
**Vicent Valentí Moreno**. Direcció Assistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

## Conflicte d'interessos

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

No hi ha hagut cap mena de finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

## Revisió de la literatura: fonts consultades

|                                                       |                                                                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>National Guideline Clearinghouse</b>               | <a href="#">Enllaç a National Guideline Clearinghouse</a>         |
| <b>Guíasalud</b>                                      | <a href="#">Enllaç a Guíasalud</a>                                |
| <b>Guidelines International Network (GIN)</b>         | <a href="#">Enllaç a Guidelines International Network</a>         |
| <b>GPC del NICE</b>                                   | <a href="#">Enllaç a GPC del NICE</a>                             |
| <b>The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)</b> | <a href="#">Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines</a>  |
| <b>Tripdatabase</b>                                   | <a href="#">Enllaç a Tripdatabase</a>                             |
| <b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>   | <a href="#">Enllaç a National Comprehensive Cancer Network</a>    |
| <b>Cancer Care Ontario</b>                            | <a href="#">Enllaç a Cancer Care Ontario</a>                      |
| <b>ESMO</b>                                           | <a href="#">Enllaç a l'ESMO</a>                                   |
| <b>ASCO</b>                                           | <a href="#">Enllaç a l'ASCO</a>                                   |
| <b>Agency for Health Research and Quality (AHRQ)</b>  | <a href="#">Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality</a> |

## Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

## Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra sobre el grau de la recomanació.

### Nivells d'evidència segons l'ESMO<sup>11</sup>

| Nivell | Tipus d'evidència                                                                                                                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | Evidència, com a mínim, d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metanàlisi d'assajos clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat. |
| II     | Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisi d'aquest tipus d'assajos o assajos amb heterogeneïtat.                 |
| III    | Estudis prospectius de cohorts.                                                                                                                                                                 |
| IV     | Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.                                                                                                                                    |
| V      | Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions experts.                                                                                                                            |

### Graus de recomanació segons l'ESMO

| Grau | Origen de l'evidència                                                                                                                          |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A    | Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.                                            |
| B    | Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.                               |
| C    | Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional. |
| D    | Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.                 |
| E    | Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat advers final. No cal recomanar.                                |



## Llistat d'abreviacions

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>AEMPS</b>    | Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris               |
| <b>AHRQ</b>     | <i>Agency for Health Research and Quality</i>                        |
| <b>AINE</b>     | Antiinflamatori no esteroïdal                                        |
| <b>ATB</b>      | Antibiòtic                                                           |
| <b>Auto-TPH</b> | Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics                  |
| <b>BJ</b>       | Proteïna de Bence-Jones                                              |
| <b>BP</b>       | Combinació de bendamustina + prednisona                              |
| <b>BTZ</b>      | Bortezomib                                                           |
| <b>BVAP</b>     | Combinació de vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona   |
| <b>CM</b>       | Component monoclonal                                                 |
| <b>CRAB</b>     | Criteris d'afectació orgànica relacionats amb el mieloma             |
| <b>CTd</b>      | Combinació de ciclofosfamida + talidomida + dexametasona             |
| <b>CTV</b>      | Volum tumoral clínic                                                 |
| <b>D-VMP</b>    | Combinació de VMP + daratumumab                                      |
| <b>D-VRd</b>    | Combinació de bortezomib + lenalidomida + dexametasona + daratumumab |
| <b>D-VTd</b>    | Combinació de bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab   |
| <b>Dexa</b>     | Dexametasona                                                         |
| <b>DRd</b>      | Combinació de daratumumab + lenalidomida + dexametasona              |
| <b>DS</b>       | Sistema Durie i Salmon                                               |
| <b>DVd</b>      | Combinació de bortezomib + dexametasona + daratumumab                |
| <b>EA</b>       | Esdeveniments adversos                                               |
| <b>EF</b>       | Electroforesi                                                        |
| <b>EMA</b>      | Agència Europea de Medicaments                                       |
| <b>ERE</b>      | Esdeveniments relacionats amb l'esquelet                             |
| <b>ETV</b>      | Esdeveniments tromboembòlics venosos                                 |
| <b>EV</b>       | Endovenosa                                                           |
| <b>FEE</b>      | Fàrmacs estimulants de l'eritropoesi                                 |
| <b>FISH</b>     | Hibridació fluorescent <i>in situ</i>                                |
| <b>FLC</b>      | Cadenes lleugeres lliures en sèrum                                   |
| <b>FLCA</b>     | Prova de les cadenes lleugeres lliures en sèrum                      |
| <b>G8</b>       | <i>Geriatric 8</i>                                                   |
| <b>GEM</b>      | Grupo Español de Mieloma                                             |
| <b>GIN</b>      | <i>Guidelines International Network</i>                              |
| <b>GMSI</b>     | Gammapatia monoclonal de significat incert                           |
| <b>GTV</b>      | Volum tumoral macroscòpic                                            |
| <b>Hb</b>       | Hemoglobina                                                          |
| <b>HBPM</b>     | Heparina de baix pes molecular                                       |
| <b>HCO</b>      | <i>High cut-off</i>                                                  |

## Llistat d'abreviacions

|               |                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>HCT-CI</b> | <i>Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index</i>         |
| <b>HDT</b>    | Tractament a dosis altes                                            |
| <b>I-VRd</b>  | Combinació de bortezomib + lenalidomida + dexametasona + isatuximab |
| <b>ICO</b>    | Institut Català d'Oncologia                                         |
| <b>IFM</b>    | <i>Intergroupe Francophone du Myeloma</i>                           |
| <b>Ig</b>     | Immunoglobulina                                                     |
| <b>IKd</b>    | Combinació d'isatuximab + carfilzomib + dexametasona                |
| <b>ILROG</b>  | <i>International Lymphoma Radiation Oncology Group</i>              |
| <b>IMiDs</b>  | Immunomoduladors                                                    |
| <b>IMWG</b>   | <i>International Myeloma Working Group</i>                          |
| <b>IP</b>     | Inhibidor del proteasoma                                            |
| <b>IPd</b>    | Combinació d'isatuximab + pomalidomida + dexametasona               |
| <b>IR</b>     | Insuficiència renal                                                 |
| <b>ISS</b>    | <i>International Staging System</i>                                 |
| <b>ITT</b>    | Intenció de tractar                                                 |
| <b>ITU</b>    | Infecció del tracte urinari                                         |
| <b>IV</b>     | Intravenosa                                                         |
| <b>Kd</b>     | Combinació de carfilzomib + dexametasona                            |
| <b>KRd</b>    | Combinació de carfilzomib + lenalidomida + dexametasona             |
| <b>LCP</b>    | Leucèmia de cèl·lules plasmàtiques                                  |
| <b>LDH</b>    | Lactat-deshidrogenasa                                               |
| <b>LEN</b>    | Lenalidomida                                                        |
| <b>MBRP</b>   | Molt bona resposta parcial                                          |
| <b>ME</b>     | Malaltia estable                                                    |
| <b>MM</b>     | Mieloma múltiple                                                    |
| <b>MMQ</b>    | Mieloma múltiple quiescent                                          |
| <b>MMR</b>    | Malaltia mínima residual                                            |
| <b>MP</b>     | Combinació de melfalan + prednisona                                 |
| <b>MPR</b>    | Combinació de melfalan + prednisona + lenalidomida                  |
| <b>MPT</b>    | Combinació de melfalan + prednisona + talidomida                    |
| <b>NCCN</b>   | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                        |
| <b>NGS</b>    | <i>Next Generation Sequencing</i>                                   |
| <b>NP</b>     | Neuropatia perifèrica                                               |
| <b>nRC</b>    | Resposta gairebé completa                                           |
| <b>ONM</b>    | Osteonecrosi de mandíbula                                           |
| <b>OP</b>     | Objectiu primari                                                    |
| <b>OR</b>     | Oral                                                                |
| <b>OS</b>     | Objectiu secundari                                                  |

## Llistat d'abreviacions

|                |                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pd</b>      | Combinació de pomalidomida + dexametasona                                                     |
| <b>PDN</b>     | Prednisona                                                                                    |
| <b>PE</b>      | Progressió de la malaltia                                                                     |
| <b>PET</b>     | Tomografia per emissió de positrons                                                           |
| <b>PSE</b>     | Plasmocitoma solitari extramedul·lar                                                          |
| <b>PVd</b>     | Combinació de bortezomib + dexametasona + pomalidomida                                        |
| <b>R-ISS</b>   | ISS revisat                                                                                   |
| <b>R-MCS</b>   | <i>Revised Myeloma Comorbidity Score</i>                                                      |
| <b>RANKL</b>   | Receptor activador del factor nuclear kappa-B                                                 |
| <b>RC</b>      | Resposta completa                                                                             |
| <b>RCm</b>     | Resposta completa molecular                                                                   |
| <b>RCr</b>     | Resposta completa rigorosa                                                                    |
| <b>Rd</b>      | Combinació de lenalidomida + dexametasona                                                     |
| <b>RM</b>      | Ressonància magnètica                                                                         |
| <b>RMN</b>     | Ressonància magnètica nuclear                                                                 |
| <b>RP</b>      | Resposta parcial                                                                              |
| <b>SC</b>      | Subcutània                                                                                    |
| <b>SG</b>      | Supervivència global                                                                          |
| <b>SIGN</b>    | <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines</i>                                                |
| <b>SLE</b>     | Supervivència lliure d'esdeveniment                                                           |
| <b>SLM</b>     | Supervivència lliure de malaltia                                                              |
| <b>SLP</b>     | Supervivència lliure de progressió                                                            |
| <b>SLR</b>     | Supervivència lliure de recaiguda                                                             |
| <b>SNS</b>     | Sistema Nacional de Salut                                                                     |
| <b>TAL</b>     | Talidomida                                                                                    |
| <b>TC</b>      | Tomografia computada                                                                          |
| <b>Td-PACE</b> | Combinació de talidomida + dexametasona + cisplatí + doxorubicina + ciclofosfamida + etopòsid |
| <b>TFP</b>     | Temps transcorregut fins a la progressió                                                      |
| <b>TPH</b>     | Trasplantament de progenitors hematopoètics                                                   |
| <b>TR</b>      | Taxa de resposta                                                                              |
| <b>TRPV1</b>   | Receptor de potencial transitori vaniloide 1                                                  |
| <b>TRPV8</b>   | Receptor de potencial transitori de melastina 8                                               |
| <b>TVP</b>     | Trombosi venosa profunda                                                                      |
| <b>VAd</b>     | Combinació de vincristina + doxorubicina + dexametasona                                       |
| <b>VBAd</b>    | Combinació de vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona                          |
| <b>VBCMP</b>   | Combinació de vincristina + carmustina + ciclofosfamida + melfalan + prednisona               |
| <b>VCd</b>     | Combinació de bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona                                      |
| <b>Vd</b>      | Combinació de bortezomib + dexametasona                                                       |

## Llistat d'abreviacions

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>VES-13</b> | <i>Vulnerable Elderly Survey</i>                                   |
| <b>VGI</b>    | Valoració Geriàtrica Integral                                      |
| <b>VHB</b>    | Virus de l'hepatitis B                                             |
| <b>VHIO</b>   | Vall d'Hebron Institut d'Oncologia                                 |
| <b>VHS</b>    | Virus de l'herpes simple                                           |
| <b>VMCP</b>   | Combinació de vincristina + melfalan + ciclofosfamida + prednisona |
| <b>VMP</b>    | Combinació de melfalan + prednisona + bortezomib                   |
| <b>VRd</b>    | Combinació de bortezomib + lenalidomida + dexametasona             |
| <b>VTd</b>    | Combinació de bortezomib + talidomida + dexametasona               |
| <b>VTP</b>    | Combinació de bortezomib + talidomida + prednisona                 |
| <b>VVZ</b>    | Virus de la varicel·la-zòster                                      |

# Índex

|                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A. Descripció i diagnòstic del mieloma múltiple .....</b>                                                                | <b>15</b> |
| A.1. Presentació clínica .....                                                                                              | 15        |
| A.2. Estudi diagnòstic recomanat.....                                                                                       | 16        |
| A.3. Concepte de malaltia activa i criteris de tractament.....                                                              | 20        |
| A.4. Estadiatge .....                                                                                                       | 21        |
| A.5. Criteris de resposta <sup>17,23-25</sup> .....                                                                         | 23        |
| <b>B. Tractament primari del mieloma múltiple i del plasmacitoma: revisió de l'evidència i recomanacions .....</b>          | <b>27</b> |
| B.1. Plasmocitoma solitari .....                                                                                            | 27        |
| B.1.1. Plasmocitoma solitari ossi .....                                                                                     | 27        |
| B.1.2. Plasmocitoma solitari extramedul·lar .....                                                                           | 28        |
| B.2. Tractament de primera línia del mieloma múltiple .....                                                                 | 29        |
| B.2.1. Tractament d'inducció en pacients candidats a trasplantament autòleg.....                                            | 29        |
| B.2.2. Intensificació amb altes dosis de melfalan i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.....                | 30        |
| B.2.3. Manteniment post-TPH .....                                                                                           | 31        |
| B.2.4. Tractament d'inducció de primera línia dels pacients no candidats a dosis altes de melfalan.....                     | 44        |
| B.2.5. Tractament post-inducció o manteniment de primera línia dels pacients que no han rebut melfalan a dosis altes .....  | 45        |
| <b>C. Tractament de segona línia del mieloma en recaiguda o refractari .....</b>                                            | <b>51</b> |
| C.1. Introducció i definicions .....                                                                                        | 51        |
| C.2. Revisió de l'evidència.....                                                                                            | 52        |
| C.2.1. Progressió en el pacient lliure de tractament i no exposat o sensible a lenalidomida .....                           | 52        |
| C.2.2. Pacient en progressió durant el manteniment amb lenalidomida.....                                                    | 52        |
| C.3. Progressió resistent a daratumumab en pacients no exposats a lenalidomida .....                                        | 53        |
| <b>D. Tractament de tercera línia o posteriors .....</b>                                                                    | <b>54</b> |
| D.1. Opcions que s'han de considerar en situacions específiques de recaiguda i sense disponibilitat d'assaigs clínics ..... | 56        |
| <b>E. Tractaments complementaris.....</b>                                                                                   | <b>68</b> |
| E.1. Radioteràpia del dolor i la compressió medul·lar .....                                                                 | 68        |
| E.2. Insuficiència renal i hipercalcèmia .....                                                                              | 69        |

|                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| E.3. Malaltia òssia i administració de bifosfonats .....                                                    | 70        |
| E.4. Profilaxi de la infecció al mieloma múltiple .....                                                     | 71        |
| E.5. Profilaxi de les complicacions trombòtiques associades a talidomida, lenalidomida i pomalidomida ..... | 72        |
| E.6. Maneig de la neuropatia perifèrica .....                                                               | 73        |
| E.7. Maneig de l'anèmia.....                                                                                | 74        |
| <b>F. Cures i suport en el mieloma múltiple.....</b>                                                        | <b>78</b> |
| F.1. Cures d'infermeria .....                                                                               | 78        |
| F.2. Atenció de suport .....                                                                                | 79        |
| F.2.1. Cures pal·liatives .....                                                                             | 79        |
| F.2.2. Hematogeriatria .....                                                                                | 80        |
| <b>Annex 1. Seguiment del mieloma múltiple .....</b>                                                        | <b>82</b> |
| <b>Annex 3. Diagnòstic i tractament de la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques.....</b>                       | <b>87</b> |
| <b>Annex 4. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats .....</b>                         | <b>90</b> |
| <b>Bibliografia .....</b>                                                                                   | <b>92</b> |

## A. Descripció i diagnòstic del mieloma múltiple

### A.1. Presentació clínica

El motiu més freqüent de consulta i sospita de mieloma múltiple és un quadre clínic de dolor ossi i d'anèmia. No obstant això, actualment, aproximadament el 20% dels MM es detecten en fase asimptomàtica per la presència d'hiperproteinèmia i un pic monoclonal en la prova del proteïnograma. Tot i així, el dolor ossi és present en dues tercers parts dels pacients en el moment del diagnòstic i l'anèmia en el 40-72%, i aquestes dues manifestacions segueixen constituint les dues troballes més freqüents en pacients simptomàtics.<sup>12</sup> L'astènia i la síndrome tòxica són símptomes inespecífics, però habituals en el diagnòstic, de la mateixa manera que les infeccions recurrents. Les lesions òssies lítiques, les fractures patològiques, la hipercalcèmia i algun grau d'insuficiència renal són sempre signes de sospita d'MM (vegeu la Taula 1).

La presència de component monoclonal en sèrum o orina apareix en més del 95% dels pacients amb MM (vegeu la Taula 1). Hi ha una correlació directa entre la quantitat de CM i la massa tumoral, per la qual cosa la quantificació del CM en el proteïnograma i la tipificació mitjançant immunofixació del CM són aspectes determinants per al diagnòstic i seguiment dels pacients amb MM. El CM característic de l'MM és la IgG, la IgA o les cadenes lleugeres aïllades (MM Bence Jones) en el 52%, 21% i 16% dels casos, respectivament. Els MM IgD són infreqüents i els MM IgE i IgM, excepcionals (<1%). El 93% dels pacients, el CM es pot detectar en sèrum mitjançant l'electroforesi (EF) o la immunofixació i el 70% en l'orina. Dues tercers parts del 3% de pacients aparentment no secretors de CM són, en realitat, oligosecretors i es poden identificar i seguir evolutivament mitjançant la prova de les cadenes lleugeres lliures en sèrum (FLCA).<sup>13</sup>

Una vegada el CM es tipifica, la quantificació és un criteri essencial d'avaluació de la resposta, però cal recordar que la correlació entre el CM i la massa tumoral es pot perdre (fenomen d'escapament). Aquest fenomen és més freqüent en pacients politratats, en què el clon neoplàsic es desdiferencia, es torna relativament no secretor, en comparació amb la malaltia naïf i desenvolupa amb més freqüència afectació extramedul·lar.<sup>14</sup>

**Taula 1. Presentació clínica del mieloma múltiple**

| Signes i símptomes en el moment del diagnòstic | Freqüència (%) |
|------------------------------------------------|----------------|
| Proteïna M en sèrum o orina                    | 97             |
| Lesions lítiques, osteoporosi                  | 79             |
| Anèmia                                         | 73             |
| Dolor ossi espontani                           | 66             |
| Fatiga                                         | 32             |
| Creatinina >2 mg/dL                            | 19             |
| Hipercalcèmia                                  | 13             |
| Pèrdua de pes                                  | 12             |
| Infeccions recurrents                          | <15            |
| Hiperviscositat                                | <7             |
| Parestèsies                                    | <5             |
| Febre tumoral                                  | <1             |

## A.2. Estudi diagnòstic recomanat

L'estudi diagnòstic ha de considerar els aspectes següents:

- La confirmació diagnòstica d'MM i el diagnòstic diferencial amb la GMSI i l'MMQ.
- La valoració de les lesions dels òrgans diana (anèmia, insuficiència renal, lesions òssies i hipercalcèmia), que poden requerir eventualment accions específiques.
- La tipificació de l'MM, entesa com a la caracterització per immunofixació en sèrum i/o en orina de l'Ig produïda per les cèl·lules mielomatoses.
- La valoració de la massa tumoral inicial i l'estadiatge de la malaltia.

El diagnòstic s'estableix per la presència de cèl·lules plasmàtiques a la medul·la òssia i la quantificació del CM en sèrum i en orina, que a més a més són clau per al diagnòstic diferencial de l'MM respecte a la GMSI (vegeu la Taula 2). L'hemograma, la calcèmia, la creatinina i les proves diagnòstiques per la imatge permeten distingir l'MM actiu de l'MM quiescent (vegeu la Taula 2) i definir les mesures terapèutiques addicionals necessàries com ara la correcció de l'anèmia, la insuficiència renal, la hipercalcèmia i la fixació o la prevenció de fractures. La immunofixació ha de ser tant sèrica com urinària i permet tipificar el tipus de mieloma. L'estadiatge requereix la quantificació de l'albumina i la  $\beta_2$ -microglobulina, considerada aquesta darrera com el marcador més fiable de quantificació indirecta de massa tumoral. Pel que fa a la lactat-deshidrogenasa (LDH), només està elevada en el diagnòstic d'una petita proporció de pacients, però la seva presència s'associa a malaltia agressiva i és una troballa que obliga a descartar la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques mitjançant la valoració del recompte diferencial de l'hemograma. Les cadenes lleugeres lliures en sèrum només són imprescindibles per al diagnòstic en els mielomes oligosecretors o no secretors, però són necessàries per al seguiment en el pacient que aconsegueix una resposta completa (RC).<sup>15</sup>



El fenotipatge i l'estudi genètic mitjançant la hibridació fluorescent *in situ* (FISH, per les sigles en anglès) de les cèl·lules plasmàtiques són importants per al seguiment del pacient. L'estudi mitjançant FISH és un factor pronòstic clau i l'estudi fenotípic pot donar suport al diagnòstic en casos complexos i és essencial per al seguiment de la malaltia mínima residual (MMR) en pacients responedors que aconseguixen una resposta completa.

La Taula 2 recull les proves complementàries recomanades per al diagnòstic, classificades en tres categories: proves imprescindibles, proves necessàries en circumstàncies específiques i proves diagnòstiques no indispensables, però recomanades amb caràcter de recerca.<sup>16</sup>

**Taula 2. Proves complementàries per al diagnòstic del mieloma múltiple**

| Proves imprescindibles per al diagnòstic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesi i exploració física.</li> <li>• Hemograma i recompte diferencial.</li> <li>• Ionograma i calci sèric total.</li> <li>• Creatinina i urea sèriques.</li> <li>• LDH, <math>\beta_2</math>-microglobulina.</li> <li>• Proteïnes totals, albúmina i proteinograma sèric (electroforesi) amb quantificació del CM.</li> <li>• Immunofixació sèrica i quantificació de les IgG, IgA i IgM (nefelometria).</li> <li>• Proteïnúria de 24 hores, uroproteinograma (electroforesi) amb quantificació del CM, si hi és present, i immunofixació en orina.</li> <li>• Mielograma (1).</li> <li>• Proves d'imatge (2).</li> </ul> |
| Proves necessàries en circumstàncies específiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ressonància magnètica (RM) en cas de sospita de compressió medul·lar o plasmocitoma de raquis o de parts toves.</li> <li>• Biòpsia dirigida, en cas de sospita de plasmocitoma solitari ossi o extraossi.</li> <li>• Punció/biòpsia amb tinció de roig Congo del greix subcutani, mucosa rectal o òrgan implicat, en cas de sospita d'amiloïdosi.</li> <li>• Ecocardiograma, en cas de sospita d'amiloïdosi cardíaca.</li> <li>• Dosificació de les IgD, IgE i cadenes lleugeres lliures en sèrum, en cas de sospita de mieloma no secretor.</li> </ul>                                                                       |
| Proves recomanades a tots els pacients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• (1) Sempre que hi hagi una mostra adequada, l'estudi citològic ha d'incloure un estudi citogenètic (FISH) i una tipificació per citometria o immunohistoquímica de cèl·lules plasmàtiques.</li> <li>• (2) La PET-TC o TC de cos sencer de baixa irradiació o la ressonància magnètica nuclear (RMN) de cos sencer són les proves d'imatge recomanades. La radiologia seriada òssia completa (crani, columna dorsal i lumbar, gàbia toràctica, pelvis, húmer i fèmurs) no és la tècnica d'elecció, i només s'ha de considerar com a opció en cas que sigui impossible realitzar les proves d'imatge estàndard.</li> </ul>      |

**Taula 3. Tècniques d'imatge consensuades en el grup de treball d'acord amb l'evidència disponible<sup>17-18</sup>**

| Tècnica d'imatge recomanada                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GMSI d'alt risc (no IgM) o mieloma múltiple asimptomàtic (o <i>smoldering MM</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM (de difusió): de cos sencer si està disponible; o en el cas contrari, de raquis i pelvis.</li> <li>• TC baixa dosi: alternativa en els centres que no disposin de RM.</li> </ul> <p>Si les anteriors són positives, es recomana completar l'estadiatge mitjançant PET/TC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET/TC: en els casos en què no estigui disponible o no es pugui dur a terme la TC de baixa dosi o RM de cos sencer.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           |
| Plasmocitoma solitari ossi                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET/TC o RM de cos sencer.</li> <li>• RM (de raquis) complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mieloma múltiple simptomàtic                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadiatge inicial: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC (d'elecció).</li> <li>- RM (de difusió) de cos sencer (alternativa).</li> <li>- RM complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar.</li> </ul> </li> <li>• Valoració de la resposta: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amb les proves d'imatge que es van utilitzar a l'estadiatge i que van ser positives.</li> </ul> </li> <li>• Sospita de recaiguda: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC (d'elecció).</li> <li>- RM (de difusió) de cos sencer (alternativa).</li> <li>- RM complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar.</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>1</sup> GMSI d'alt risc: component monoclonal no IgM  $\geq 1,5$  g/dL i FLC ràtio anormal.

PET = tomografia per emissió de positrons; RM = ressonància magnètica; TC = tomografia computada

La Taula 4 recull els diferents criteris diagnòstics que permeten diferenciar les tres entitats clíniques esmentades: GMSI, MMQ i MM actiu.

**Taula 4. Criteris diagnòstics de l'International Myeloma Working Group <sup>19</sup>**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Component monoclonal                     | Plasmocitosi medul·lar | Lesió en òrgans diana <sup>1</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <30 g/L                                  | <10%                   | Absència                           |
| Mieloma múltiple quiescent*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥30 g/L (sèrum) o<br>≥0,5 g/24 h (orina) | ≥10% i <60%            | Absència                           |
| Mieloma múltiple simptomàtic o actiu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Confirmat en qualsevol quantitat         | ≥10%                   | Presència (a)                      |
| <p><b>Esdeveniment definitori de mieloma amb criteris de tractament:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteris CRAB: evidència de dany orgànic atribuïble a infiltració per cèl·lules plasmàtiques: hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia, lesions òssies (a). El concepte de criteris CRAB s'exposa amb més detall a la Taula 5.</li> <li>• Presència d'un o més biomarcadors de malignitat:</li> <li>• Infiltració de medul·la òssia per cèl·lules plasmàtiques clonals ≥60%.</li> <li>• Ràtio FLC cadena afectada/no afectada ≥100<sup>2</sup></li> <li>• Més d'una lesió focal a l'RMN.</li> </ul> <p>En el cas de lesió dels òrgans diana, però sense cap dels altres dos criteris, l'establiment de diagnòstic d'MM requereix:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostració histològica o citològica inequívoca d'MM (biòpsia/aspiració de lesió òssia o plasmocitoma extramedul·lar).</li> <li>• Descarteu que no es tracti d'un MM no secretor mitjançant FLCA.</li> <li>• Assegureu-vos que la lesió de l'òrgan diana es relaciona amb l'MM.</li> </ul> <p>Per tal de diagnosticar un MM no secretor (sense component monoclonal) cal un valor de plasmocitosi medul·lar &gt;30%.</p> |                                          |                        |                                    |

FLCA = prova de les cadenes lleugeres lliures en sèrum; FLC = cadenes lleugeres lliures en sèrum.

\*Si es compleix qualsevol dels dos criteris.

<sup>1</sup> Esdeveniments definitius de mieloma.

<sup>2</sup> FLC afectada ha de ser ≥100 mg/L.

### A.3. Concepte de malaltia activa i criteris de tractament

No existeix evidència que el tractament de la GMSI eviti la progressió a mieloma simptomàtic o prolongui la supervivència. Aproximadament, el 20% dels pacients amb MM es diagnostiquen en fase asimptomàtica i la mediana de supervivència lliure de progressió (SLP) d'aquests pacients és de 12 a 48 mesos. El tractament precoç de l'MM quiescent es discuteix a l'Apartat B.2. Es considera que hi ha indicació per iniciar el tractament quan l'MM presenta lesió dels seus òrgans diana (criteris CRAB, *vegeu la Taula 5*) o bé biomarcadors de malignitat que anticipen l'aparició de dany orgànic en un termini inferior a l'any (*vegeu la Taula 5*). El concepte de mieloma múltiple quiescent de molt alt risc o mieloma múltiple actiu precoç es discuteix a l'Apartat B.2. Excepcionalment, la hiperviscositat simptomàtica, l'amiloïdosi o les infeccions bacterianes recurrents (més de dos en un any) relacionades amb la hipogammaglobulinèmia o la immunoparèsia (disminució del nivell de les immunoglobulines normals policlonals no implicades en l'MM) es poden considerar criteris de tractament. Quant a les dades recollides a la *Taula 5*, cal tenir una precaució especial en l'atribució d'una anèmia, insuficiència renal moderada, osteoporosi o aixafament vertebral aïllat a l'activitat de l'MM, particularment en pacients d'edat avançada.

**Taula 5. Esdeveniments definitius de mieloma: lesions en òrgans diana (CRAB, per l'acrònim en anglès) o biomarcadors de malignitat que constitueixen indicació de tractament.**

| Criteris CRAB                                                          |                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [C] Calci                                                              | Calci sèric corregit >11 mg/dL (2,75 mmol/L) o 1 mg/dL (0,25 mmol/L) per sobre del límit de normalitat del laboratori.                                    |
| [R] Insuficiència renal                                                | Creatinina sèrica >2 mg/dL (173 mmol/L) o aclariment de creatinina <40 mL/min.                                                                            |
| [A] Anèmia                                                             | Hemoglobina <2 g/dL per sota del límit inferior de la normalitat o Hb <10 g/dL.                                                                           |
| [B] Lesions òssies                                                     | Lesions lítiques visibles amb radiografia simple, TC o PET-TC o osteoporosi amb fractures compressives vertebrals no atribuïbles a l'habitual per l'edat. |
| Biomarcadors de malignitat                                             |                                                                                                                                                           |
| Infiltració de medul·la òssia per cèl·lules plasmàtiques clonals ≥60%. |                                                                                                                                                           |
| Ràtio FLC cadena afectada/no afectada ≥100. <sup>1</sup>               |                                                                                                                                                           |
| >1 lesió focal a la RMN. <sup>2</sup>                                  |                                                                                                                                                           |

<sup>1</sup> FLC afectada ha de ser ≥100 mg/L.

<sup>2</sup> Cada lesió focal ha de tenir una mesura ≥5 mm.

## A.4. Estadiatge

L'estadiatge permet fer una valoració categòrica de la massa tumoral d'interès pronòstic. A diferència dels limfomes, no és un estudi d'extensió de la malaltia en sentit anatòmic. Hi ha dos sistemes d'estadiatge consensuats en l'MM: el sistema de Durie i Salmon (DS), desenvolupat l'any 1975, i l'*International Staging System* (ISS), de l'any 2003 (vegeu la Taula 5).<sup>20</sup> Es recomana emprar preferentment el sistema ISS perquè és més senzill i sense elements interpretatius (com la valoració de les lesions òssies). Amb el sistema ISS, els pacients es divideixen en tres estadis en proporcions similars. Concretament, els pacients amb ISS de risc baix, intermedi i alt constitueixen el 28%, 39% i 33%, respectivament, dels malalts diagnosticats d'MM actiu i presenten supervivències globals (SG) mitjanes de 62, 44 i 29 mesos, respectivament.<sup>21</sup>

L'estudi citogenètic avaluat mitjançant FISH constitueix el factor pronòstic aïllat més important en els pacients amb mieloma múltiple, tot i que no es va incloure a la descripció de l'ISS. Per aquest motiu, es va desenvolupar el sistema R-ISS (ISS revisat), que incorpora l'estudi mitjançant FISH i la determinació de l'LDH, tot classificant els pacients en tres grups pronòstics amb supervivència global (SG) a 5 anys del 82%, 62% i 40%, respectivament.<sup>22</sup>

**Taula 6. Sistemes d'estadiatge de l'MM**

| Estadis de Durie i Salmon <sup>20</sup>                       |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I*                                                            | Tots els següents:                                                                                                 | Hemoglobina >100 g/L<br>Calci sèric corregit <12 mg/dL<br>Rx seriada òssia normal o detecció de plasmocitoma solitari<br><br>Component monoclonal poc elevat:<br>IgG <50 g/L<br>IgA <30 g/L<br>BJ <4 g/24 hores |
| Sense criteris d'estadi I ni III                              |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |
| III                                                           | Qualsevol dels següents:                                                                                           | Hemoglobina <85 g/L<br>Calci sèric corregit >12 mg/dL<br>Lesions lítiques a >2 àrees òssies<br><br>Component monoclonal elevat:<br>IgG >70 g/L<br>IgA >50 g/L<br>BJ >12 g/24 hores                              |
| Subclassificació:                                             |                                                                                                                    | A Creatinina sèrica <2 mg/dL<br>B Creatinina sèrica >2 mg/dL                                                                                                                                                    |
| Estadis de l'International Staging System (ISS) <sup>21</sup> |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |
| I                                                             | beta <sub>2</sub> -microglobulina <3,5 mg/L i albúmina ≥3,5 g/dL                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |
| II                                                            | beta <sub>2</sub> -microglobulina 3,5-5,5 mg/L<br>beta <sub>2</sub> -microglobulina <3,5 mg/L i albúmina <3,5 g/dL |                                                                                                                                                                                                                 |
| III                                                           | beta <sub>2</sub> -microglobulina ≥5,5 mg/L                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
| Estadi R-ISS <sup>22</sup>                                    |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |
| I                                                             | ISS estadi I, citogenètica de risc estàndard** i LDH normal                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
| II                                                            | No compleix criteris de R-ISS I ni R-ISS III                                                                       |                                                                                                                                                                                                                 |
| III                                                           | ISS estadi III i citogenètica d'alt risc i/o LDH elevada***                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |

Rx: radiografia; BJ: proteïna de Bence-Jones; MMQ: mieloma múltiple quiescent.

\*A la classificació DS, l'estadi IA es correspon íntegrament amb el concepte d'MMQ.

\*\*Citogenètica de risc estàndard: absència del (17p) i/o t(4;14) i/o t(14;16). Citogenètica d'alt risc: presència del (17p) i/o t(4;14) i/o t(14;16).

\*\*\*LDH elevada: LDH sèrica superior al límit de la normalitat.

## A.5. Criteris de resposta<sup>17,23-25</sup>

**Taula 7. Criteris de resposta de l'MM**

| Resposta                          | Criteris                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resposta completa (RC)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunofixació negativa en sèrum i en orina.</li> <li>Desaparició de tots els plasmocitomes de parts toves.</li> <li>&lt;5% de cèl·lules plasmàtiques en la medul·la òssia.</li> <li>En pacients en què la malaltia només sigui mesurable mitjançant les cadenes lliures en sèrum (mieloma oligosecretor), cal considerar l'RC si s'assoleix una ràtio normal (entre 0,26 i 1,65) en dues determinacions consecutives, a més a més de tots els altres criteris.</li> </ul> <p>En pacients que presenten RC es poden definir dos subgrups amb més profunditat de resposta:</p> <p>Resposta completa rigorosa (RCr)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ràtio de cadenes lleugeres lliures normal.</li> <li>Absència de cèl·lules plasmàtiques fenotípicament aberrants a la medul·la òssia per determinació amb citometria de flux multiparamètrica (≥4 colors) amb un recompte mínim de 3.000 cèl·lules plasmàtiques.</li> </ul> <p>Resposta completa molecular (RCm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A més de tots els criteris esmentats d'RC, ASO-PCR negativa (sensibilitat 10<sup>-5</sup>).</li> </ul> |
| Molt bona resposta parcial (MBRP) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteïna M en sèrum i en orina detectable per immunofixació, però no per electroforesi, o bé</li> <li>Reducció de la proteïna M en sèrum ≥90% i una quantitat de proteïna M en orina menor de 100 mg en 24 hores (0,1 g/24 h).</li> </ul> <p>* En pacients en què la malaltia només es pot mesurar mitjançant les cadenes lliures en sèrum (mieloma oligosecretor), cal considerar MBRP si s'aconsegueix una disminució &gt;90% de la diferència de nivells entre la cadena afectada i la no afectada en dues determinacions consecutives, a més de tots els altres criteris.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Resposta parcial (RP)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducció de la proteïna M en sèrum ≥50% i reducció de la proteïna M en orina ≥90% o menor de 200 mg en 24 hores (0,2 g/24 h).</li> <li>* Si la proteïna M no és mesurable en sèrum ni orina, cal una reducció ≥50% de la diferència entre els nivells de la cadena lleugera afectada i els de la cadena no afecta; si les cadenes lleugeres lliures en sèrum tampoc no són mesurables, cal una disminució ≥50% del percentatge de cèl·lules plasmàtiques a la medul·la òssia sempre que el nivell basal sigui ≥30%.</li> <li>A més del criteri previ, si en el moment basal s'han detectat plasmocitomes mesurables de parts toves, s'han de reduir a &lt;50% de la grandària basal.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Taula 7. Criteris de resposta de l'MM**

| Resposta                              | Criteris                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resposta menor (RM)</b>            | <p>Aquesta categoria és aplicable únicament a pacients amb mieloma en recaiguda/refractari, ja que la seva utilitat és comparar grups de pacients en estudis clínics. Cal considerar sempre un apartat específic de la malaltia estable i en la comunicació de resultats s'ha de separar de l'RP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducció de la proteïna M en sèrum <math>\geq 25\%</math>, però <math>\leq 49\%</math> i reducció de la proteïna M en orina de 24 hores entre el 50% i el 89%, però encara superior a 200 mg en 24 hores (0,2 g/ 24 h).</li> <li>A més del canvi de criteri previ, reducció de la mida dels plasmocitomes de parts toves entre el 25-49%, en el cas que hi hagi plasmocitomes mesurables en el moment basal.</li> <li>Inexistència de creixement en nombre o mida de les lesions osteolítiques basals (l'aparició d'una fractura per compressió no exclou la resposta).</li> </ul>                                                     |
| <b>Malaltia estable (ME)</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>No presenta criteris d'RC, MBRP o RP, però tampoc de progressió (cal incloure l'RM com a subgrup de la ME).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Progressió de la malaltia (PM)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Augment <math>\geq 25\%</math> respecte al nivell més baix absolut de qualsevol dels paràmetres següents:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteïna M en sèrum (amb augment absolut <math>\geq 0,5</math> g/dL).</li> <li>Proteïna M en orina (amb augment absolut <math>\geq 200</math> mg/24 h).</li> <li>En pacients sense CM mesurable en sèrum ni en orina, augment absolut <math>\geq 10</math> mg/L de la diferència entre els nivells de cadena lleugera afectada i no afectada.</li> <li>Percentatge de cèl·lules plasmàtiques en medul·la òssia (amb increment absolut <math>\geq 10\%</math>).</li> <li>Noves lesions òssies o plasmocitomes de parts toves o augment de mida dels presents en el moment basal.</li> </ul> </li> <li><b>Aparició d'hipercalcèmia (calci sèric corregit <math>&gt;11,5</math> mg/dL) atribuïble únicament al mieloma.</b></li> </ul>                                                  |
| <b>Recaiguda clínica</b>              | <p>La recaiguda clínica requereix com a mínim un dels paràmetres següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicadors directes d'augment de la malaltia i/o disfunció orgànica (criteris CRAB) atribuïbles a la proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques subjacent (no es fa servir en càlcul de temps de progressió o progressió lliure de malaltia, però es valora com una dada que es pot reportar opcionalment a la pràctica clínica).</li> <li>Desenvolupament de nous plasmocitomes de teixit tou o de lesions òssies.</li> <li>Increment definit en la mida de plasmocitomes existents o de lesions òssies. Un augment definitiu es descriu com un augment del 50% (i almenys 1 cm) en mesuraments seriatos mitjançant la suma dels productes d'entrecreuament de diàmetre de lesions mesurables.</li> <li>Hipercalcèmia (<math>&gt;11,5</math> mg/dL).</li> <li>Disminució de l'hemoglobina <math>\geq 2</math> g/dL no associada al tractament.</li> </ul> |



**Taula 7. Criteris de resposta de l'MM**

| Resposta                                                                                  | Criteris                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augment a la creatinina sèrica de 2 mg/dL o superior des de l'inici del tractament i atribuïble a mieloma.</li> <li>• Hiperviscositat associada a la paraproteïna sèrica.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Recaiguda des d'RC</b><br>(únicament per a supervivència lliure de malaltia)           | <p>Com a mínim un dels paràmetres següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaparició de la proteïna M en sèrum o orina per immunofixació o electroforesi.</li> <li>• Desenvolupament de <math>\geq 5\%</math> de cèl·lules plasmàtiques en la medul·la òssia.</li> <li>• Aparició de qualsevol altre símptoma de progressió (p. ex., nou plasmocitoma, lesions lítiques a l'os o hipercalcèmia, tal com es descriu a sota de la taula).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Recaiguda des d'MMR negativa</b><br>(únicament per a supervivència lliure de malaltia) | <p>Com a mínim un dels paràmetres següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pèrdua de l'estat de l'MMR negativa (evidència de cèl·lules plasmàtiques clonals per citometria de flux o <i>Next Generation Sequencing</i> (NGS), o positivitats de prova d'imatge per recurrència del mieloma).</li> <li>• Reaparició del component monoclonal en sèrum o en orina per immunofixació o electroforesi.</li> <li>• Desenvolupament de <math>\geq 5\%</math> de cèl·lules plasmàtiques en la medul·la òssia.</li> <li>• Aparició de qualsevol altre símptoma de progressió (p. ex., nou plasmocitoma, lesions lítiques a l'os o hipercalcèmia, tal com es descriu sota de la taula).</li> </ul> |

Totes les categories de resposta han de ser confirmades en dues avaluacions consecutives, practicades en qualsevol moment, però abans d'iniciar un nou tractament. La valoració de medul·la òssia no requereix confirmació. No cal fer proves d'imatge per valorar la resposta excepte en el cas de sospita clínica de progressió.

Les categories RC, RP i ME també requereixen que no hi hagi evidència de malaltia progressiva.

L'any 2016 es van publicar uns criteris addicionals que inclouen el de malaltia mínima residual negativa en pacients en RC mitjançant l'anàlisi de medul·la òssia (*Next Generation Flow* o *Next Generation Sequencing* [NGS]) i les tècniques d'imatge.<sup>17</sup>

**Taula 8. Criteris d'MMR negativa segons l'IMWG**

| Resposta                            | Criteris <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MMR negativa sostinguda             | MMR negativa a la medul·la òssia (per citometria de flux <i>Next Generation Flow</i> i/o <i>Next Generation Sequencing</i> [NGS]) i per imatge, tal com es defineix sota la taula, confirmada com a mínim amb un any de diferència. <sup>2</sup><br><br>Poden utilitzar-se avaluacions subseqüents per a més especificació de la durada de la negativitat (p. ex., MMR negativa a 5 anys, etc.).                                                    |
| MMR negativa per citometria de flux | Absència de cèl·lules plasmàtiques clonals aberrants mitjançant citometria de flux ( <i>Next Generation Flow</i> ) <sup>3</sup> en aspirat de medul·la òssia, emprant el procediment estàndard segons <i>EuroFlow</i> per a la detecció de l'MMR en mieloma múltiple (o mètode equivalent validat) amb un mínim de sensibilitat d'1 en 10 <sup>5</sup> cèl·lules nucleades o superior.                                                              |
| MMR negativa per seqüenciació       | Absència de cèl·lules plasmàtiques clonals mitjançant NGS en aspirat de medul·la òssia, en el qual la presència d'un clon es defineix com almenys de 2 lectures de seqüència idèntiques obtingudes després de la seqüenciació de l'ADN de l'aspirat de medul·la òssia, emprant la plataforma <i>Lymphosight</i> ® (o un mètode equivalent validat) amb un mínim de sensibilitat d'1 en 10 <sup>5</sup> cèl·lules nucleades o superior. <sup>4</sup> |
| Imatge + MMR negativa               | MMR negativa definida per citometria de flux ( <i>Next Generation Flow</i> ) o NGS i desaparició de cada àrea d'increment del radiotracador detectada mitjançant PET-TC basal o previ, o disminució a un SUV ( <i>standardised uptake value</i> ) inferior al del pool sanguini mediastínic o al del teixit normal circumdant. <sup>5</sup>                                                                                                         |

<sup>1</sup> Totes les categories de resposta requereixen dues avaluacions consecutives en qualsevol moment abans de la implantació de qualsevol nou tractament. Per a l'MMR no calen dues avaluacions consecutives, però es recomana tenir la informació de l'MMR després de cada fase de tractament (p. ex., després de la inducció, HDT/auto-TPH, consolidació, manteniment). Les proves d'MMR s'han de començar només quan se sospita resposta completa. Totes les categories de l'MMR també requereixen que no hi hagi evidència de lesions òssies noves o progressives, en el cas que es vagin fer estudis radiològics. No es requereixen estudis radiològics per complir aquests requisits de resposta, exceptuant-ne l'FDG-PET per a l'MMR.

<sup>2</sup> Quan es reporti MMR negativa sostinguda, cal esmentar el mètode utilitzat (p. ex., MMR negativa sostinguda per citometria de flux, MMR negativa sostinguda per seqüenciació).

<sup>3</sup> La citometria de flux de medul·la òssia ha de complir amb les guies de *Next Generation Flow* (NGF).<sup>26</sup>

<sup>4</sup> L'assaig de seqüenciació d'ADN en medul·la òssia s'ha de fer utilitzant un mètode validat, com ara *LymphoSIGHT*® (Sequentia).

<sup>5</sup> Criteris utilitzats per Zamagni et al. i panell expert (IMPeTUs).<sup>27-28</sup> Les imatges han de ser realitzades una vegada determinada l'MMR negativa mitjançant la citometria de flux paramètrica (MFC, per les sigles en anglès) o per NGS.

## B. Tractament primari del mieloma múltiple i del plasmacitoma: revisió de l'evidència i recomanacions

### B.1. Plasmocitoma solitari

#### B.1.1. Plasmocitoma solitari ossi

Les característiques clíniques del plasmocitoma solitari ossi inclouen el dolor com a símptoma predominant, que es pot acompanyar d'afectació neurològica per compressió o contigüitat i/o fractures patològiques. Es localitza preferentment a l'esquelet axial, tot i que pot afectar qualsevol os. El diagnòstic es basa en la verificació histològica de la lesió primitiva i l'absència de signes de malaltia sistèmica (medul·la òssia amb menys del 10% de cèl·lules plasmàtiques, component monoclonal absent o de poca entitat i absència de signes CRAB). L'RMN és d'elecció en els plasmocitomes de l'esquelet axial.<sup>29-30</sup> Els plasmocitomes solitaris d'origen ossi presenten un índex de transformació en mieloma múltiple a 5 i 10 anys del 51% i el 72%, respectivament.<sup>31</sup>

#### Tractament

La radioteràpia és el tractament d'elecció. La cirurgia té un paper mal definit, però pot ser necessària com a tractament estabilitzador de la columna. En aquests casos, l'estabilització quirúrgica de columna s'ha de completar posteriorment amb el tractament específic del plasmocitoma mitjançant radioteràpia amb intenció radical. Tenint en compte la relativa raresa del plasmocitoma solitari, les bases del tractament amb radioteràpia provenen únicament d'estudis retrospectius.

La dosi mínima necessària per obtenir un control local adequat de la malaltia és de 35 Gy.<sup>32</sup> Diferents autors recomanen dosis que van des de 35 Gy a 40 Gy o superiors.<sup>32-35</sup> Les recomanacions publicades per l'*United Kingdom Myeloma Forum* són d'un mínim de 40 Gy en 20 fraccions.<sup>36</sup> S'ha descrit una relació entre dosi i control local en funció del volum tumoral.<sup>34,37-38,59,67,69</sup> Així doncs, en lesions de més de 5 cm les dosis recomanades són entre 40-50 Gy. Les guies de l'*International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) recomanen dosis de 35 Gy a 40 Gy per a lesions <5 cm i dosis de 40-50 Gy per a lesions ≥5 cm.<sup>39-40</sup> El volum tumoral clínic (CTV, per les sigles en anglès) ha d'incloure el volum tumoral macroscòpic (GTV, per les sigles en anglès) amb un marge de 0,5 cm a 3 cm en funció de la localització i respectant estructures anatòmiques. A les guies NCCN versió 1. de 2020, les dosis recomanades són de 40-50 Gy a 1,8-2 Gy/fracció en el camp afectat (*involved field*).<sup>41</sup>

**Recomanació**

La radioteràpia és el tractament d'elecció en el maneig del plasmocitoma solitari ossi. Cal irradiar l'àrea amb un marge afectat suficient en funció de la localització i respectant estructures anatòmiques. Es recomana administrar dosis entre 40-50 Gy. En casos seleccionats (<5 cm) es podria administrar una dosi no inferior a 35 Gy amb esquema normofraccionat, tret que interressi escurçar el temps de tractament per edat avançada, comorbiditats, distància, etc.

**B.1.2. Plasmocitoma solitari extramedul·lar**

El plasmocitoma solitari extramedul·lar (PSE) és una entitat encara menys freqüent, en què les cèl·lules clonals afecten teixits tous en absència de malaltia sistèmica detectable. En comparació amb el plasmocitoma ossi, l'evolució a mieloma múltiple és poc freqüent (10% a 30% a 10 anys). En la majoria de casos (80%) es localitza en el tracte respiratori superior, el cap i el coll.<sup>42-46</sup> Els criteris definitoris (segons l'*International Myeloma Working Group*) són: tumor extramedul·lar de cèl·lules plasmàtiques clonals, sense afectació de medul·la òssia i sense altres lesions òssies a distància ni afectació d'altres òrgans (ni anèmia, ni hipercalcèmia ni insuficiència renal).<sup>47</sup> Els símptomes més freqüents són els relacionats amb l'afectació local: massa nasal, obstrucció nasal, dolor i epistaxi.<sup>42</sup> La ressonància magnètica (RM) és d'elecció per a les lesions que afecten els teixits tous i per als plasmocitomes localitzats a l'àrea del cap i del coll. La tomografia per emissió de positrons (PET) és necessària per determinar l'abast de la malaltia extramedul·lar i establir si la lesió és única.<sup>45</sup>

**Tractament**

El tractament d'elecció és la radioteràpia, amb un control local entre el 80-100%.<sup>42,44</sup> Cal incloure el tumor primari amb un marge de 0,5 a 3 cm.<sup>48</sup> La dosi que ha de rebre el volum diana ha de ser entre 40 i 50 Gy (mínim 50 Gy en tumors més grans de 5 cm). Fraccionament: 1,8-2 Gy/sessió. Es pot utilitzar cirurgia en el cas de tumors petits i quan suposi un risc acceptable de seqüeles.<sup>43,49-50</sup> El tractament amb irradiació dels ganglis regionals és controvertit i no es recomana, excepte en els casos de malaltia mediastínica massiva (*bulky*) o quan hi ha malaltia ganglionar provada.<sup>49</sup> La recaiguda regional es pot rescatar quirúrgicament o amb radioteràpia i no augmenta el risc de progressió o mieloma.

**Recomendación**

La radioteràpia es el tractament d'elecció del plasmacitoma solitari extramedul·lar. L'àrea afectada s'ha d'irradiar amb un marge suficient (0,5 a 3 cm) a una dosi de 40 Gy a 50 Gy.

## B.2. Tractament de primera línia del mieloma múltiple

El tractament del mieloma es basa en combinacions d'agents actius capaços d'induir una resposta completa o parcial en la majoria de pacients, típicament combinacions d'inhibidors del proteasoma amb immunomoduladors i corticoides i/o alquilants i, més recentment, anticossos monoclonals. Aquest tractament s'anomena 'd'inducció' i té una durada limitada. En els pacients amb un estat general adequat, la intensificació amb dosis altes de melfalan i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics ha demostrat millorar la qualitat de la resposta obtinguda amb el tractament d'inducció. Després d'un tractament d'inducció, seguit o no d'intensificació, els pacients que mostren resposta al tractament es beneficien d'un tractament continuat de manteniment, habitualment amb algun dels fàrmacs emprats en la inducció que sigui factible administrar de forma prolongada. Els pacients en recaiguda poden beneficiar-se de combinacions similars amb la incorporació de fàrmacs diferents dels que han fracassat en la línia o línies de tractament prèvies.

### B.2.1. Tractament d'inducció en pacients candidats a trasplantament autòleg

Els pacients de nou diagnòstic, de fins a 65-70 anys i sense comorbiditats greus, han de ser considerats candidats a trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics, d'acord amb l'evidència disponible. El tractament d'inducció en aquests pacients ha de ser el que presenti una millor relació entre eficàcia, en termes de profunditat de resposta, i toxicitat, així com que no inclogui fàrmacs que puguin reduir la capacitat de mobilització de progenitors hematopoètics.

La combinació de bortezomib, talidomida i dexametasona (VTd) va demostrar superioritat en tres estudis de Fase III aleatoritzats sobre els estàndards previs de talidomida i dexametasona (estudi del grup italià GIMEMA [GIMEMA MM-BO 2005] i el Grup Espanyol de Mieloma [GEM]) o de bortezomib i dexametasona [estudi de l'*Intergroupe Francophone du Myeloma* (IFM)], i disposa d'indicació per part de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), així com de preu i reemborsament al nostre país.<sup>51</sup> Les dosis i el nombre de cicles de tractament no són iguals en els tres estudis pivotals, però els millors resultats en termes de resposta després de la inducció semblen ser els de l'estudi del grup GEM, en què es van administrar 6 cicles d'inducció de 28 dies de durada, incloent en cada cicle 4 dosis de bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> els dies 1, 4, 8 i 11; 8 dosis de dexametasona (40 mg dies 1-4, 9-12) i talidomida continuada escalant-la de 50 a 200 mg/dia segons tolerància. El principal efecte indesitjat que cal controlar amb l'esquema de tractament VTd és la neuropatia perifèrica, que pot ser deguda tant a bortezomib com a talidomida.

La combinació de bortezomib, lenalidomida i dexametasona (VRd) ha estat extensament avaluada en pacients candidats o no a TPH i probablement és tan eficaç com l'anterior i menys tòxica.<sup>52-54</sup> Malgrat això, no hi ha cap estudi comparatiu directa amb VTd.

Recentment, diversos estudis de Fase II i III han avaluat el benefici d'afegir un anticòs monoclonal anti-CD38 (daratumumab o isatuximab) a una combinació d'inhibidor del proteasoma (IP), immunomodulador i dexametasona (VTd, VRd o KRd). De tots aquests estudis, l'únic que ja ha publicat resultats és l'estudi pivotal CASSIOPEIA de Fase III, que compara l'estàndard VTd amb VTd associat a daratumumab. L'estudi CASSIOPEA ha demostrat un benefici de bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab (D-VTd), en comparació amb VTd, en la taxa de respostes completes estrictes (29% vs. 20%) i en la supervivència lliure de malaltia (SLM) a 44 mesos de

seguiment, mediana no assolida amb D-VTd vs. 51,5 mesos amb VTd (HR = 0,58 [0,47-0,72];  $p < 0,0001$ ), per la qual cosa ha estat aprovat com a tractament d'inducció per l'EMA i per les autoritats estatals.<sup>55</sup>

### B.2.2. Intensificació amb altes dosis de melfalan i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics

La quimioteràpia a altes dosis té com a objectiu reduir encara més la malaltia residual present després de la inducció per tal d'aconseguir una resposta de la màxima qualitat possible.<sup>56-57</sup> Independentment de la inducció utilitzada, la taxa de respostes completes obtingudes després de la inducció i la profunditat d'aquestes respostes augmenten després del procediment.<sup>58-59</sup>

Els estudis que han avaluat altes dosis de melfalan i el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) respecte a estratègies alternatives de consolidació han demostrat de forma sistemàtica millor SLP i SG a la branca del TPH.<sup>53,60-62</sup> Melfalan (200 mg/m<sup>2</sup>) és el règim de condicionament estàndard.<sup>63-70</sup> La dosi de melfalan s'ha d'ajustar en el cas de pacients que presenten insuficiència renal. És recomanable obtenir progenitors hematopoètics per a dos procediments (>4M CD 34/kg) en la mobilització en previsió d'un eventual segon trasplantament.

#### Trasplantament en pacients resistents al tractament d'inducció

En pacients que no aconseguixin una resposta parcial (RP) durant la inducció (malaltia estable) s'ha de valorar de forma individualitzada si cal procedir amb el TPH o cal iniciar un tractament de segona línia. En pacients amb progressió franca durant la inducció està indicat un tractament alternatiu de segona línia. Si la resposta al tractament de segona línia és adequada, s'ha de valorar interrompre'l i fer el TPH en segona línia.

#### Procediments alternatius d'intensificació. TPH autòleg en tàndem i TPH autòleg-al·logènic en tàndem

Hi ha dades indirectes i d'assaigs clínics no aleatoritzats en favor de fer dur a terme dos procediments de TPH autòleg en pacients de risc. Se'n podrien beneficiar els pacients d'alt risc citogenètic en què la resposta després de la inducció i el TPH es deu bàsicament al benefici del TPH, però que tot i així no aconseguixen la resposta completa després d'aquest. En atenció al baix nivell d'evidència del TPH en tàndem, i tenint en compte el mal pronòstic d'aquests pacients amb un tractament estàndard, es recomana valorar la possibilitat d'un TPH en tàndem de forma individualitzada en pacients amb les característiques descrites prèviament.

La combinació de TPH autòleg-al·logènic en tàndem d'intensitat reduïda podria beneficiar pacients de molt alt risc després de resposta al tractament estàndard, tot i que l'evidència és poc consistent en diversos assaigs clínics.<sup>71-73</sup> S'ha de valorar la inducció seguida de TPH autòleg-al·logènic en tàndem d'intensitat reduïda en pacients amb leucèmia de cèl·lules plasmàtiques primària. Aquests pacients no estan representats en cap dels assaigs clínics pivotals esmentats anteriorment i presenten un pronòstic infaust amb un abordatge estàndard (vegeu Annex 3).<sup>62,74-85</sup>

### B.2.3. Manteniment post-TPH

Després d'una inducció òptima i un trasplantament de progenitors hematopoètics, almenys el 50% dels pacients continuen amb malaltia detectable per mètodes d'alta sensibilitat. El tractament de manteniment post-TPH ha demostrat eficàcia en assaigs de Fase III aleatoritzats, respecte a l'abstenció terapèutica. Diferents tractaments de manteniment emprats (interferó, glucocorticoides, talidomida o bortezomib) presenten un perfil de seguretat que en dificulta el maneig a llarg termini i en limita el benefici terapèutic. L'únic fàrmac aprovat com a manteniment al nostre país és la lenalidomida.

Tres estudis aleatoritzats de Fase III han analitzat el paper del manteniment amb lenalidomida post-TPH autòleg.<sup>77-78,86</sup> L'objectiu primari (OP) d'aquests tres estudis va ser l'SLP, i tots tres van demostrar una reducció del risc de progressió o mort amb lenalidomida de manteniment, en comparació amb placebo/observació. A més, l'estudi més sòlid va demostrar un augment significatiu de l'SG.<sup>87</sup> El benefici en termes d'SLM i SG es va confirmar en una metanàlisi dels tres assaigs.<sup>88</sup>

L'inhibidor del proteasoma oral ixazomib també ha evidenciat eficàcia com a manteniment, respecte al placebo.<sup>89</sup> Presenta un perfil de toxicitat més baix que bortezomib o carfilzomib i una posologia més adequada per al tractament perllongat, però de moment el manteniment amb ixazomib no ha estat aprovat per part de l'EMA.

Així mateix, s'ha avaluat el tractament de manteniment amb daratumumab (estudi CASSIOPEIA), tot i que no s'ha convertit en estàndard de tractament pel fet que, en aquest assaig, daratumumab de manteniment durant 2 anys va ser únicament beneficiós en termes d'SLP en el subgrup de pacients que no havia rebut daratumumab durant la inducció (HR = 0,39 [0,24 – 0,47]), sense presentar benefici en el subgrup de pacients tractats amb daratumumab en el tractament d'inducció (HR = 1,05 [0,73 – 1,51]) amb diferències inter i intragrupals en aquest subgrup preespecificat ( $p$  d'interacció <0,0001).<sup>55</sup>



## Recomendaciones

El grup encarregat de l'elaboració d'aquesta guia considera que, davant l'existència de combinacions emergents de toxicitat acceptable i eficàcia com a mínim igual que la dels tractaments aprovats, els pacients de nou diagnòstic s'han d'incloure en assaigs clínics explorant induccions i manteniments optimitzats sempre que sigui possible.

La combinació assistencial autoritzada i recomanada es BTZ, + TAL + DEXA amb daratumumab (D-VTd). *Nivell d'evidència IA*. Es recomanen cicles de tractament segons la pauta especificada a l'apèndix.

El grup d'experts també reconeix la combinació de BTZ + LEN + DEXA (VRd) com a possiblement menys tòxica i d'igual eficàcia que VTd, així com les combinacions de BTZ + LEN + DEXA amb isatuximab o daratumumab (I-VRd, D-VRd) com a probablement més eficaces que VRd, en base a dades publicades, que no són encara les de registre, per la qual cosa aquesta recomanació serà revisada tan bon punt es disposi d'indicació per part de les agències reguladores i existeixin condicions de preu i reemborsament.

En pacients que aconseguixen almenys una malaltia estable després de la inducció, cal realitzar, si no existeix cap contraindicació, un tractament d'intensificació amb melfalan a dosis altes ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) (*nivell d'evidència IA*) i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

El condicionament amb melfalan  $200 \text{ mg/m}^2$  s'ha d'ajustar en pacients amb insuficiència renal (*nivell d'evidència IA*). Es recomana mobilitzar progenitors hemopoètics en quantitat suficient per a dos procediments ( $>4\text{M CD } 34/\text{kg}$ ) (*nivell d'evidència IIB*).

Els pacients en progressió durant la inducció no són candidats a TPH en primera línia, però cal valorar el TPH en cas de resposta al tractament de rescat. Els pacients amb malaltia estable després de la inducció es poden beneficiar del TPH (*nivell d'evidència IIB*), però aquesta opció cal valorar-la de forma individualitzada en relació amb un tractament de segona línia i un TPH després d'aquest.

El TPH autòleg en tàndem o el TPH autòleg-al·logènic en tàndem amb condicionament d'intensitat reduïda s'ha de valorar de forma individualitzada en pacients amb les característiques de molt mal pronòstic descrites a l'apartat anterior.

S'aconsella iniciar el tractament de manteniment després de la recuperació de xifres hemoperifèriques o 90-100 dies després del TPH en els pacients amb  $\geq \text{RP}$  post-TPH autòleg. El tractament recomanat és lenalidomida  $10 \text{ mg/dia}$  fins a la progressió (*nivell d'evidència IA*).



**Taula 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                             | Disseny                                                                                                                                                            | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                               | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90   | Cavo et al.<br><i>Blood</i> 2007                                   | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM no tractats<br>prèviament,<br>candidats a<br>TPH.<br><br>Anàlisi per ITT.                                     | - <b>Exptal.</b> : VTd (x 3 cicles)<br>(n = 199)<br><br>- <b>Ctrl.</b> : tal/ dexta (x 3 cicles)<br>Doble auto-TPH posterior<br>(n = 200)                                        | <b>Objectius primaris:</b><br>- TR (RP + RC) pre-1r TPH:<br>92% vs. 78,5%; $p < 0,001$<br>- Taxa d'RC pre-1r TPH:<br>21% vs. 6%; $p < 0,001$<br>- TR ( $\geq$ MBPR) pre-1r TPH:<br>61% vs. 30%; $p < 0,001$<br><br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SLP a 2 a.: 90% vs. 80%; $p = 0,009$<br>- Neuropatia perifèrica grau 3/4:<br>9% vs. 2,5%; $p = 0,005$                                                                                          |
| 51   | Actualització<br>Cavo et al.<br>(GIMEMA)<br><i>The Lancet</i> 2010 | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM no tractats<br>prèviament,<br>candidats a<br>TPH.<br><br>Anàlisi per ITT.<br><br>Seguiment de<br>36 mesos.    | - <b>Exptal.</b> : VTd (x 3 cicles)<br>(n = 241)<br><br>- <b>Ctrl.</b> : tal + dexta (x 3 cicles)<br>Doble auto-TPH posterior<br>(n = 239)                                       | <b>Objectiu primari:</b><br>- TRC + nRC post-inducció:<br>31% vs. 11%; $p < 0,0001$<br><br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TRC + nRC post. doble auto-TPH i<br>consolidació: 62% vs. 45%; $p = 0,0002$<br>- TFP o recaiguda a 3 anys:<br>29% vs. 39%; $p = 0,0061$<br>- SLP a 3 a.: 68% vs. 56%; $p = 0,0057$<br>- SG a 3 a.: 86% vs. 84%; $p = 0,30$<br>- EA grau 3/4: 56% vs. 33%; $p < 0,0001$                                                 |
| 59   | Actualització<br>Cavo et al.<br>(GIMEMA)<br><i>Blood</i> 2012      | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM no tractats<br>prèviament,<br>candidats a<br>TPH.<br><br>Anàlisi per<br>protocol<br>(inclou 321<br>pacients). | - <b>Exptal.</b> : VTd (x 3 cicles)<br>(n = 241) (PP = 160)<br><br>- <b>Ctrl.</b> : tal/ dexta (x 3 cicles)<br>Doble auto-TPH posterior<br>(n = 239) (PP = 161)<br><br>(N = 321) | <b>Objectiu primari:</b><br>- TRC + nRC post-inducció:<br>33,1% vs. 13,7%; $p = 0,0001$<br><br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TRC + nRC post. doble auto-TPH i<br>consolidació: 73,1% vs. 60,9%; $p = 0,020$<br>- TFP o recaiguda a 3 a.:<br>39% vs. 52%; $p = 0,040$<br>- SLP a 5 a.: 62% vs. 49%<br>HR = 0,69 (0,48-0,99); $p = 0,042$<br>- SG a 3 a.: 90% vs. 88%<br>HR = 0,72 (0,33-1,54); $p = 0,395$<br>- EA = 16,2% vs. 4,9%; $p = 0,001$ |

**Taula 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                   | Disseny                                                                                                                                                          | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                 | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 91   | Rosiñol et al.<br><i>Blood</i> 2012      | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM no tractats<br>prèviament,<br>candidats a<br>TPH<br><br>Anàlisi per ITT.<br><br>Seguiment de<br>35,2 mesos. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Br1: VTd (x 6 cicles)</li> <li>- Br2: VBCMP/ VBAAd x 4 →<br/>bortezomib (x 2 cicles)</li> <li>- Ctrl.: tal/ dexta (x 6 cicles)</li> </ul> Auto-TPH posterior<br>(N = 386) | <b>Objectius primaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRC post-inducció:<br/>35% vs. 14% vs. 21%; <math>p = 0,001</math>; <math>p = 0,01</math></li> <li>- Taxa de RC post. auto-TPH:<br/>46% vs. 24%; <math>p = 0,004</math>; <math>p = 0,2</math></li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP a 2 a. (m.): 56,2 vs. 28,2; <math>p = 0,01</math></li> <li>- SG a 4 a. = 74% vs. 65%; <math>p = NS</math></li> <li>- EA gr. 3/4: 14% vs. 5%</li> </ul> |
| 92   | Rosiñol et al.<br><i>Blood</i> 2019      | Anàlisi de<br>resposta<br>agrupada.                                                                                                                              | 1) Després del TPH<br>2) Després de la<br>consolidació                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RP o millor: (1) 372 (81,2) i (2) 369 (80,6)</li> <li>- RC: (1) 202 (44,1) i (2) 230 (50,2)</li> <li>- MBRP: (1) 142 (31,0) i (2) 116 (25,3)</li> <li>- RP: (1) 28 (6,1) i (2) 23 (5,0)</li> <li>- MBRP o millor: (1) 344 (75,1) i (2) 346 (75,5)</li> <li>- ME: (1) 6 (1,3) i (2) 1 (0,2)</li> <li>- PM: (1) 4 (0,9) i (2) 1 (0,2)</li> <li>- No avaluable: (1) 76 (16,6) i (2) 87 (19,0)</li> </ul>                                                                |
| 93   | Moreau P et al. IFM<br><i>Blood</i> 2011 | Fase III,<br>aleatoritzat,<br>obert.<br><br>Pacients amb<br>MM no tractats<br>prèviament,<br>candidats a<br>TPH.                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exptal.: VTd (x 4 cicles)<br/>(n = 100)</li> <li>- Ctrl.: Vd (x 4 cicles)<br/>(n = 99)</li> </ul> Auto-TPH posterior<br>(N = 199)                                         | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRC post-inducció: 13% vs. 12%; <math>p = 0,74</math></li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TR (RC + MBRP) post-inducció:<br/>49% vs. 36%; <math>p = 0,05</math></li> <li>- TR (RC+MBRP) post. auto-TPH:<br/>74% vs. 58%; <math>p = 0,02</math></li> <li>- Neutropatia perifèrica gr. 3/4:<br/>3% vs. 11%</li> </ul> Mediana de seguiment de 32 mesos.                                           |
| 94   | Mai EK et al.<br><i>Leukemia</i> 2015    | Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat.                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ctrl.: bortezomib +<br/>doxorubicina +<br/>dexametasona</li> <li>- Exptal.: VCd</li> <li>- Auto-TPH posterior</li> <li>- Consolidació amb LEN</li> </ul> (N = 504)        | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥MBRP: 37,0% (93) vs. 34,3 (86%);<br/><math>p = 0,58</math></li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥CR: 8,4% (21) vs. 4,4% (11); <math>p = 0,10</math></li> <li>- ≥RP: 72,1% (181) vs. 78,1% (196); <math>p = 0,15</math></li> </ul>                                                                                                                                                              |

**Taula 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                               | Disseny                                             | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                         | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 95   | Durie et al.<br><i>The Lancet</i> 2017<br>SWOG S0777 | Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat. | - Ctrl.: Rd<br>- Exptal.: VRd<br>(N = 525)                                                                                                                                                                                 | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (m.):<br>HR = 43 (39-52) vs. HR = 30 (25-39);<br>p = 0,0018<br>(HR = 0,712; IC96%: 0,560-0,906)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 53   | Attal et al.<br><i>NEJM</i> 2017                     | Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat. | Inducció VRd (x 3 cicles) i<br>aleatorització, consolidació:<br>- Exptal.: VRd (x 5 cicles)<br>Lenalidomida 10 mg (a<br>partir del 3r mes 15 mg<br>opcional)<br>- Ctrl.: melfalan + TPH →<br>VRd (x 2 cicles)<br>(N = 700) | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP: 36 vs. 50<br>HR = 0,65; IC95% (0,53-0,80); p <0,001<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SG a 4 a.: 82% vs. 81%<br>- HR = 1,16 (0,80-1,68); p = 0,87<br>- EA: EA grau 3 o 4 significativament més<br>comuns en el grup de TPH que en el<br>grup VRd: hematològics<br>(95% vs. 64%; p <0,001),<br>gastrointestinals (28% vs. 7%; p <0,001)<br>i infeccions (20% vs. 9%, p <0,001).                                 |
| 92   | Rosiñol et al.<br>2019                               | Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat. | - VRd (x 6 cicles) seguit de<br>busulfan IV 9,6 mg/kg +<br>melfalan 140 mg/m <sup>2</sup><br>- Melfalan 200 mg/m <sup>2</sup><br>(N = 458)                                                                                 | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP: no es reporta, ja que les dades no<br>són prou madures.<br><b>Altres resultats:</b> la taxa de RC al final de<br>la teràpia d'inducció va ser del 33,4%<br>(a l'anàlisi estricta 26,2%) i la taxa de<br>MBRP o millor va ser del 66,6%.<br>Es van observar taxes similars en<br>pacients amb citogenètica d'alt risc (taxa<br>de RC, 34,8%; taxa de MBRP o millor,<br>70,7%).<br>Dades de supervivència immadurs. |
| 96   | Moreau et al.<br><i>CASSIOPEIA</i><br>2019           | Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat. | <b>Part 1:</b> Pre-TPH (x 4 cicles) i<br>post-TPH (x 2 cicles)<br>- Exptal.: D-VTd<br>- Ctrl.: VTd<br><b>Part 2:</b><br>- Observació vs.<br>manteniment<br>(N = 1.074)                                                     | <b>Objectiu primari:</b><br>- RC després de consolidació:<br>157 (29%) vs. 110 (20%);<br>HR = 1,60 (1,21-2,12); p = 0,0010<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SLP 18 mesos:<br>HR = 93% (90-95) vs. HR = 85% (81-88);<br>HR = 0,47; IC95% (0,33-0,67); p <0,0001<br>- SG = NA vs. NA;<br>HR = 0,43; IC95% (0,23-0,80)<br>- EA = 251 (47%) vs. 255 (47%)                                                                                            |

**Taula 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                            | Disseny                                                                                    | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55   | Moreau et al.<br>CASSIOPEIA<br>2021                               | Actualització.<br>Fase III,<br>prospectiu,<br>obert,<br>aleatoritzat.                      | <b>Part 1:</b> Pre-TPH (x 4 cicles) i<br>post-TPH (x 2 cicles)<br>- Exptal.: D-VTd<br>- Ctrl.: VTd<br><b>Part 2:</b><br>- Observació vs.<br>Manteniment<br>N = 1.074<br>886 pacients que van<br>presentar una RP o millor a<br>la Part 1 van ser assignats<br>aleatòriament a<br>daratumumab (442) o<br>observació només (444;<br>Figura 1).<br>373 (84%) de 442 pacients en<br>el grup daratumumab i<br>391 (88%) de 444 pacients en<br>el grup de només observació. | Seguiment de 35,4 mesos (IQR 30,2–39,9)<br>de la segona aleatorització.<br>- SLP:<br>NA (daratumumab) vs.<br>46,7 observació<br>HR = 0,53; IC95% (0,42–0,68); $p < 0,0001$<br>- RC o millor:<br>322 (73%) de 442 vs. 270 (61%) de 444<br>OR = 2,17; IC95% (1,54–3,07); $p < 0,0001$ ;<br>- TRG:<br>(440 [ $>99\%$ ] de 442 vs. 441 [ $99\%$ ] de 444)<br>- SG NA |
| 97   | Richardson<br><i>N Engl J Med</i> 2022<br>DETERMINATION           | Fase III                                                                                   | - VRd -> mobilització -><br>VRd (x 5 cicles) (n = 357)<br>- VRd -> melfalan -> TPH<br>VRd (x 2 cicles) (n = 365)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Seguiment de 76 mesos.<br><b>Objectius primaris:</b><br>- SLP: 46,2 vs. 67,5<br>HR = 1,53; IC95% (1,23 – 1,91); $p < 0,001$<br>- RP o millor: 95,0% vs. 97,5%; $p = 0,55$<br>- RC o millor = 42,0% vs. 46,8% ( $p = 0,99$ )                                                                                                                                      |
| 98   | Voorhees,<br>GRIFFIN<br><i>Blood</i> 2020                         | Fase II,<br>multicèntric,<br>aleatoritzat.                                                 | - D-VRd (n = 104)<br>- VRd (n = 103)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Objectiu primari:</b><br>- RC profunda: RCr al final de la<br>consolidació post-TPH:<br>42 (42,4%) vs. 31 (32,0%);<br>OR = 1,57; IC95% (0,87–2,82); $p = 0,068$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- TRG: 99,0% vs. 91,8%; $p = 0,0160$<br>- Taxa de MBRP o superior:<br>90,9% vs. 73,2%; $p = 0,0014$                                                          |
| 99   | Goldschmidt<br>GMMG-HD7<br><i>The Lancet<br/>Haematology</i> 2022 | Fase III, obert<br>multicèntric.<br><br><b>OP Part 1:</b> MMR<br>negativa<br>després de la | - Bortezomib +<br>lenalidomida +<br>dexametasona +<br>isatuximab ( <b>I-VRd</b> )<br>(n = 331)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | - MMR negativa post-inducció:<br>166 (50%) vs. 117 (36%);<br>OR = 1,82 IC95% (1,33–2,48); $p = 0,00017$<br>- RC: 80 (24 vs. 73 (22%);<br>OR = 1,12; IC95% (0,77–1,63); $p = 0,58$                                                                                                                                                                                |

**Taula 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any | Disseny                                                                                                                                            | Tractaments<br>(n)                                                                            | Resultats |
|------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|      |                        | teràpia<br>d'inducció en<br>la ITT.<br><br>OP Part 2: SLP a<br>partir de la<br>segona<br>aleatorització<br>(no objecte<br>d'aquesta<br>publicació) | - Bortezomib +<br>lenalidomida +<br>dexametasona (VRd) sols<br><br>(n = 329)<br><br>(N = 660) |           |

EA = esdeveniments adversos; a. = any; BTZ = bortezomib; Ctrl. = control; d = dia; dexta = dexametasona; D-VTd = bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab; ME = malaltia estable; MMR = malaltia mínima residual; Exptal. = experimental; gr. = grau; HR = hazard ratio; m. = mes; MBRP = molt bona RP; MM = mieloma múltiple; NA = no aconseguida; nRC = resposta gairebé completa; NS = no significatiu; OR = odds ratio; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; PM = progressió de la malaltia; PP = pacients per protocol; RC = resposta completa; RCr = resposta completa rigorosa; RG = resposta global; RP = resposta parcial; sem. = setmana; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; tal. = talidomida; TFP = temps transcorregut fins a la progressió; TPH = trasplantament de progenitors hematopoètics; TR = taxa de resposta; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global; ITT = intenció de tractar; tract. = tractament; VAd = vincristina + doxorubicina + dexametasona; VBA d = vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona; VBCMP = vincristina + carmustina + ciclofosfamida + melfalan + prednisona; VCd = bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona; VTd = bortezomib + talidomida + dexametasona.

**Taula 10. Avaluació de l'evidència sobre la intensificació i l'autotrasplantament de progenitors hematopoètics**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                  | Disseny                    | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                         | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100  | Moreau et al.<br>Blood 2002<br>IFM 9502 | Fase III,<br>aleatoritzat. | VAd (x 3 cicles) → mobilització<br>→ condicionament:<br>- <b>Exptal:</b> melfalan 200 mg/m <sup>2</sup><br>- <b>Ctrl:</b> melf 140 mg/m <sup>2</sup> + ICT<br><br>Manteniment amb IFN a les<br>dues branques.<br>(N = 282) | <b>Objectius primaris:</b><br>- Taxa de RC post-TPH:<br>35% vs. 29%; $p = 0,41$<br>- TR (RC+MBRP) post-TPH:<br>55% vs. 43%; $p = 0,06$<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SG a 45 m: 65,8% vs. 45,5%, $p = 0,05$<br>- SLM (mdna., m.): 20,5 vs. 21; $p = 0,6$<br>- Hospitalització post-TPH (mdna., d.):<br>19 vs. 23; $p < 0,001$<br>- Dies d'ATB IV post-TPH (mdna.):<br>8 vs. 11; $p < 0,001$<br>- Mucositis grau 3/4:<br>30% vs. 51%; $p < 0,001$                                                                                                                                                                                                      |
| 101  | Attal et al.<br>N Engl J Med<br>2003    | Fase III,<br>aleatoritzat. | VAd (x 3-4 cicles) →<br>mobilització:<br>- <b>Exptal.:</b> auto-TPH x 2<br>- <b>Ctrl.:</b> auto-TPH x 1<br><br>Manteniment amb IFN a les<br>dues branques<br>(N = 399)                                                     | <b>Objectiu primari:</b><br>- TR (RC+MBRP) post-TPH:<br>50% vs. 42%; $p = 0,10$<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SLE (mdna., m.): 30 vs. 25; $p = 0,03$<br>- SLE a 7 a.: 20% vs. 10%; $p = 0,03$<br>- SLR (mdna., m.): 36 vs. 29; $p < 0,01$<br>- SLR a 7 a.: 23% vs. 13%; $p < 0,01$<br>- SG (mdna. m.): 58 vs. 48; $p = 0,01$<br>- SG a 7 a.: 42% vs. 21%; $p = 0,01$<br><b>Objectius:</b><br>TPH en tàndem millora<br>significativament la SG.<br>Anàlisi per ITT.<br>MM estadi DS II-III, <65 a., NTP.<br>Grups equilibrats.<br>- <b>Exptal.:</b> 78% arriben al 2n TPH.<br>- <b>Ctrl.:</b> 85% se sotmeten a auto-TPH.<br>Mdna. de seguiment: 75 m. |

**Taula 10. Avaluació de l'evidència sobre la intensificació i l'autotrasplantament de progenitors hematopoètics**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                 | Disseny                                                                                                                            | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                              | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15   | Palumbo et al.<br>NEJM 2014                            | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM estadi<br>DS I-III, <65 a.,<br>candidats a TPH,<br>no tractats<br>prèviament. | Lenalidomida + dexta (x 4 cicles)<br>- <b>Exptal.:</b><br>melf + PDN + LEN (x 6 cicles)<br>- <b>Ctrl.:</b> melf 200/m <sup>2</sup> (x 2 cicles)<br>+ auto-TPH (x 1 cicle)<br>(N = 273)          | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.): 22,4 vs. 43,0; $p < 0,001$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG a 4 a.: 65,3% vs. 81,6%; $p = 0,02$<br><br>Mediana de seguiment 51,2 m.<br>Segona aleatorització manteniment:<br>amb lenalidomida o placebo.<br><br>La consolidació amb dosis altes de<br>melfalan i posterior auto-TPH millora<br>l'SLP i l'SG, en comparació amb la teràpia<br>MPR.           |
| 102  | Boccardo<br>et al.<br>JCO 2013                         | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM estadi<br>DS I-III, <65 a.,<br>candidats a TPH,<br>no tractats<br>prèviament. | Lenalidomida + dexta a dosis<br>baixes (x 4 cicles)<br>- <b>Exptal.:</b> Melf + PDN + LEN<br>(x 6 cicles)<br>- <b>Ctrl.:</b> melfalan 200/m <sup>2</sup> +<br>auto-TPH (x 1 cicle)<br>(N = 402) | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.) = 25 vs. 39; $p < 0,0002$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG a 4 a.: 72% vs. 70%; $p = 0,71$<br><br>Mediana de seguiment 45 m.<br>Segona aleatorització manteniment:<br>amb lenalidomida o placebo.<br><br>La consolidació amb dosis altes de<br>melfalan i posterior auto-TPH millora<br>l'SLP, en comparació amb la teràpia MPR.<br>Cap diferència amb l'SG. |
| 103  | Gay F et al.<br>Clin Lymphoma<br>Myeloma<br>Blood 2013 | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb<br>MM estadi<br>DS I-III, <65 a.,<br>candidats a TPH,<br>no tractats<br>prèviament. | Lenalidomida + dexta a dosis<br>baixes (x 4 cicles)<br>- <b>Exptal.:</b> ciclof + dexta + LEN<br>(x 6 cicles)<br>- <b>Ctrl.:</b> Melf 200/m <sup>2</sup> + auto-TPH<br>(x 1 cicle)<br>(N = 389) | Mediana de seguiment 27,4 m.<br><b>Objectiu primari:</b><br>- SLP a 2 a.: 61% vs. 72%<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG: 92% vs. 88%                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 104  | Attal et al.<br>NEJM 2017                              |                                                                                                                                    | Vegeu la Taula esquemes d'inducció                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 97   | Richardson<br>PG, N Engl J<br>Med. 2022                |                                                                                                                                    | Vegeu la Taula esquemes d'inducció                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

a. = any; ATB = antibiòtic; Auto-TPH = trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics;  
 BVAP = vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona; ciclof = ciclofosfamida; Ctrl. = control; d = dia; dexta = dexametasona;

**DS** = sistema Durie i Salmon; **Exptal.** = experimental; **ICT** = irradiació corporal total; **IFN** = interferó; **m.** = mes; **ICT**: irradiació corporal total; **IV** = intravenosa; **LEN** = lenalidomida; **mdna.** = mediana; **MBRP** = molt bona RP; **melf** = melfalan; **MPR** = melfalan + prednisona + lenalidomida; **NTP** = no tractats prèviament; **OP** = objectiu primari; **OS** = objectiu secundari; **PDN** = prednisona; **RC** = resposta completa; **RP** = resposta parcial; **SG** = supervivència global; **SLE** = supervivència lliure d'esdeveniment; **SLP** = supervivència lliure de progressió; **SLR** = supervivència lliure de recaiguda; **TPH** = trasplantament de progenitors hematopoètics; **TR** = taxa de resposta; **tract.** = tractament; **VAd** = vincristina + doxorubicina + dexametasona; **VMCP** = vincristina + melfalan + ciclofosfamida + prednisona.



**Taula 11. Estudis que avaluen el manteniment després del TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                               | Disseny                                                                       | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105  | Attal et al.<br>Blood 2006 (IFM)                     | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>MM STM <65 a.<br>sense tractament<br>previ. | Manteniment fins a progressió<br>Br. 1: placebo (n = 200)<br>Br. 2: pamidronat (n = 196)<br>Br. 3: talidomida 400 mg/d +<br>pamidronat (201)<br>(N = 597)                                                                                                                               | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLM a 3 a.: 36% vs. 37% vs. 52%;<br>p = 0,009<br><br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SLR: 38% vs. 39% vs. 51%;<br>p = 0,008<br>- SG: 77% vs. 74% vs. 87%;<br>p = 0,04                                                                                                                                                                   |
| 106  | HOVON-65<br>GMMG-HD4<br>Sonneveld et al.<br>JCO 2012 | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>MM STM <65 a.<br>sense tractament<br>previ. | - <b>Exptal:</b><br>I: (bortezomib + doxorubicina<br>+ dexametasona) x 3 →<br>Mob. i melf 200 + auto-TPH<br>Mant. BTZ 1,3/m <sup>2</sup> cada 2 setm.<br>x 2 anys<br><br>- <b>Ctrl.:</b><br>I: VAd x 3 → Mob. i melf 200<br>+ auto-TPH.<br>Mant. tal 50 mg/d. x 2 anys<br><br>(N = 827) | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP: 35 m vs. 28 m; p = 0,002<br>- TRG: 78% vs. 54%<br>- RC+MBRP = 4 2% vs. 14%<br>- SG = 61% vs. 55%; p = 0,07<br>HR = 0,77 (0,60-1,00)<br><br>No aleatoritzat del manteniment.<br>Mediana seguiment: 41 m.<br>BTZ ben tolerat i augmenta TR<br>post-TPH.<br>MM amb citogenètica alt risc:<br>al·lo-TPH i no van rebre<br>manteniment. |
| 91   | PETHEMA/GEM<br>Rosinó et al.<br>Blood 2012           | Fase III,<br>aleatoritzat.<br><br>MM STM <65 a.<br>sense tractament<br>previ. | Mant. x 3 anys:<br>- BTZ 1,3 mg/m <sup>2</sup> EV +<br>Tal 100 mg/d. cada 3 m.<br>- Tal 100 mg/d<br>INF alfa 3 MU/3 vegades/ setm.<br>- <b>Exptal.:</b> VT (90)<br>- <b>Ctrl.:</b> Tal (89)/INF (87)<br>(N = 386)                                                                       | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP = 78% vs. 63% vs. 49%;<br>p = 0,01<br><br><b>Objectiu secundari:</b><br>- RC = 23% vs. 11% vs. 19%; NS                                                                                                                                                                                                                              |
| 87   | McCarthy et al.<br>(CALGB 100104)<br>NEJM 2012       | Fase III,<br>aleatoritzat.                                                    | Inclusió després d'auto-TPH:<br>- Manteniment fins a progressió<br>- <b>Exptal.:</b> LEN 10 mg/d<br>(increment a 15 mg, si el<br>tolera)<br>- <b>Ctrl.:</b> placebo<br><br>(N = 460)                                                                                                    | <b>Objectiu primari:</b><br>- TFP: 46 m. vs. 27 m.; p <0,001<br><br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SLP a 3 a.: 66% vs. 39%; p <0,001<br>- SLE (m.): 43 vs. 27<br>- SG a 3 a.: 88% vs. 80%; p = 0,03<br>(HR = 0,62; IC95%: 0,40-0,95)<br>Actualització a 91 mesos:                                                                                                  |

**Taula 11. Estudis que avaluen el manteniment després del TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                            | Disseny                    | Tractaments<br>(n)                                                                                                 | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                   |                            |                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- TFP (mdna.): 57,3 m. vs. 28,9 m.;<br/><math>p &lt; 0,0001</math><br/>(HR = 0,57; IC95%: 0,46-0,71)</li> <li>- SG: 113,8 m. vs. 84,1 m.;<br/><math>p = 0,0004</math><br/>(HR = 0,60; IC95%: 0,46-0,80)</li> </ul> |
| 107  | Barlogie et al.<br>Blood 2008<br>(Arkansas Group) | Fase III,<br>aleatoritzat. | Manteniment: durant<br>inducció-TPH-manteniment<br>- Exptal.: talidomida 400 mg/d<br>- Ctrl.: placebo<br>(N = 668) | MM STM <65 a. STP<br><b>Objectiu primari:</b><br>- SLP a 5 a.: 56% vs. 45%; $p < 0,001$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG a 8 a.: 67% vs. 65%; $p < 0,09$                                                                                             |
| 108  | Lokhorst HM)<br>Blood 2010<br>(HOVON)             | Fase III,<br>aleatoritzat. | Manteniment:<br>- Exptal.: talidomida 50 mg/d<br>- Ctrl.: INF alfa<br>(N = 556)                                    | MM STM <65 a. STP<br><b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna.): 43 vs. 22; $p < 0,001$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG (mdna.): 73 vs. 60; $p = 0,77$                                                                                               |
| 109  | Morgan et al.<br>Blood 2012<br>(MRC UK)           | Fase III,<br>aleatoritzat. | Manteniment fins a progressió<br>- Exptal.: talidomida 100 mg/d<br>- Ctrl.: placebo<br><br>(N = 820)               | MM STM <65 a. STP<br>HR = 1,9. Aquesta cohort forma<br>part d'un estudi que avalua altres<br>teràpies no-TPH<br><b>Objectiu primari:</b><br>- SLP: 30 vs. 23<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG a 3 a.: 75% vs. 80%; $p = 0,26$                        |
| 110  | Spencer et al.<br>JCO 2009<br>(Australian Group)  | Fase III,<br>aleatoritzat. | Manteniment durant 12 m.<br>- Exptal.: talidomida 200 mg/d<br>+ prednisona<br>- Ctrl.: prednisona<br>(N = 243)     | MM STM <65 a. STP<br><b>Objectiu primari:</b><br>- SLP a 3 a.: 42% vs. 23%; $p < 0,001$<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- SG a 3 a.: 86% vs. 75%; $p = 0,004$                                                                                            |
| 111  | Stewart et al.<br>Blood 2013<br>(Canadien NCIC)   | Fase III,<br>aleatoritzat. | Manteniment durant 4 anys o<br>progressió<br>- Exptal.: talidomida 200 mg/d<br>+ prednisona<br>- Ctrl.: placebo    | MM STM <65 a. STP<br>Mdna. seguiment 4,1 anys.                                                                                                                                                                                                            |

**Taula 11. Estudis que avaluen el manteniment després del TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                         | Disseny                                     | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                         | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                |                                             | (N = 332)                                                                                                                                                                                                                  | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP a 4 a.: 32% (166 pac.) vs. 14% (166 pac.); <math>p = 0,0001</math> (HR = 0,56)</li> <li>- SG a 4 anys: 68% vs. 60%; <math>p = 0,004</math> (HR = 0,77)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 86   | Palumbo et al.<br>NEJM 2014                    | Fase III, aleatoritzat.                     | Després 1a aleatorització tractament de consolidació. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manteniment fins a progressió</li> <li>- <b>Exptal.:</b> lenalidomida</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> placebo</li> </ul> (N = 273) | MM STM <65 a. STP<br>Mdna. seguiment: 51,2 m.<br>Tract. I: LEN + dexta<br>1a aleatorització:<br>tract. consolidació:<br>melf + PDN + LEN (x 6 cicles) i<br>melf 200/m <sup>2</sup> (x 2 cicles) + auto-TPH (x 1 cicle).<br><b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP a 4 a.: 41,9 m. vs. 21,6 m.; <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> <b>Objectiu secundari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG a 3 a.: 88% vs. 79,2%; <math>p = 0,14</math></li> </ul>                                              |
| 112  | Jackson GH<br>Lancet Oncology 2019             | Fase III, obert de disseny adaptatiu.       | CTd o CRd o KCRd → melfalan<br>→ lenalidomida 25 mg/dia<br>(a partir del +100) vs. PBO<br>(N = 1.971)                                                                                                                      | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP: 39 vs. 20; <math>p &lt; 0,0001</math> (HR = 0,46; IC95%: 0,41-0,53)</li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG (mdna.): 66-NA vs. 61-NA</li> <li>- SG a 3 anys en candidats a TPH: 87,5% vs. 80,2%; <math>p = 0,014</math> (HR = 0,87; IC95%: 0,73-1,05)</li> </ul> A la població global no s'han observat diferències en la supervivència.<br>No s'ha observat cap benefici en el manteniment en pacients no candidats a TPH. |
| 89   | Dimopoulos<br>Lancet 2019 MA<br>TOURMALINE-MM3 | Fase III, doble cec, controlat amb placebo. | TPH amb melf 200 mg → aleatorització<br>(N = 302)<br>3:2 ràtio ixazomib OR o placebo,                                                                                                                                      | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP (m.): 26,5 (23,7–33,8) vs. 21,3 (18,0–24,7); <math>p = 0,0023</math> (HR = 0,72; IC95%: 0,58–0,89)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Taula 11. Estudis que avaluen el manteniment després del TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any | Disseny | Tractaments<br>(n)                         | Resultats                                                                                                                              |
|------|------------------------|---------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                        |         | dies 1, 8, 15 c/28 d x 2 anys<br>(N = 187) | <b>Objectiu secundari:</b><br>- Profunditat en la resposta:<br>139 (46%) vs. 60 (32%)<br><br>No es van observar diferències en la CdV. |

BTZ = bortezomib; CdV = qualitat de vida; CRd = ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona; CTd = ciclofosfamida + talidomida + dexametasona; Ctrl. = grup control; d = dia; dexta = dexametasona; EA = esdeveniments adversos; EV = endovenosa; Exptal. = grup experimental; gr. = grau; HR = Hazard ratio; INF = interferó; ITT = intenció de tractar; KCRd = carfilzomib + lenalidomida + dexametasona; LEN = lenalidomida; m. = mes; mant. = manteniment; MBRP = molt bona resposta parcial; mdna. = mediana; melf = melfalan; MM = mieloma múltiple; mob. = mobilització; NA = no aconseguida; NS = no significatiu; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; pac. = pacient; PBO = placebo; PDN = prednisona; RC = resposta completa; sem. = setmana; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió; SLR = supervivència lliure de recaiguda; tal = talidomida; TFP = temps transcorregut fins a la progressió; TPH = trasplantament de progenitors hematopoètics; tract. = tractament; TRG = taxa de resposta global; VAd = vincristina + doxorubicina + dexametasona.

### B.2.4. Tractament d'inducció de primera línia dels pacients no candidats a dosis altes de melfalan

L'objectiu primari del tractament d'inducció en els pacients amb MM no candidats a trasplantament és obtenir la millor resposta possible. La Guia se centra en les combinacions avaluades en assaigs clínics de Fase III, aleatoritzats i correctament dissenyats per a pacients amb MM de nou diagnòstic i no candidats a TPH. Les branques control d'aquests assaigs són habitualment melfalan, prednisona i bortezomib com a tractament amb tres fàrmacs de durada limitada o lenalidomida i dexametasona com a tractament continu.<sup>113-117</sup> La combinació aprovada melfalan + prednisona + lenalidomida (MPR) no s'utilitza habitualment a causa de la seva toxicitat hematològica ni tampoc s'ha utilitzat com a control per avaluar combinacions posteriorment.<sup>118</sup> Altres combinacions com melfalan + prednisona + talidomida (MPT), bendamustina + prednisona (BP), bortezomib + talidomida + prednisona (VTP) o ciclofosfamida + talidomida + dexametasona (CTd) disposen de dades amb menys grau d'evidència considerat a l'avaluació.<sup>119-120</sup>

La combinació de melfalan + prednisona + bortezomib (VMP) amb daratumumab (D-VMP) ha estat avaluada en un únic assaig clínic de Fase III correctament dissenyat en 706 pacients de dos grups ben equilibrats.<sup>121-122</sup> El grup control va rebre nou cicles de VMP sense manteniment posterior i el grup experimental va rebre daratumumab durant els nou cicles d'inducció per continuar després amb daratumumab de manteniment com a monoteràpia. L'assaig va assolir l'objectiu primari de detectar diferències en l'SLP. A més, després d'un seguiment de 40 mesos també es van confirmar diferències en la supervivència global (vegeu la Taula 12).<sup>121</sup> L'addició de daratumumab a VMP no va incrementar les

discontinuations del tractament per toxicitat, en comparació amb VMP (6,6% de discontinuació amb D-VMP i 9,6% de discontinuació amb VMP).

La combinació de lenalidomida + dexametasona (estudi FIRST) va demostrar la seva eficàcia i és un estàndard de tractament de primera línia en els pacients no candidats a trasplantament, però dues combinacions triples han demostrat superioritat sobre lenalidomida + dexametasona en assaigs aleatoritzats de Fase III en termes d'SLP (objectiu primari) i d'SG.

L'estudi SWOG SO777 va avaluar l'estàndard de tractament previ lenalidomida + dexametasona (Rd), en comparació amb VRd durant la inducció.<sup>95</sup> Ambdós grups van rebre posteriorment lenalidomida i dexametasona de manteniment. Es van incloure 242 pacients en el grup de VRd i 229 en el grup d'Rd. Amb una mediana de seguiment de 55 mesos, l'SLP va ser de 43 mesos en el grup VRd, en comparació amb 30 mesos en el grup Rd (HR = 0,712;  $p = 0,0018$ ). La supervivència global va ser de 75 mesos en el grup VRd, en comparació amb 64 mesos en el grup Rd (HR = 0,709;  $p = 0,025$ ). Des del punt de vista de la seguretat, la neurotoxicitat de bortezomib va ser la principal dada diferencial (grau 3 o superior al 33% davant l'11%;  $p = 0,0001$ ). L'estudi va utilitzar bortezomib per via endovenosa. Tot i que aquest estudi es va dissenyar per a pacients sense intenció de practicar un TPH autòleg en primera línia, no hi havia un límit inferior d'edat en els criteris d'inclusió. En tots dos grups, un percentatge rellevant de pacients eren menors de 65 anys i un terç dels pacients van ser retirats de l'assaig per a TPH i censurats en el moment del TPH.

L'assaig clínic MAIA va avaluar la combinació Rd (lenalidomida + dexametasona) en comparació amb Rd + daratumumab (DRd) en pacients no candidats a altes dosis de melfalan.<sup>123</sup> El perfil de pacients d'aquest estudi és més similar al de l'estudi ALCYONE amb D-VMP, ja que no va incloure pacients potencialment candidats a TPH, tot demostrant un benefici en la taxa de respostes, respostes completes, SLP i OS (vegeu la Taula 12).<sup>123-124</sup>

No es disposa de dades comparatives entre les tres combinacions aprovades VRd, D-VMP i DRd.

Altres combinacions d'un tercer fàrmac associat a lenalidomida i dexametasona (ixazomib, pembrolizumab, elotuzumab) no han reportat resultats positius.

### B.2.5. Tractament post-inducció o manteniment de primera línia dels pacients que no han rebut melfalan a dosis altes

Actualment, tots els esquemes de tractament de primera línia en pacients no candidats a TPH inclouen tractament de manteniment fins a la progressió de la malaltia (PM) o toxicitat inacceptable després de la inducció. Per tant, l'esquema d'inducció VRd x 8 cicles inclou continuar posteriorment amb lenalidomida. L'esquema d'inducció amb D-VMP preveu fer tractament de manteniment amb dosis mensuals de daratumumab fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable en finalitzar els 9 cicles d'inducció de VMP i l'esquema d'inducció amb DRd continuar l'administració dels tres fàrmacs de manera indefinida amb dosis mensuals de daratumumab a partir del cicle 7.

El grup de treball encarregat de l'elaboració d'aquesta Guia considera que les combinacions D-VMP, VRd i DRd disposen del *màxim grau d'evidència* (IA), en comparació amb estàndards previs en el tractament de pacients no candidats a dosis altes de melfalan, i tots ells disposen de condicions de preu i reemborsament en el Sistema Nacional de Salut (SNS). En absència de dades comparatives, la combinació DRd és la que

sembla oferir millor perfil d'eficàcia i seguretat.

### Recomanacions

El grup encarregat de l'elaboració d'aquesta Guia considera que, davant l'existència de combinacions emergents de toxicitat acceptable i eficàcia almenys igual a la del tractament aprovat i reemborsat, els pacients de nou diagnòstic s'han d'incloure en assaigs clínics i explorar induccions i manteniments optimitzats sempre que sigui possible.

La combinació assistencial disponible recomanada és daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd) pel seu perfil d'eficàcia i seguretat aparentment més favorable, encara que no es disposen de dades comparatives.

També es considera que les combinacions de bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd), emprant VRd durant un nombre de cicles limitat, seguit de manteniment amb lenalidomida, és una bona alternativa per a pacients als quals es valora per a un tractament a llarg termini exclusivament oral.

**Nota:** Rd o VMP poden ser alternatives vàlides per a pacients que no siguin candidats a les combinacions anteriors.

El 25 de juliol de 2023 es va publicar l'acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre l'ús de les combinacions disponibles per al tractament de pacients adults amb MM de nou diagnòstic no candidats a TPH.<sup>124b</sup> El grup de treball en va extreure una reflexió després de la publicació d'aquest dictamen, tot quedant reflectides les dificultats d'assumir decisions basades en l'eficiència, així com la dificultat de definir criteris per a seleccionar pacients en què prioritzar la combinació VRd.

**Taula 12. Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH**

| Ref.    | Autor<br>Revista i any                                                                         | Disseny                                                                                                       | Tractaments<br>(n)                                                                                                    | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 114-125 | San Miguel et al.<br><i>N Engl J Med</i> 2008<br>Dimopoulos et al.<br><i>JCO</i> 2009<br>VISTA | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | - Exptal.: VMP OR<br>c/6 setm. (x 9 cicles)<br><br>- Ctrl.: MP OR c/6 sem.<br>(x 9 cicles)<br>(N = 682)               | <b>Objectiu primari:</b><br>- TFP (mdna., m.): 24 vs. 16,6; $p < 0,001$<br>(HR = 0,48)<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TRC: 30% vs. 4%; $p < 0,001$<br>- TR (RC+RP): 71% vs. 35%<br>- SG a 3 a.: 72% vs. 59%; $p = 0,61$<br>- Taxa de EA greus: 46% vs. 36%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 126     | Palumbo et al.<br><i>N Engl J Med</i> 2012                                                     | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | - Branca 1: MPR-R<br>(n = 152)<br>- Branca 2: MPR<br>(n = 153)<br>- Branca 3: MP<br>(n = 154)<br>(N = 459)            | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.): 31 vs. 14 vs. 13; $p < 0,001$<br>HR = 0,49 branca 1 vs. branca 2; $p < 0,001$<br>HR = 0,4 branca 1 vs. branca 3<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TR (MBRP o millor): 33% vs. 33% vs. 12%<br>- SG a 3 a.: 70% vs. 62% vs. 66%;<br>HR = 0,79 branca 1 vs. branca 2; $p = 0,25$<br>HR = 0,95 branca 1 vs. branca 3; $p = 0,81$<br>- Taxa de EA greus (neutropènia de gr. 4):<br>35% vs. 32% vs. 8%<br>- Taxa de tumors secundaris a 3 a.:<br>7% vs. 7% vs. 3%<br><br>Dosi LEN: 10 mg<br>- Profilaxi TVP: AAS 75-100 mg/dia.<br>- MPR és més actiu en pacients de 65 a<br>75 anys.<br>- Dades d'SG confuses per l'opció de<br>rescatar pacients de branca 3 per rebre<br>LEN. |
| 127     | Benboubker et al.<br><i>N Engl J Med</i> 2014<br>FIRST Trial Team                              | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | - Branca 1: LEN<br>(n = 535)<br>- Branca 2: LEN 18<br>cicles (n = 541)<br>- Branca 3: MPT<br>(n = 547)<br>(N = 1.623) | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.):<br>25,5 vs. 20,7 vs. 21,2; $p < 0,001$ ;<br>(HR = 0,70 branca 1 vs. branca 2; $p < 0,001$ )<br>(HR = 0,72 branca 1 vs. branca 3; $p < 0,001$ )<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SG a 4 a.: 59% vs. 56% vs. 51%;<br>$p = 0,02$ branca 1 vs. branca 3;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Taula 12.** Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH

| Ref. | Autor<br>Revista i any     | Disseny                                                                                                       | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                         | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                            |                                                                                                               |                                                                                                                                                                            | <p><math>p = 0,31</math> branca 1 vs. branca 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TR (RP o millor): 75% vs. 73% vs. 62%; <math>p &lt; 0,001</math>; branca 1 vs. branca 2 i branca 1 vs. branca 3.</li> <li>- Durada R (mdna., m.): 35 vs. 22,1 vs. 22,3; <math>p &lt; 0,001</math>; branca 1 vs. branca 2 i branca 1 vs. branca 3.</li> <li>- Temps fins a tract. 2a línia (m.): 39,1 vs. 28,5 vs. 26,7; <math>p &lt; 0,001</math>; branca 1 vs. branca 2 i branca 1 vs. branca 3.</li> <li>- SLP a 2 a. (m.): 42,9 vs. 36,3; <math>p = 0,005</math>; (HR = 0,78).</li> <li>- Infecció gr. 3/4: 29% vs. 22% vs. 17%</li> <li>- Taxa tumors secundaris: 3% vs. 6% vs. 5%</li> <li>- E. tromboembòlics: 8% vs. 6% vs. 5%</li> </ul> |
| 128  | Mateos MV<br>2018; ALCYONE | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Branca 1: VMP (n = 356)</li> <li>- Branca 2: D-VMP, seguit de daratumumab fins a progressió (n = 306)</li> </ul> <p>(N = 706)</p> | <p><b>Objectiu primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP a 18 mesos: 71,6% vs. 50,25%<br/>SLP: HR = 0,42 (0,34-0,51); <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p><b>Objectiu secundari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG: 90,9% vs. 73,9%</li> <li>- MMR negativa: 22,3% vs. 6,2%</li> <li>- Infeccions gr. 3/4: 23,1% vs. 14,7%</li> </ul> <p>Daratumumab millora l'SLP i augmenta la negativitat MMR.</p> <p>HR per a progressió o mort = 0,50;<br/>IC95%: 0,338-0,65; <math>p &lt; 0,001</math></p>                                                                                                                                                                                                   |
| 121  | Mateos MV<br>2020; ALCYONE | Actualització de<br>l'estudi ALCYONE.<br><br>Seguiment de 40,1<br>mesos.                                      |                                                                                                                                                                            | <p><b>Objectiu primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP a 36 m.:<br/>D-VMP = 50,7% (45,1-55,9);<br/>VMP: 18,5% (14,4-23,1).<br/>SLP (mdna.): D-VMP = 36,4 mesos<br/>(IC95%: 32,1-45,9);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



**Taula 12.** Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH

| Ref. | Autor<br>Revista i any                     | Disseny                                                                                                       | Tractaments<br>(n)                                                                        | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                            |                                                                                                               |                                                                                           | <p>VMP = 19,3 mesos (18,0–20,4)</p> <p><b>Objectius secundaris:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG a 36 m.:<br/>D-VMP: 78,0% (IC95%: 73,2–82,0);<br/>VMP: 67,9% (62,6–72,6);<br/>mediana NA en ambdós grups.</li> <li>- MMRn D-VMP: 28% vs. VMP 7%;<br/>(<math>p &lt; 0,0001</math>)<br/>(HR = 0,60; IC95%: 0,46–0,80; <math>p = 0,0003</math>)</li> <li>- EA greus: 132 (38%) pacients en el grup D-VMP i 117 (33%) pacients en el grup VMP; la pneumònia va ser-ne el més freqüent (33 [10%] pacients en el grup D-VMP i 12 [3%] en el grup VMP).<br/>Durant el tract. amb daratumumab en monoteràpia, 30 (11%) de 278 pacients en el grup D-VMP presentava infeccions de grau 3/4 (10 [4%] presentaven infeccions de grau 3/4, pneumònia) i 60 (22%) presentava un esdeveniment advers greu.</li> </ul> |
| 123  | Facon T et al.<br>N Eng J Med 2019<br>MAIA | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | DRd vs. Rd (control)<br><br>TFP o efectes<br>secundaris<br>inacceptables<br><br>(N = 737) | <p><b>Objectiu primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressió o mort a 28 mesos:<br/>26,4% vs. 38,8%<br/>(HR per a progressió de la malaltia o mort = 0,56; IC95%: 0,43–0,73; <math>p &lt; 0,001</math>).<br/>(HR per a progressió de la malaltia o mort = 0,56; IC95%: 0,43–0,73; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p><b>Objectius secundaris:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC o millor: 47,6% vs. 24,9%</li> <li>- MMR negativa: 24,2% vs. 7,3%</li> <li>- EA de grau 3/4:<br/>Neutropènia: 50,0% vs. 35,3%<br/>Pneumònia: 13,7% vs. 7,9%</li> </ul> <p>El risc relatiu de progressió de la malaltia o mort és menor en els pacients que reben daratumumab. En el grup de</p>                                                                                             |

**Taula 12. Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                                 | Disseny                                                                                                       | Tractaments<br>(n)                                                                                                 | Resultats                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                        |                                                                                                               |                                                                                                                    | daratumumab s'observa una incidència més alta de neutropènia i pneumònia.                                                                                                                                                            |
| 124  | Facon T et al.<br><i>Lancet Oncol.</i> 2021                            | Fase III, obert,<br>aleatoritzat.<br><br>Pacients amb MM<br>no candidats a<br>HDT, no tractats<br>prèviament. | Ctrl.: DRd vs. Rd<br><br>Tractament fins a<br>progressió o efectes<br>secundaris<br>inacceptables<br><br>(N = 737) | Mediana de seguiment:<br>56,2 m. (52,7–59,9);<br><br>SLP NA:<br>IC95% (54,8–NA) vs. 34,4 (29,6–39,2)<br>HR = 0,53; IC95% (0,43–0,66); $p < 0,0001$ ;<br>SG NA:<br>IC95% (NA–NA) vs. IC95% (55,7–NA);<br>HR = 0,68; IC95% (0,53–0,86) |
| 95   | Durie BGM et al.<br><i>The Lancet</i> 2017;<br>389(10068): 519-<br>527 | Taula 7. Estudis que avaluen el tractament<br>d'inducció inicial en pacients amb MM<br>candidats a auto-TPH.  |                                                                                                                    | L'addició de bortezomib a Rd millora<br>significativament la supervivència lliure<br>de progressió.                                                                                                                                  |

A = esdeveniments; a. = any; AAS = àcid acetilsalicílic; Ctrl. = control; D-VMP = VMP + daratumumab; DRd = daratumumab + lenalidomida + dexametasona; DS = sistema Durie i Salmon; EA = esdeveniments adversos; Exptal. = experimental; gr. = grau; HBPM = heparina baix pes molecular; HDT = tractament a dosis altes; HR = hazard ratio; LEN = lenalidomida; m. = mes; MBRP = molt bona RP; mdna. = mediana; MM = mieloma múltiple; MMR = malaltia mínima residual; MMRn = malaltia mínima residual negativa; MP = melfalan + prednisona; MPR = melfalan + prednisona + lenalidomida; MPT = MP + talidomida; OR = via oral; NA = no aconseguit; nRC = resposta gairebé completa; RC = resposta completa; Rd = lenalidomida + dexametasona; RP = resposta parcial; sem. = setmana; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió; tal = talidomida; TFP = temps transcorregut fins a la progressió; TPH = trasplantament de progenitors hematopoètics; TR = taxa de resposta; tract. = tractament; TRC = taxa de resposta completa; TVP = trombosi venosa profunda; VMP = melfalan + prednisona + bortezomib; VMP = melfalan + prednisona + bortezomib.

## C. Tractament de segona línia del mieloma en recaiguda o refractari

### C.1. Introducció i definicions

Un aspecte clau del tractament de la recaiguda és establir el grau de sensibilitat o resistència esperable als fàrmacs emprats amb anterioritat. Les definicions següents de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) estableixen les categories de pacients habitualment emprades en els assaigs clínics.<sup>129</sup>

- **Mieloma múltiple refractari:** malaltia que no aconsegueix una resposta menor o que progressa durant el tractament o en el termini de 60 dies després d'haver-lo interromput. Es poden definir dues categories diferents dins del concepte de mieloma múltiple refractari: mieloma múltiple primàriament refractari i mieloma múltiple en recaiguda i refractari.
- **Mieloma múltiple primàriament refractari:** quan no s'ha presentat com a mínim una resposta menor al tractament previ. És important distingir el pacient que no ha assolit mai una resposta menor, però que tampoc presenta criteris de progressió de la malaltia (*non-responding, non-progressive*), del pacient que a més de no presentar resposta menor, la malaltia progressa amb tractament (*progressive*).
- **Mieloma en recaiguda i refractari:** mieloma que havia presentat com a mínim una resposta menor en el curs de la línia terapèutica, però la malaltia progressa en el decurs d'aquest mateix tractament o en els 60 dies posteriors a la interrupció.
- **Mieloma en recaiguda:** mieloma que recau o progressa sense complir criteris d'MM refractari. Per tant, l'MM que ha assolit almenys una resposta menor i que s'ha prolongat com a mínim 60 dies després de completar-se la línia terapèutica.

De manera similar en el tractament de primera línia, la recaiguda requereix d'un tractament combinat, en principi mantingut fins a la progressió si no provoca toxicitat no controlable. Tot i que és possible obtenir algun tipus de resposta amb combinacions o dosis diferents de fàrmacs als quals el pacient ja s'ha mostrat refractari, l'evidència dona suport a l'ús preferent de combinacions amb fàrmacs als quals el pacient no hagi estat exposat o almenys als quals no hagi demostrat refractarietat.

## C.2. Revisió de l'evidència

A la branca control dels principals estudis pivotals s'han emprat les combinacions de lenalidomida + bortezomib + carfilzomib o bé pomalidomida + dexametasona.

### C.2.1. Progressió en el pacient lliure de tractament i no exposat o sensible a lenalidomida

En pacients que han rebut un tractament de primera línia basat en bortezomib i limitat en el temps (sense manteniment), com ara VMP o inducció i TPH sense manteniment posterior, les combinacions triples basades en lenalidomida i dexametasona aporten la principal evidència de benefici. Quatre assaigs pivotals van avaluar lenalidomida i dexametasona respecte a la combinació de lenalidomida i dexametasona amb un tercer fàrmac: carfilzomib, ixazomib, daratumumab i elotuzumab.<sup>130-136</sup> Els resultats dels assaigs es resumeixen a la Taula 13.

Elotuzumab i ixazomib no disposen de preu i reemborsament al país. Les combinacions DRd i carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd) no han estat comparades entre elles. El perfil de toxicitat és possiblement millor per a DRd, tot i que actualment DRd només es reemborsa a partir de la tercera línia, per la qual cosa KRd és el tractament recomanat en segona línia.

### C.2.2. Pacient en progressió durant el manteniment amb lenalidomida

En pacients refractaris a lenalidomida, els tractaments més adequats serien combinacions basades en fàrmacs alternatius, incloent-hi anticossos anti-CD38, carfilzomib o pomalidomida. Així mateix, es pot considerar bortezomib en pacients no exposats o no resistents i que no presentin toxicitat major en l'exposició prèvia al fàrmac.

Diversos assaigs pivotals han avaluat bortezomib i dexametasona en comparació amb bortezomib i dexametasona amb un tercer fàrmac: daratumumab, pomalidomida i panobinostat.<sup>135-139</sup> De moment, s'exclouen d'aquesta avaluació els assaigs de Fase III de bortezomib i dexametasona amb venetoclax (assaig interromput per excés de toxicitat a la branca experimental) o amb selinexor (actualment, selinexor no està disponible al nostre país).

En el moment d'elaborar el present document, les combinacions de bortezomib + dexametasona amb daratumumab (DVd) o amb pomalidomida (PVd) disposen de preu i reemborsament. La combinació amb panobinostat presenta un perfil de seguretat desfavorable i no se'n va aprovar el finançament. No existeixen estudis comparatius directes entre DVd i PVd. Tot i que els resultats globalment considerats són similars, la combinació PVd va ser avaluada en pacients exposats prèviament a lenalidomida, per la qual cosa és la combinació recomanada com a tractament de segona línia en pacients la malaltia dels quals progressa o són intolerants a lenalidomida, i no han estat exposats a bortezomib, o han estat exposats, però encara sensibles, on les combinacions que es comenten a l'apartat següent no siguin factibles.

En pacients refractaris a lenalidomida, així com refractaris o intolerants a bortezomib, cap de les combinacions esmentades anteriorment és adequada. En aquest perfil de pacients hi ha un nivell d'evidència IA de quatre assaigs pivotals, que comparen la combinació carfilzomib i dexametasona (Kd) amb daratumumab o amb isatuximab, així com la combinació pomalidomida i dexametasona (Pd) amb

daratumumab o amb isatuximab, a més d'un assaig de Fase II que compara Pd amb Pd + elotuzumab.<sup>136,140-143</sup> En tots ells es va evidenciar la superioritat en termes de resposta i d'SLP de la combinació triple sobre la doble (*vegeu la Taula 13*). No s'han fet estudis comparatius directes entre aquests triplets. Actualment, la combinació d'isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) disposa de preu i reemborsament a partir de la segona línia en pacients resistents a lenalidomida i exposats a bortezomib, i a partir de la tercera línia en la resta de pacients. La combinació isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd) disposa de preu i reemborsament en pacients en tercera línia prèviament exposats a un inhibidor del proteasoma i a lenalidomida que han demostrat progressió de la malaltia després del darrer tractament.

Elotuzumab no està finançat actualment al nostre país.

### C.3. Progressió resistent a daratumumab en pacients no exposats a lenalidomida

Les combinacions de melfalan + prednisona + bortezomib + daratumumab i daratumumab + lenalidomida + dexametasona en primera línia per a pacients no candidats a TPH inclouen l'administració indefinida de daratumumab. En situació de progressió, sota manteniment amb daratumumab i en absència d'evidència favorable a la seqüenciació d'anticossos anti-CD38, es recomana emprar en segona línia de tractament combinacions sense daratumumab ni isatuximab, és a dir PVD després de DRd o bé KRd després de D-VMP.

#### Recomanacions

Es recomana incloure en un assaig clínic els pacients en situació de recaiguda sempre que sigui possible. Excepte en situacions de toxicitat o comorbiditats específiques que contraindiquin algun fàrmac, l'elecció del tractament de segona línia dels pacients amb MM dependrà del tractament inicial i de la presència o no de criteris de refractarietat als fàrmacs rebuts prèviament:

- En pacients tractats en primera línia amb bortezomib i sense tractament de manteniment amb lenalidomida (VTd i TPH o VMP) es recomana el tractament amb carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (*nivell d'evidència IA*). Aquesta recomanació inclou pacients tractats en primera línia amb VMP-daratumumab, malgrat que l'assaig pivotal amb KRd no incloïa pacients refractaris a daratumumab. La combinació alternativa, i possiblement òptima en pacients no exposats a anti-CD38, seria daratumumab + lenalidomida + dexametasona, però disposa de preu i reemborsament a partir de la tercera línia de tractament.
- En pacients en progressió durant lenalidomida de manteniment i exposició prèvia a bortezomib es recomana tractament amb isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) (*nivell d'evidència IA*). Per a pacients sense exposició a bortezomib, la combinació recomanada és bortezomib + dexametasona + pomalidomida (PVD) (*nivell d'evidència IA*). Aquesta combinació és d'elecció en pacients en recaiguda després de l'administració de la combinació DRd. Així mateix, la combinació IKd és una opció terapèutica acceptable en pacients sense criteris de refractarietat ni antecedents de toxicitat a bortezomib, on no es consideri factible l'ús de carfilzomib.

## D. Tractament de tercera línia o posteriors

A partir de la tercera línia, es recomana donar prioritat a la participació en assaigs clínics als pacients no pal·liatius.

Les opcions terapèutiques en tercera línia o posteriors poden incloure alguna de les esmentades a l'apartat anterior, si no s'observen criteris de refractarietat per a cap dels fàrmacs de la combinació, incloent-hi les combinacions d'isatuximab + pomalidomida + dexamentasona o bé daratumumab + lenalidomida + dexametasona (en pacients no refractaris a lenalidomida ni a daratumumab). Totes dues combinacions amb indicació, preu i reemborsament a partir de la tercera línia de tractament. Les combinacions carfilzomib + dexametasona o bé pomalidomida + dexametasona s'han de reservar per a pacients no candidats a assaigs clínics i sense opcions als triplets descrits prèviament, ja sigui per motius de refractarietat o per intolerància.<sup>144-148</sup>

L'únic fàrmac amb preu i reemborsament diferent dels descrits anteriorment i disponible a partir de la cinquena línia de tractament és belantamab mafodotina, que va demostrar efectivitat en una tercera part dels pacients refractaris a immunomoduladors, inhibidors del proteasoma i anticossos anti-CD38.<sup>149</sup> Per tant, és el fàrmac disponible a partir de la cinquena línia de tractament en pacients no candidats a assaigs clínics.

Posteriorment a la redacció de la Guia, amb data 15 de setembre de 2023, l'EMA emetia una nota, en què el CHMP recomanava no renovar l'autorització condicional de belantamab mafodotina en aquesta indicació.<sup>149b</sup> Aquesta autorització condicional es basava en els resultats de l'assaig de Fase II i estava condicionada als resultats que se n'obtinguessin durant l'assaig de Fase III DREAMM-3. Aquest estudi era obert i aleatoritzat (2:1), que comparava la combinació belantamab mafodotina amb pomalidomida + dexametasona en 325 pacients amb MM en recaiguda o refractari. Es va acordar que l'autorització de dita combinació estaria condicionada a obtenir beneficis en la variable principal d'aquest estudi: l'SLP mesurada per l'investigador. Finalment, no es va aconseguir trobar un benefici en aquesta variable (HR = 1,03 [IC95%: 0,72 - 1,47]).

### Altres alternatives

- Altres opcions terapèutiques per a pacients refractaris, que inclouen selinexor, melflufen, teclistamab, elranatamab, talquetamab i teràpies CAR-T, no estan aprovades, no estan comercialitzades a Espanya o estan pendents de decisió de reemborsament, i s'han de valorar de forma individualitzada i revisar-ne la seva disponibilitat d'ús estès o en assaigs clínics.

### Recomanacions

El grup encarregat de la redacció de la present Guia recomana incloure en un assaig clínic els pacients en tercera línia de tractament o posteriors sempre que sigui possible. Si no hi ha assaigs clínics disponibles, es recomana:

- Considerar qualsevol dels tractaments de segona línia descrits potencialment actius, incloent-hi isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd) en pacients que hagin estat exposats a lenalidomida i bortezomib, i mostrin progressió després de l'última línia de tractament, o bé a daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd) en els pacients que no siguin refractaris a cap dels fàrmacs de dita combinació (nivell d'evidència IA).
- Malgrat que no hi ha dades específiques sobre l'eficàcia de carfilzomib o pomalidomida amb dexametasona en aquest perfil de pacients, cal considerar pomalidomida + dexametasona o bé carfilzomib + dexametasona en pacients no pal·liatius que han rebut almenys dues línies de tractament prèvies, i als quals no se'ls pugui associar un tercer fàrmac per criteris de resistència prèvia a lenalidomida, bortezomib i anticòs anti-CD38.

## D.1. Opcions que s'han de considerar en situacions específiques de recaiguda i sense disponibilitat d'assaigs clínics

Independentment del nombre de línies prèvies, en pacients que per la seva situació clínica o per les comorbiditats que presenten només es considerin candidats a tractament de control o a millorar el control de símptomes, una opció ben contrastada que es pot utilitzar és la combinació de ciclofosfamida 50 mg per via oral de manera contínua amb dexametasona 4 mg o prednisona 50 mg per via oral en dies alterns. Aquesta combinació va proporcionar una SG de 10 mesos en pacients amb recaigudes amb bortezomib, lenalidomida, alquilants i antraciclins, i no va ser inferior a carfilzomib en monoteràpia.<sup>150</sup>

Els pacients amb recaigudes agressives en forma de plasmocitomes (*vegeu l'Apartat B. Tractament primari del mieloma múltiple i del plasmacitoma: revisió de l'evidència i recomanacions*) han de rebre tractament amb radioteràpia associada al tractament sistèmic, al qual és convenient associar polsos de dexametasona, en el cas que el pacient els toleri, o bé dexametasona a dosis més baixes en pacients amb mala tolerància.<sup>151</sup> Tot i que el nivell d'evidència és limitat, és freqüent recórrer a citostàtics clàssics com els utilitzats en el limfoma (combinacions amb doxorubicina o amb cisplatí i epòxid) com a citorreductors. No hi ha evidència suficient per a la seva recomanació, però són combinacions que, per la seva toxicitat i dubtós benefici, s'han de limitar a pacients sense resposta a cap dels fàrmacs esmentats prèviament, amb malaltia extramedul·lar agressiva i com a teràpia pont a un tractament alternatiu (CAR-T o TPH al·logènic).

- VBA: combinació de vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona. El benefici de la combinació es basa en l'associació d'un alquilant alternatiu als més habituals (melfalan i ciclofosfamida) amb doxorubicina i dexametasona. L'efecte de la vincristina és probablement marginal, per la qual cosa en pacients amb neuropatia o candidats a rebre talidomida en una fase posterior de la malaltia es recomana suspendre la vincristina.<sup>152-154</sup>
- Td-PACE és una opció descrita d'elevada eficàcia, però amb una toxicitat important, per la qual cosa només es recomana a pacients catalogats sense opcions terapèutiques i candidats a TPH al·logènic per edat, estat general i disponibilitat de donant, o com a teràpia pont a un assaig amb teràpies CAR-T o algun un altre fàrmac experimental.<sup>155</sup> Es recomana administrar un màxim de tres cicles fins assolir una resposta suficient per dur a terme un TPH al·logènic.
- Altres tractaments. Una opció menys tòxica en pacients que experimenten recaiguda amb plasmocitomes i potencialment sensibles a bortezomib és bortezomib + doxorubicina o bortezomib + doxorubicina + dexametasona.<sup>94,156</sup>



**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                                   | Disseny                                                                                                                                                                                 | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 130  | Stewart AK et al.<br><i>N Engl J Med</i> 2015<br>(PX-171-009,<br>ASPIRE) | Fase III,<br>aleatoritzat,<br>multicèntric,<br>prospectiu.<br><br>2a línia                                                                                                              | - Exptal.: KRd<br>- Ctrl.: Rd<br>(N = 792)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.): 26,3 vs. 17,6;<br>(HR = 0,69; IC95%: 0,57-0,83; $p < 0,0001$ )<br><b>Objectiu secundari:</b><br>- TRG (%): 87,1%; IC95%: 83,4-90,3 vs.<br>66,7%; IC95%: 61,8-71,3; $p < 0,001$<br>- SG: en el moment de l'anàlisi, la<br>mediana d'SG no s'havia assolit en cap<br>dels braços de l'estudi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 131  | Siegel DS et al.<br><i>J Clin Oncol.</i> 2018                            | Actualització de<br>PX-171-009,<br>ASPIRE.                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Objectiu primari:</b><br>- SG (mdna., m.): 48,3 vs. 40,4;<br>(HR = 0,794; IC95%: 0,667-0,945;<br>$p = 0,0045$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 157  | Lonial et al.<br>2016<br>SIRIUS                                          | Fase II, de dues<br>parts, aleatoritzat,<br>obert,<br>multicèntric.<br><br>Pacients<br>refractaris a<br>≥3 línies prèvies<br>(inclou IP i IMiD) o<br>refractaris a<br>ambdós IP i IMiD. | <b>Part 1</b> (determinar la dosi<br>que cal avaluar en parts<br>successives).<br><i>Fase 1</i> (1:1)<br><br>- Dara. 8 mg/kg/4 setm.<br>- Dara. 16 mg/kg c/ setm.<br>x (8 cicles 1-2) c/2 sem. x<br>16 (cicles 3-6) c/4 setm.<br>(cicles 7 i successius)<br><i>Fase 2:</i> 16 mg/kg<br><b>Part 2:</b> 16 mg/kg<br><br>(N = 124) | <b>Objectiu primari:</b><br>- TRG: 29,2% (31) (RP + 17% (18) MBRP +<br>9,4% (10) RC + RCr 2,8% (3); taxa de<br>benefici clínic (TRG + RM): 34% (36)<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- Durada de la resposta (mdna., m.):<br>7,4<br>- SLP (mdna., m.): 3,7<br>- SG a 12 m: 64,8%.<br>- SG (mdna., m.): 17,5.<br>- Anèmia grau 3/4: 24% (25).<br>Neutropènia grau 3/4: 12% (13).<br>Trombopènia grau 3/4: 19% (20).<br>- Fatiga grau 3/4: 3% (3).<br>- Nàusees grau 3/4: IRR grau 3: 5% (5);<br>(cap de grau 4)<br><br>Mediana de 5 (2-14) línies prèvies, 82%<br>dels pacients amb >3 línies prèvies.<br>95% doble refractaris a IP i IMiD, 48%<br>refractaris a carfilzomib, 63% refractaris<br>a pomalidomida. |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                          | Disseny                                                                                             | Tractaments<br>(n)                                                                                   | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                 |                                                                                                     |                                                                                                      | 106 pacients avaluats: pacients a 16 mg/kg de les parts 1 i 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 134  | Moreau P et al.<br><i>N Engl J Med</i> 2016<br>(TOURMALINE-MM1) | Fase III,<br>aleatoritzat,<br>multicèntric,<br>prospectiu.<br><br>2a línia                          | Ixazomib + lenalidomida + dexametasona (IRd)<br>vs.<br>Lenalidomida + dexametasona (Rd)<br>(N = 722) | <b>Objectius primaris:</b><br>- SLP a 15 m. (mdna., m.): 20,6 vs. 14,7 (HR = 0,74; IC95%: 0,59-0,94; $p = 0,013$ )<br>- SLP a 23 m. (mdna., m.): 20,0 vs. 15,9 (HR = 0,82; IC95%: 0,67-1,00; $p = 0,054$ )<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SG (mdna.): no aconseguida (HR = 0,90; IC95%: 0,62-1,32; $p = 0,586$ )<br>- TRG (%) = 78,3; IC95%: 73,7-82,5 vs. 71,5; IC95%: 66,6 – 76,1<br>OR = 1,44 (1,03-2,03) |
| 135  | Dimopoulos MA<br><i>N Engl J Med</i> 2016<br>POLLUX             | Fase III,<br>aleatoritzat,<br>multicèntric,<br>prospectiu.<br><br>2a línia                          | DRd vs. Rd<br>(N = 569)                                                                              | <b>Objectiu primari:</b><br>SLP (mdna., m.): NA vs. 18,4 (HR = 0,37; IC95%: 0,27-0,52; $p < 0,0001$ )<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- SG (mdna.): NA vs. 20,27 (HR = 0,64; IC95%: 0,40-1,01; $p = 0,0534$ )<br>- TRG: 92,9%; IC95%: 89,2-95,6 vs. 76,4%; IC95%: 71-81,3.<br>(OR = 4,6; IC95%: 2,8-8,2; $p < 0,0001$ )                                                                                         |
| 158  | Palumbo et al.<br><i>NEJM</i> 2016                              | Fase III,<br>multicèntric,<br>aleatoritzat, obert,<br>controlat.<br><br>2 línies prèvies (mediana). | - Exptal.: DVd (n = 251)<br>- Ctrl.: Vd (n = 247)<br><br>(N = 498)                                   | <b>Objectius primaris:</b><br>- Daratumumab: 60,7%; IC95%: 51,2-69,0 RC: 26,9%; IC95%: 17,1-37,5.<br>- SLP dara. (mdna.): IC95%; 12,3-NA<br>- RC: 7,2; IC95%: 6,2 – 7,9<br>RR a progressió o mort dara. vs. Ctrl.: 0,39; IC95%: 0,28-0,53; $p < 0,001$ , que va creuar el límit de parada preespecificat.<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TRG: 82,9% (dara.) vs. 63,2% (Ctrl.); $p < 0,001$                   |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                          | Disseny                                                          | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                       | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                 |                                                                  |                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MBRP o millor: 59,2% vs. 29,1%; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- RC o millor: 19,2% vs. 9,0%; <math>p = 0,001</math>.</li> </ul> <p>Amb taxes més altes de grau 3/4 adverses es van observar més esdeveniments en el grup de daratumumab que en el grup Control (76,1% vs. 62,4%, respectivament).</p> <p>Els EA de gr. 3/4 daratumumab vs. Control van ser: trombocitopènia (45,3% i 32,9%), anèmia (14,4% i 16,0%) i neutropènia (12,8% i 4,2%).</p> <p>Seguiment a 7,4 mesos; 64% dels 295 planejats.</p>                                      |
| 159  | Spencer A<br>2018                               | Actualització mediana de seguiment de 19,4 mesos (rang: 0-27,7). |                                                                                                                                                                                          | <p><b>Objectiu primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP DVd vs. Vd (mdna., m.): 16,7 vs. 7,1; (HR = 0,31; IC95%: 0,24-0,39; <math>p &lt; 0,0001</math>), amb taxes d'SLP a 18 mesos de 48,0% i 7,9%, respectivament.</li> </ul> <p><b>Objectius secundaris:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRG DVd vs. Vd: 83,8% vs. 63,2%; <math>p &lt; 0,0001</math> [Taula 2])</li> <li>- RC: 8,8% vs. 2,6%)</li> <li>- RC o millor: (28,8% vs. 9,8%; <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>- MBRP o millor: (62,1% vs. 29,1%; <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul> |
| 138  | San Miguel JF<br>2014                           | Fase III, aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec.        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> panobinostat, bortezomib i dexametasona</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> placebo, bortezomib i dexametasona</li> </ul> <p>(N = 768)</p> | <p><b>Objectiu primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP significativament més gran en el grup panobinostat que en el grup placebo: 11,99 mesos (IC95%: 10,33–12,94) vs. 8,08 mesos (IC95%: 7,56–9,23); (HR = 0,63; IC95%: 0,52–0,76; <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 160  | Sant Miquel JF<br><i>The Lancet Haematology</i> | Fase III, aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> panobinostat, bortezomib i dexametasona</li> </ul>                                                                              | <p><b>Objectiu primari:</b> SLP</p> <p><b>Objectiu secundari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG 40,3 mesos: (IC95%: 35,0–44,8) per a pacients tractats amb panobinostat,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref.            | Autor<br>Revista i any                                                                              | Disseny                                                                                                                                                                            | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | 2016                                                                                                | 2a línia                                                                                                                                                                           | - <b>Ctrl.:</b> placebo,<br>bortezomib i<br>dexametasona<br>(N = 768)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bortezomib i dexametasona vs.<br>35,8 mesos (IC95%: 29,0–40,6) per a<br>aquells tractats amb placebo,<br>bortezomib i dexametasona<br>(HR = 0,94; IC95%: 0,78–1,14; p = 0,54).                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 142             | Richardson P<br>2019                                                                                | Fase III,<br>aleatoritzat, obert.<br><br>Dades d'SG no<br>madures.                                                                                                                 | - <b>Exptal.:</b> PVd<br>- <b>Ctrl.:</b> Vd<br><br>(N = 712)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP amb pomalidomida (mdna., m.)<br>11,20; IC95%: 9,66–13,73 vs.<br>SLP sense pomalidomida (mdna., m.)<br>7,10; IC95%: 5,88–8,48;<br>HR = 0,61; IC95%: 0,49–0,77; p <0,0001).<br><b>Objectius secundaris:</b><br>Els EA més comuns, hematològics de<br>grau 3 o 4 = neutropènia (116 [42%] casos<br>entre 278 pacients en el grup PVd vs.<br>23 [9%] casos entre 270 pacients en el<br>grup Vd) i trombocitopènia (76 [27%] vs.<br>79 [29%]). |
| 146-<br>147,161 | Dimopoulos et al.<br>2017<br><br>ENDEAVOR<br>Ludwig et al.<br>2017<br><br>Dimopoulos et al.<br>2019 | Fase III, obert,<br>aleatoritzat (1:1),<br>controlat.<br><br>Pacients han rebut<br>entre 1-3 línies de<br>tract. prèvies<br>(aconseguint ≥RP<br>a almenys un<br>tractament previ). | - <b>Exptal.:</b><br>carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> ;<br>dies 1, 2, 8, 9, 15, 16<br>(20 mg/m <sup>2</sup> , dies 1, 2 del<br>cicle 1) + dexta 20 mg,<br>dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,<br>23.<br>Cicles de 28 dies<br>- <b>Ctrl.:</b><br>bortezomib (SC o IV)<br>1,3 mg/m <sup>2</sup> , dies 1, 4, 8,<br>11 + dexametasona 20<br>mg, dies 1, 2, 4, 5, 8, 9,<br>11, 12<br>Cicles de 21 dies<br>(N = 929) | <b>Objectiu primari:</b><br>- SLP (mdna., m.): 18,7 vs. 9,4; p <0,0001<br><b>Objectius secundaris:</b><br>- TRG: 77% (356) vs. 63% (290); p <0,0001<br>- TRO (RC + RCc) = 13% (58) vs. 6% (29);<br>p = 0,0010; OR = 2,03 (1,52–2,72).<br>- Durada de la resposta (mdna., m.):<br>21,3 vs. 10,4<br>- SG (mdna., m.) = 47,6 vs. 40<br>HR = 0,791 (0,648–0,964); p = 0,010<br>- Neuropatia perifèrica grau 2/4:<br>7% (32) vs. 35% (159); p <0,0001<br>OR = 0,14 (0,09–0,21)   |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                            | Disseny                                               | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140  | Usmani SZ<br><i>The Lancet Oncology</i> .<br>2022 | Fase III,<br>aleatoritzat, obert.                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2 del cicle 1) + dexa 40 mg, dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 + daratumumab<br/>Cicles de 28 dies (&gt;75 a. dexa 20 mg)</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2 del cicle 1) + dexa 40 mg, dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23.<br/>Cicles de 28 dies (&gt;75 a. dexa 20 mg)</li> </ul> (N = 466) | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP (m.): 28,6; IC95%: 22,7–NE vs. 15,2; IC95%: 11,1–19,9; <math>p &lt; 0,0001</math><br/>HR = 0,59; IC95%: 0,45–0,78.<br/>TRG = 84%; IC95%: 79,8–88,1) vs. 73%; IC95%: 65,0–79,6<br/>OR = 2,15 (1,3–3,5)<br/>TR profunda = 103 (33%) de 312 vs. (13%) de 154</li> <li>- SG: dades encara no madures.</li> </ul>                               |
| 162  | Moreau P, et al.<br><i>The Lancet</i><br>2021     | Fase III, obert,<br>aleatoritzat (3:2),<br>controlat. | <p>Isatuximab: 10 mg/kg IV (dies 1, 8, 15 i 22 en cicle 1 de 28 dies; dies 1 i 15 en cicles posteriors).</p> <p>En tots dos grups, carfilzomib es va administrar IV a 20 mg/m<sup>2</sup> els dies 1 i 2 del cicle 1; 56 mg/m<sup>2</sup> els dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1; i després 56 mg/m<sup>2</sup> els dies 1, 2, 8, 9, 15 i 16 de cicles posteriors.</p> <p>Dexametasona 20 mg es va administrar IV o OR els dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23.</p> <p>Grup isatuximab (n = 179) o grup control (n = 123)</p>  | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP (m.) = NA (IC95%: NA–NA) vs. 19,15 (15,77–NA)<br/>HR = 0,531; IC99%: 0,32–0,89); <math>p = 0,0007</math><br/>TRC = 40% (IC95%: 0,32–0,47) vs. 28% (IC95%: 0,2 – 0,36)<br/>OR = 1,79; IC95%: 1,07–2,99<br/>Taxa MMR negativa: 30%; IC95%: 0,23–0,37) vs. 13%; IC95%: 0,08 – 0,2)<br/>OR (estratificada) = 2,81; IC95%: 1,51–5,23</li> </ul> |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any    | Disseny                                                                                                                                                                                                         | Tractaments<br>(n)                    | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 163  | Usmani et al.<br>2016     | Actualització de l'anàlisi combinada de 2 estudis:<br><br>SIRIUS i GEN501 (part 2 d'estudi obert, multicèntric, FIH, Fase I/II, de pacients en recaiguda o refractaris. ≥2 línies prèvies que inclou IP i IMiD) | Daratumumab 16 mg/kg<br>(N = 148)     | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRO: 31,1% (46) RP + 17,6% (26) MBRP + 8,8% (13) RC + 2,7% (4) RCr 2% (3)</li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de benefici clínic (TRG + MR): 37,2% (55)</li> <li>- Temps a la resposta (mdna., m.): 0,95</li> <li>- Durada de la resp. (mdna., m.): 7,6</li> <li>- SLP (mdna., m.): 4 RP o millor 15 MR/ME 3 Pd/NE 0,9.</li> <li>- SLP a 12 m. 21,6%</li> <li>- SG (mdna., m.): 20,1 RP o millor NE MR/ME 18,5 Pd/NE 3,7</li> <li>- SG a 18 m: 56,5%; a 24 m: 45%.</li> <li>EA: anèmia grau 3/4: 17,6% (26).</li> <li>Neutropènia grau 3/4: 10% (15).</li> <li>Trombopènia grau 3/4: 14% (21).</li> <li>Fatiga grau 3/4: 2% (3).</li> <li>Nàusees grau 3/4: IRR gr. 3/4 2,7% (4).</li> </ul> Població agrupada:<br>mediana de 5 (2-14) línies prèvies. 76,4% dels pacients amb >3 línies prèvies. 86,5% doble refractaris a IP i IMiD. 39,2% refractaris a carfilzomib. 55,4% refractaris a pomalidomida. |
| 164  | Usmani 2020               | Actualització de les anàlisis combinades de 2 estudis:<br><br>SIRIUS i GEN501 (actualització dels estudis previs).                                                                                              | Daratumumab 16 mg/kg<br>(N = 148)     | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRG: 30,4%; (IC95% 23, 1-38, 5); MBRP 20 (14%); RC o millor 7 (5%)</li> </ul> <b>Objectius secundaris:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG (mdna., m.): 20,5; IC95% 16,6-28,1);</li> <li>- SG a 3 a.: 36,5%</li> <li>- SG a 36 m. del 60,2% (43,9-73,2)</li> <li>- SG a 36 m. del 12,5% (3,1-28,7)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 148  | San Miguel et al.<br>2013 | Fase III, aleatoritzat (2:1), obert.                                                                                                                                                                            | - Exptal.:<br>Pom 4 mg/d. x 28 dc/28. | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TFP (mdna., m.): 4 (302) vs. 1,9 (153); HR = 0,48 (0,39-0,60); p &lt;0,001</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                  | Disseny                                               | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                            | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                         |                                                       | <p>Dexa 40 mg/setm., dies 1, 8, 15, 22 de c/ cicle.</p> <p>- <b>Ctrl.:</b> dexa 40 mg/d, dies 1-4, 9-12, 17-20 de c/ cicle.</p> <p>Pacients creuats a pomalidomida si hi ha progressió amb dexametasona.</p> <p>(N = 455)</p> | <p>- TFP dobles refractaris: 0,52 (0,41-0,68)</p> <p><b>Objectius secundaris:</b></p> <p>- SG (mdna., m.): 12,7 vs. 8,1; HR = 0,74 (0,56-0,97); <math>p &lt; 0,0285</math></p> <p>- TRG: 32% vs. 11%; <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>- Durada de la resposta (m.): 7,5 vs. 5,1; <math>p &lt; 0,031</math></p> <p>- Neutropènia gr. 3/4: 48% vs. 16%</p> <p>- Trombocitopènia gr. 3/4: 67% vs. 39%</p> <p>- Pneumònia: 13% vs. 8%</p> <p>3 línies, pacients amb MM en progressió després d'alquilants, lenalidomida i bortezomib.</p> <p>Tractament fins a progressió o toxicitat. Possibilitat d'encreuament.</p> <p>Anàlisi per ITT.</p> <p>&gt;90% de pacients refractaris a lenalidomida.</p>                                |
| 165  | Dimopoulos MA, et al.<br><br>Blood 2016 | Fase IIIb, obert, braç únic.<br><br>≥2 línies prèvies | <p>Pomalidomida 4 mg els dies 1-21 d'un cicle de 28 dies + dosis baixes de dexametasona 40 mg (si tenien ≤75 anys) o 20 mg (si tenien &gt;75 anys) els dies 1, 8, 15 i 22 d'un cicle de 28 dies</p> <p>(N = 682)</p>          | <p><b>Objectiu primari:</b> seguretat mesurada per la incidència d'EA.</p> <p>Els EA hematològics de grau 3/4 amb més freqüència: neutropènia (49,7%), anèmia (33,0%) i trombocitopènia (24,1%). La incidència de neutropènia febril de grau 3/4 va ser del 5,3%. Les infeccions van ser els EA no hematològics de grau 3/4 més freqüents (28,1%, incloent-hi el 10,9% dels pacients amb pneumònia de grau 3/4). Els resultats van ser semblants independentment de l'edat. En una subanàlisi en pacients per edat (≤65 vs. &gt;65 anys i ≤70 vs. &gt;70 anys), els EAET de grau 3/4 més freqüents entre els grups d'edat: neutropènia (47% a 51%), anèmia (32% a 34%), trombocitopènia (19% a 26%) i infeccions (31% a 37%).</p> |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any | Disseny                                                                                                                         | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                           | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              | <p>L'SLP va ser de 4,6 m. (IC95%: 3,9, 4,9) a la població d'ITT.</p> <p>TRG: 32,6% (IC95%: 29,0, 36,2) amb un 7,6% de pacients que aconseguixen una MBRP i un 0,6% de pacients que aconseguixen una RC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 137  | Paludo 2017            | <p>Estudi clínic prospectiu de Fase I-II, no aleatoritzat, multicèntric, obert, iniciat per l'investigador.</p> <p>2a línia</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pomalidomida OR 4 mg/d, els dies 1 a 21 d'un cicle de 28 dies.</li> <li>- Dexametasona OR 40 mg/d, els dies 1, 8, 15 i 22 de cada cicle.</li> </ul> <p>(N = 50)</p> | <p>Mediana de seguiment: 42 m. (13-59).</p> <p>TRO: 86% (IC95%: 73-94), incloent RGr en 6 pacients (12%), RC en 5 pacients (10%), MBRP en 14 pacients (28%) i RP en 18 pacients (36%). Un pacient (2%) va aconseguir una resposta mínima i 6 pacients (12%) presentaven ME.</p> <p>Es van produir toxicitats hematològiques de grau <math>\geq 3</math> al 74% dels pacients. Es van observar toxicitats no hematològiques de grau <math>\geq 3</math> al 26% dels pacients i van ser menys freqüents que els EA hematològics. Les toxicitats hematològiques de grau <math>\geq 3</math> més freqüents: neutropènia (70%), leucopènia (36%), limfopènia (20%), anèmia (4%) i trombocitopènia (4%). La toxicitat no hematològica més freqüent: fatiga (notificada en un 72% dels pacients), encara que la fatiga de grau <math>\geq 3</math> es va notificar en només 2 pacients (4%).</p> |
| 136  | Dimopoulos 2018        | <p>Fase II, multicèntric, aleatoritzat, obert.</p> <p>2a línia</p>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> elotuzumab + pomalidomida + dexametasona</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> pomalidomida + dexametasona (Pd)</li> </ul> <p>(N = 117)</p>                      | <p>SLP (mdna.) va ser de 10,3 mesos (IC95%: 6,5-NA) en el grup elotuzumab i 4-7 mesos (IC95%: 2,8-7,6) en el grup Control. El coeficient de risc per a l'SLP: 0,51 (IC95%: 0,32-0,82) a favor del grup elotuzumab.</p> <p>Es van notificar EA de grau 3/4: 57% (grup elotuzumab) i 60% (grup control). Els EA més comuns: neutropènia (13% elotuzumab vs. 27% control), anèmia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                            | Disseny                                                                                          | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (10% vs. 20%) i hiperglucèmia (8% vs. 7%).<br>Infeccions de qualsevol grau en el 65% dels pacients en cadascun dels dos grups, amb infeccions de grau 3 o 4 en el 13% en elotuzumab i en el 22% en grup Control.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 143  | Attal M 2019                                                      | Fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert.                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> IPd<br/>Isatuximab 10 mg/kg + pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (20 mg per a pacients majors de 75 anys).</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> Pd<br/>Pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg.<br/>(N = 307)</li> </ul>               | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP 11,5 mesos (IC95%: 8,9-13,99) vs. SLP 6,5 mesos (4-5-8,3 (RC);<br/>HR = 0,596; IC95% 0,44-0,81; <math>p = 0,001</math></li> </ul> Reaccions a la infusió: (56 [38%] vs. 0), infeccions del TRS (43 [28%] vs. 26 [17%]) i diarrea (39 [26%] vs. 29 [20%]). Es van notificar EA amb un desenllaç fatal en 12 pacients (8%) en el grup IPd i 14 (9%) en el grup Pd. Es van notificar morts per EA relacionats amb el tractament en un pacient (<1%) en el grup IPd (sèpsia) i dos (1%) en el grup Pd (pneumònia i ITU). |
| 166  | Dimopoulos MA et al.<br><i>The Lancet Oncology</i> 2021<br>APOLLO | Fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert.                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> DPd<br/>Daratumumab + pomalidomida + dexametasona (n = 151)</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> Pd<br/>Pomalidomida + dexametasona (n = 153)</li> </ul>                                                                                  | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP (m.): 12,4; IC95%: 8,3-19,3 vs. 6,9; IC95%: 5,5-9,3.<br/>HR = 0,63; IC95%: 0,47-0,85; <math>p = 0,0018</math></li> </ul> EA de grau 3/4: neutropènia [68%] vs. 76 [51%], anèmia (25 [17%] vs. 32 [21%]), trombocitopènia (26 [17%] vs. 27 [18%]).                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 143  | Attal M<br><i>The Lancet</i> 2019<br>ICARIA-MM                    | Fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert.<br>2 línies prèvies, incloent-hi IP i lenalidomida. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Exptal.:</b> IPd<br/>Isatuximab 10 mg/kg + pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (20 mg per a pacient de <math>\geq 75</math> anys) (n = 154)</li> <li>- <b>Ctrl.:</b> Pd<br/>pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (n = 153)</li> </ul> | <b>Objectiu primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLP (m.) = 11,5; IC95%: 8,9-13,9 vs. 6,5; IC95%: (4,5-8,3 [RC]);<br/>HR = 0,596; IC95%: 0,44-0,81; <math>p = 0,001</math></li> </ul> Reaccions a la infusió: 56 [38%] vs. 0; infeccions del TRS 43 [28%] vs. 26 [17%]; diarrea 39 [26%] vs. 29 [20%].                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Taula 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia**

| Ref. | Autor<br>Revista i any                                         | Disseny                                               | Tractaments<br>(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Resultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149  | Lonial, S.;<br><i>The Lancet<br/>Oncology</i> 2020<br>DREAMM-2 | Fase III,<br>multicèntric,<br>aleatoritzat,<br>obert. | Belantamab mafodotina<br>2,5 mg/kg o 3,4 mg/kg<br>(solució congelada) cada<br>3 setmanes IV, el dia 1 de<br>cada cicle, fins a<br>progressió o toxicitat<br>inacceptable.<br><br>Van ser avaluats 293<br>pacients. 221 pacients<br>aleatoritzats, dels quals<br>196 van rebre tractament<br>de 2,5 mg/kg (n = 97) i<br>3,4 mg/kg (n = 99) | TRG = 30 (31%; IC97,5%: 20,8-42,6) de<br>97 pacients a la cohort de 2,5 mg/kg i<br>34 (34%; 23,9-46,0) de 99 pacients a la<br>cohort de 3,4 mg/kg.<br><br>Es va aconseguir una MBRP o millor en<br>18 (19%) de 97 pacients a la cohort de<br>2,5 mg/kg (18 [60%] de 30 responedors) i<br>en 20 (20%) de 99 pacients a la cohort de<br>3,4 mg/kg (20 [59%] de 34 responedors),<br>que van incloure respostes profundes<br>completes o completes en tres pacients<br>en cada cohort. |

EA = esdeveniments adversos; EAET = esdeveniments adversos emergents del tractament; Ctrl. = control; dara = daratumumab; dexta = dexametasona; DVd = bortezomib + dexametasona + daratumumab; DPd = daratumumab + pomalidomida + dexametasona; ME = malaltia estable; Exptal. = experimental; HR = hazard ratio; IC = interval de confiança; IMiD = immunomodulador; IP = inhibidor del proteasoma; IRd = ixazomib + lenalidomida + dexametasona; ITT = intenció de tractar; ITU = infecció del tracte urinari; IPd = isatuximab + pomalidomida + dexametasona; IV = intravenós; KRd = carfilzomib + lenalidomida + dexametasona; m. = mes; MBRP = molt bona resposta parcial; mdna. = mediana; MM = mieloma múltiple; NA = no aconseguit; OR = odds ratio; OP = objectiu primari; OS = objectiu secundari; Pd = pomalidomida + dexametasona; Pvd = pomalidomida + bortezomib + dexametasona; RC = resposta completa; RCr = resposta completa rigorosa; resp = resposta; Rd = lenalidomida + dexametasona; RP = resposta parcial; IRR = reaccions relacionades amb la infusió; RR = risc relatiu; SC = via subcutània; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global; TRO = taxa de resposta objectiva; TRS = tracte respiratori superior; tract.: tractament; Vd = bortezomib + dexametasona.

Sobre la base d'aquestes premisses i d'acord amb l'anàlisi de l'evidència, en el si del grup de treball es recomana l'algorisme terapèutic següent:

**Figura 1. Algorisme terapèutic**

| Esquema general de les recomanacions ICO-ICSPraxi 2022 (V2.0 de novembre de 2023)                                       |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1a línia                                                                                                                | 2a línia                                                                                                                                                                                                           | 3a línia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| No tractats amb lenalidomida en 1a línia                                                                                | Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd)                                                                                                                                                                    | <p><b>Elecció del tractament de 3a línia en base a criteris de resistència, exposició i toxicitat en combinacions en 1a línia i 2a línia</b></p> <p>Isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd)</p> <p>Daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd)</p> <p>Isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd)</p> <p><b>Altres combinacions</b><br/>(únicament en cas de tractar-se de refractarietat a anti-CD38 en 2a línia de tractament i pomalidomida + carfilzomib no esgotats)</p> <p>Pomalidomida + dexametasona (Pd)</p> <p>Carfilzomib + dexametasona (Kd)</p> |
| No tractats amb bortezomib en 1a línia i refractaris a lenalidomida                                                     | Pomalidomida + bortezomib + dexametasona (PvD)                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Candidats a TPH</b></p> <p>Bortezomib, talidomida, dexametasona, daratumumab + TPH + Manteniment lenalidomida</p> | <p>Carfilzomib + isatuximab + dexametasona (IKd)</p> <p><b>Opció alternativa</b> en pacients resistent a bortezomib i preferència per limitar tractament hospitalari: pomalidomida + bortezomib + dexametasona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>No candidats a TPH</b></p> <p>daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd)</p>                                 | <p>pomalidomida + bortezomib + dexametasona (PvD)</p>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## E. Tractaments complementaris

### E.1. Radioteràpia del dolor i la compressió medul·lar

La radioteràpia es fa servir per al tractament dels símptomes i les complicacions secundàries a les lesions òssies.<sup>167</sup> La radioteràpia amb intenció pal·liativa és necessària en un 38% dels pacients amb mieloma en algun moment de l'evolució de la seva malaltia.<sup>168</sup> La radioteràpia s'ha demostrat capaç d'aconseguir un benefici analgèsic i una millora dels símptomes neurològics, promoure la recalcificació òssia i impactar en la situació funcional i la qualitat de vida del pacient amb mieloma. Les indicacions de la radioteràpia pal·liativa o complementària són el tractament de lesions òssies simptomàtiques sense control adequat del dolor amb tractament mèdic i les lesions òssies amb risc de fractura o compressió medul·lar. En aquest darrer cas pot ser necessari combinar el tractament amb cirurgia estabilitzadora o vertebroplàstia.

La dosi i el fraccionament s'han de decidir de manera individualitzada, d'acord amb les condicions generals del pacient i la situació evolutiva de la malaltia. Es poden plantejar des de dosis úniques de 8-10 Gy en pacients amb malalties molt avançades fins a esquemes normofraccionats amb dosis de 30-40 Gy en pacients amb lesions simptomàtiques i voluminoses i/o risc de fractura. Diverses sèries retrospectives donen xifres de control del dolor en un 80-95% dels casos (bé sigui complet o parcial). No hi ha acord total pel que fa al benefici analgèsic entre restringir les dosis (8-10 Gy) i el volum de tractament quan l'objectiu del tractament és únicament l'antiàlgic o dosis normofraccionades de 20-30 Gy.<sup>39,169-172-174</sup> Per tant, quan l'objectiu és exclusivament el control del dolor, la pauta més adequada acostuma a ser la dosi única de 8 Gy.

La compressió del cordó medul·lar és una complicació neurològica habitual en els pacients amb lesions òssies vertebrals per mieloma.<sup>175</sup> El pronòstic dels pacients amb compressió medul·lar relacionada amb mieloma o limfoma és millor que el d'altres neoplàsies, amb supervivències del 85% als 6 mesos davant d'un 25%, per exemple, en el càncer de pulmó.<sup>176-178</sup> Els tractaments amb 30 Gy en 10 fraccions, 37 Gy en 15 fraccions o 40 Gy en 20 fraccions semblen garantir millor control local i millora funcional als 6 i 12 mesos, en comparació amb els anomenats esquemes curts (dosi única de 8 Gy o 20 Gy en 5 fraccions de 4Gy).<sup>179</sup> En canvi, no s'observen diferències comparant dosis de 30 Gy amb dosis més altes, per la qual cosa els autors recomanen l'esquema de 30 Gy en dues setmanes per als pacients amb mieloma i pronòstic de vida superior a 6 mesos.

### Recomanació

La radioteràpia és un tractament efectiu en el control del dolor i les complicacions causades per lesions òssies de mieloma.

Les dosis i l'esquema de fraccionament es decidiran de manera individualitzada en funció de l'estat del pacient, la situació de la malaltia i el risc de fractura. Així doncs, es pot optar per esquemes hipofraccionats de 8-20 Gy en els casos més desfavorables fins a esquemes de 30 Gy normofraccionats en els més bon pronòstic.

En el tractament de la compressió medul·lar també s'ha d'individualitzar el tractament, i són preferibles els esquemes curts de radioteràpia en pacients amb mal pronòstic a curt termini i els esquemes llargs (preferiblement 30 Gy en 2 setmanes) en pacients amb estat ambulatori conservat i una supervivència esperada de més de 6 mesos.

## E.2. Insuficiència renal i hipercalcèmia

La insuficiència renal (IR) moderada o greu és present en el moment del diagnòstic en el 20% dels pacients amb MM i en el 25% en el curs posterior de la malaltia.<sup>151,180-181</sup> L'excreció de proteïnúria de cadenes lleugeres abundant es correlaciona amb el risc de dipòsit tubular de proteïna i insuficiència renal. La hipercalcèmia és un altre factor que empitjora la funció renal. L'afectació renal s'associa a un risc més gran de complicacions precoces i a un pronòstic més dolent en termes d'SG.<sup>230-234</sup> La IR és reversible en funció de la gravetat, el temps des de la instauració, la proteïnúria de Bence-Jones (BJ) i la presència de desencadenants reversibles com ara infeccions, fàrmacs nefrotòxics o hipercalcèmia.

La combinació d'hipercalcèmia >11,5 mg/dL o 2,88 µmol/L i proteïnúria <2 g/24 h defineix una IR habitualment reversible.<sup>151,180</sup> Més del 50% de pacients amb aquests factors aconseguixen una funció renal normal durant els tres primers mesos de tractament. Els fàrmacs que han demostrat més evidència en la reducció ràpida de la proteïnúria i, per tant, potencialment més útils per revertir la insuficiència renal són la dexametasona en dosis altes i el bortezomib.<sup>151,153,182-183</sup> Una mesura a prendre és la hidratació abundant, fins a 150 mL/h de sèrums isotònics, excepte en casos amb IR oligúrica de més de 24 hores<sup>169,182,184-186</sup> (en què caldria valorar la possibilitat de diàlisi) o en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva greu. L'alcalinització pot ser beneficiosa, encara que el nivell d'evidència és limitat.<sup>83,184-191</sup> És important corregir la hipercalcèmia en tots els casos.<sup>192</sup>

En pacients amb insuficiència renal severa i una important càrrega de cadenes lleugeres circulants es podria plantejar l'ús de diferents tècniques de depuració de cadenes lleugeres, com les membranes de diàlisi de high cut-off (HCO) o filtres d'adsorció de polimetilmetacrilat més econòmics i que poden ajudar a reduir la càrrega tumoral si es fan servir juntament amb la instauració precoç de tractament per al mieloma.<sup>193-195</sup>

La hipercalcèmia es defineix com aquella situació clínica que cursa amb calci sèric corregit (calci corregit = calci mesurat – [proteïnes totals g/dL x 0,676] + 4,87) >11,5 mg/dL (2,88 mmol/L) (vegeu la Taula 4). El 10% dels casos d'MM sense IR es presenten amb hipercalcèmia, mentre que en el cas de pacients

amb IR, aquest percentatge augmenta fins al 60%.<sup>185,196-197</sup> A part de la hidratació adequada, el tractament recomanat de la hipercalcèmia moderada o severa (calci sèric corregit  $>3,0$  mmol/L o 12 mg/dL) associada a l'MM consisteix en diürètics (manteniment de la diuresi  $>2,5$  L/24 h), corticoides (dexametasona 20-40 mg/24 h o hidro cortisona 100 mg/8-12h) i bifosfonats. Zoledronat en dosi única de 4 mg és el fàrmac que ha demostrat més eficàcia. Hi ha mesures addicionals importants com evitar l'administració de fàrmacs nefrotòxics, particularment els medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), contrastos radiològics i antibiòtics (principalment aminoglucòsids), i tractar les infeccions de manera precoç amb fàrmacs no nefrotòxics.<sup>83</sup>

Les situacions d'IR severa oligúrica (50% dels casos amb IR), en què hi ha sobrecàrrega de líquids, hipercalièmia o urèmia, requereixen tractament de diàlisi. La diàlisi és compatible amb el tractament estàndard del mieloma, però requereix ajustaments en les dosis de melfalan i lenalidomida. Els pacients amb MM en diàlisi presenten una mediana d'SG de 20 mesos, el 25% dels quals arriba a SG  $>3$  anys amb bona qualitat de vida. La mediana de l'SG ha millorat al llarg dels últims 20 anys.<sup>182,184,196,198-200</sup>

El recanvi plasmàtic no s'ha relacionat amb una millor SG i en estudis realitzats en pacients amb tractaments actuals de mieloma tampoc no s'ha correlacionat amb una reducció superior del component monoclonal, per la qual cosa aquesta Guia no ho recomana.<sup>194,201-204</sup>

### E.3. Malaltia òssia i administració de bifosfonats

Es recomana administrar àcid zoledrònic 4 mg, en 15 minuts, cada 3-4 setmanes, atès que aconsegueix una reducció significativa dels esdeveniments ossis i una millora de la supervivència global per la sinergia amb el tractament antitumoral, o pamidronat 90 mg via intravenosa, durant un mínim de 2 h, en els pacients amb MM actiu amb evidència o sense evidència (mitjançant radiografia simple o imatge) de destrucció lítica de l'os o de fractura compressiva de l'espina dorsal per osteopènia.<sup>15,175,205-212-214</sup>

No hi ha evidència de benefici en l'ús de bifosfonats en el mieloma quiescent.<sup>173</sup>

Es recomana mantenir el tractament amb bifosfonats durant un màxim de 2 anys. No es recomana excedir aquest període pel risc d'aparició de complicacions (IR o ONM).<sup>167,215-221</sup> L'interval d'administració es pot augmentar cada 3 mesos en pacients amb MM no actiu o en tractament de manteniment.<sup>214</sup>

Abans d'iniciar el tractament és recomanable que el pacient se sotmeti a una revisió odontològica. Durant el tractament és important mantenir una higiene bucal adequada i evitar procediments invasius (extraccions) per tal de prevenir l'osteonecrosi de mandíbula. No hi ha consens respecte a quant de temps s'ha de mantenir el pacient sense bifosfonat prèviament a un procediment dentari invasiu, però es recomana interrompre el tractament amb bifosfonats des de 3 mesos abans fins a 3 mesos després de l'extracció dental.<sup>222</sup> En cas d'aparició d'osteonecrosi se n'ha de suspendre l'ús definitivament.

Cal considerar l'administració de denosumab en pacients amb IR.<sup>223</sup> El denosumab és un anticòs monoclonal (IgG2) humà que s'uneix amb gran afinitat i especificitat al lligand del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL).

El denosumab ha demostrat no inferioritat davant l'àcid zoledrònic en la prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) en un estudi de Fase III, aleatoritzat, doble cec, en què es van incloure pacients ( $n = 1.718$ ) amb MM de nou diagnòstic i es van aleatoritzar en una proporció 1:1 per rebre

denosumab 120 mg cada 4 setmanes per via subcutània (SC) vs. àcid zoledrònic 4 mg cada 4 setmanes per via intravenosa. Es van observar menys esdeveniments adversos relacionats amb la toxicitat renal en el grup tractat amb denosumab.

## E.4. Profilaxi de la infecció al mieloma múltiple

La infecció és una causa major de morbiditat i mortalitat en pacients amb MM. L'augment de la susceptibilitat a la infecció del pacient amb mieloma és el resultat de la interacció entre els tractaments antineoplàstics, l'edat i les complicacions relacionades amb la malaltia.

La immunodeficiència que acompanya el mieloma afecta diferents branques del sistema immunitari i ocasiona mal funcionament de les cèl·lules B, que es manifesta amb hipogammaglobulinèmia i anomalies numèriques, així com de la funció de les cèl·lules dendrítiques i de les cèl·lules T.<sup>224</sup>

Malgrat que no es coneix clarament quin és el mecanisme més rellevant pel qual els pacients amb MM presenten un risc augmentat d'infecció, la hipogammaglobulinèmia policlonal ha estat associada clàssicament a la infecció per gèrmens encapsulats (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) i bacils gramnegatius.<sup>225</sup>

Altres factors que poden contribuir a la infecció del pacient amb MM són la insuficiència renal, el compromís respiratori afavorit per l'aixefament de vèrtebres toràciques o pel tractament amb opiacis, el dany de la mucosa del tub digestiu causat pel tractament i l'ús de corticoides, així com la neutropènia induïda pels citostàtics. El risc d'infecció és superior durant els primers 2-4 mesos de tractament, amb quadres de pneumònia i bacterièmia causats típicament per l'*Streptococcus pneumoniae*, l'*Staphylococcus aureus* i l'*Escherichia coli*.<sup>226-228</sup> Es consideren pacients amb alt risc d'infecció aquells que presenten MM en tractament i algun dels factors següents: història prèvia d'infeccions de repetició, IR i hipogammaglobulinèmia severa o en tractament amb règims que contenen corticoides.<sup>229-231</sup>

Com en d'altres patologies hematològiques, l'ús d'antibioteràpia infecciosa profilàctica és controvertit, però pot ser especialment beneficiós iniciar-lo durant els 2-3 primers mesos de la teràpia per al mieloma en pacients amb alt risc d'infecció o en pacients que reben lenalidomida o pomalidomida.<sup>232</sup> Cal destacar l'estudi multicèntric de Fase III, doble cec, aleatoritzat en pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic candidats a tractament per rebre placebo vs. levofloxacina 500 mg/d oral com a profilaxi de la infecció durant les primeres 12 setmanes del tractament.<sup>233</sup> Aquest estudi conclou que l'addició de levofloxacina com a profilaxi durant les 12 primeres setmanes de la teràpia va reduir significativament els episodis febrils i la mort, en comparació amb el placebo sense augmentar les complicacions mèdiques derivades de les infeccions. Se suggereix que levofloxacina es podria utilitzar en profilaxi per a pacients amb un nou diagnòstic de mieloma sotmesos a teràpia antimieloma.

En el cas de pacients sotmesos a tractament amb inhibidors del proteasoma com bortezomib i carfizomib, i pacients que reben tractament amb daratumumab es recomana la profilaxi amb aciclovir (800 mg/dia), valaciclovir (500 mg/dia) o famciclovir (500 mg/8 h).<sup>113,234-238, 144,239</sup> La taxa d'infecció pel virus de la varicel·la zòster (VVZ) als braços del daratumumab dels estudis pivotals per al mieloma en recaiguda/refractari oscil·la entre el 2% i el 5%.<sup>24</sup> Aquesta troballa s'explica probablement per la inclusió d'agents immunomoduladors, inhibidors de proteasomes i corticoides dins dels règims de combinació avaluats en



aquests assaigs. La profilaxi contra l'herpesvirus amb aciclovir s'ha d'administrar a pacients seropositius amb VVZ almenys una setmana abans de començar la teràpia amb daratumumab i almenys 12 setmanes després de la interrupció.<sup>240</sup>

L'eficàcia de la vacunació dels pacients amb MM contra els virus de la influença A i B i *Streptococcus pneumoniae* és dubtosa, però es recomana almenys en pacients post-TPH i en pacients amb infeccions recurrents per gèrmens encapsulats. En pacients amb hipogammaglobulinèmia hi ha evidència de la necessitat de vacunació.<sup>241-242</sup>

La reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) en pacients en tractament amb quimioteràpia o immunosupressors es pot produir durant el tractament o després d'un temps perllongat d'haver-lo finalitzat. Abans d'iniciar la teràpia es recomana realitzar un estudi serològic de cribratge per a VHB i determinar HBsAg, anti-HBs i Ac anti-HBc.<sup>243-244</sup> L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha emès una alerta de seguretat sobre el risc de reactivació del VHB en pacients tractats amb daratumumab i ha informat que les dades disponibles actualment suggereixen que la freqüència observada de reactivació del VHB associada a aquest fàrmac és superior que amb d'altres fàrmacs per tractar el mieloma. Segons un comunicat del laboratori fabricant, també sembla que hi ha un risc incrementat de reactivació del VHB amb el tractament amb carfilzomib després del seguiment dels diferents assaigs clínics amb aquesta molècula.

En pacients amb HBsAg positiu o amb HBs negatiu i anticossos anti-HBc positius es recomana realitzar una prova de detecció d'ADN viral i instaurar profilaxi antiviral amb un anàleg de nucleòtid (lamivudina o tenofovir/entecavir), començant almenys una setmana abans de iniciar el tractament antimieloma i mantenint-lo fins a 12 mesos després de la seva finalització. El tractament amb daratumumab s'ha de suspendre si es produeix una reactivació del VHB i instaurar el tractament adequat en cada cas. En cas de control de la reactivació del VHB, la reinstauració del tractament amb daratumumab s'haurà de discutir amb experts en VHB.<sup>245</sup>

## E.5. Profilaxi de les complicacions trombòtiques associades a talidomida, lenalidomida i pomalidomida

L'associació entre el càncer i els esdeveniments tromboembòlics venosos (ETV) està ben documentada. Concretament, en els pacients diagnosticats d'MM, la incidència varia entre el 3-10%.<sup>246-247</sup> Els fàrmacs immunomoduladors (talidomida, lenalidomida i pomalidomida) combinats amb dexametasona s'han associat a una incidència superior d'esdeveniments tromboembòlics respecte a la branca control fins a afectar més del 20% de pacients.<sup>248-253</sup> En estudis posteriors amb profilaxi (incloent-hi l'assaig pivotal de pomalidomida) aquesta incidència es redueix dràsticament.<sup>254-256</sup>

No es disposa d'evidència suficient sobre quina és la millor profilaxi en aquests pacients, però en tot cas l'ús d'anticoagulants orals antivitamina K és problemàtic, atès el risc d'hemorràgia, i els nous anticoagulants orals no tenen indicació i no hi ha suficient experiència en pacients amb mieloma. En conseqüència, l'heparina de baix pes molecular es considera l'opció més segura, tot i que els estudis en què la profilaxi s'ha fet amb àcid acetilsalicílic també refereixen dades acceptables a la taxa d'esdeveniments tromboembòlics.



En pacients amb càncer, la majoria dels ETV apareixen durant els 12 mesos posteriors al diagnòstic, per la qual cosa seria raonable administrar profilaxi anticoagulant durant 4-6 mesos. En pacients sense factors de risc es considera segur passar a l'àcid acetilsalicílic després dels quatre primers cicles.<sup>257-262</sup>

La presència de dos o més dels factors de risc següents es considera suficient per desaconsellar l'àcid acetilsalicílic i optar per l'heparina de baix pes molecular, d'acord amb el document de recomanacions de Palumbo et al.<sup>263</sup>

- Diagnòstic d'MM.
- Hiperviscositat.
- Història prèvia d'esdeveniments tromboembòlics.
- Obesitat (índex de massa corporal >30).
- Comorbiditats, en particular cardíaca, diabetis, insuficiència renal i malalties antiinflamatòries.
- Antecedents de trombofília o patologia concomitant associada a trombofília.
- Cirurgia recent (particularment neurològica o ortopèdica).
- Eritropoetina, dosis altes de dexametasona, hormonoteràpia, doxorubicina.

Tot i que no es recomana iniciar l'anticoagulació amb warfarina o derivats ni hi ha indicació per als nous anticoagulants orals, en pacients que ja estiguin rebent aquests tractaments prèviament a causa de problemes cardíacs no seria aconsellable substituir aquestes teràpies per un altre tipus de profilaxi.

En els pacients que presenten un esdeveniment tromboembòlic durant el tractament farmacològic, el tractament d'elecció és l'heparina de baix pes molecular a dosis terapèutiques durant tota la durada del tractament.

## E.6. Maneig de la neuropatia perifèrica

Alguns pacients amb MM presenten neuropatia perifèrica (NP) subclínica o clínica secundària a comorbiditats (diabetis mellitus, síndrome del túnel carpià i d'altres síndromes compressives, insuficiència renal crònica, dèficit de vitamina B<sub>12</sub>, polineuropatia desmielinitzant inflamatòria crònica.<sup>264-270</sup> El bortezomib i la talidomida són fàrmacs inductors de neuropatia perifèrica. Els pacients tractats amb bortezomib o talidomida han de ser d'interrogats de manera activa per diagnosticar precoçment la neuropatia. L'única intervenció realment eficaç és la detecció precoç amb suspensió o reducció del fàrmac causant segons la fitxa tècnica. El dolor neuropàtic acostuma a respondre malament a l'analgèsia convencional (vegeu la ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del dolor oncològic). La mesura més eficaç és el reforç del tractament basal del dolor, que es pot potenciar amb benzodiazepines, amitriptilina, gabapentina o pregabalina, tot i que l'evidència amb qualsevol d'aquests fàrmacs és escassa.

El tractament tòpic té una eficàcia limitada.<sup>270</sup> S'han emprat la crema de capsaïcina al 0,075%, que actua en els receptors de calor i del dolor del nervi perifèric (TRPV1), el mentol, que actua en els receptors del fred (TRPV8) i pot ser útil en pacients amb disestèsies de fred o de calor, i la pomada al 5% de lidocaïna per al dolor neuropàtic superficial (com el de la neuràlgia postherpètica), aplicada durant 12 hores, que aconsegueix una millora en pocs dies, però amb un màxim d'efectivitat al cap de 2-4 setmanes.<sup>271-274</sup>

## E.7. Maneig de l'anèmia

L'anèmia és una de les manifestacions clíniques més freqüents de l'MM. Cal considerar l'administració de fàrmacs estimuladors de l'eritropoesi (FEE) en els pacients amb MM en tractament antimieloma que presentin un nivell d'Hb <10 g/dL i símptomes després d'excloure altres causes d'anèmia. La indicació de tractament amb FEE ha d'anar precedida d'un estudi d'anèmies complet que permeti descartar ferropènia o d'altres estats de carència que podrien impedir una resposta adequada. Cal avaluar individualment el risc/benefici en pacients que presenten factors de risc d'ETV, com ara antecedent de trombosi, cirurgia, immobilització prolongada o tractament amb fàrmacs immunomoduladors. Cal ajustar la dosi de forma individualitzada per tal de mantenir un nivell d'Hb no superior a 11-12 g/dL.

## Recomanacions de tractaments complementaris per al maneig del pacient amb mieloma múltiple

### Malaltia òssia i administració de bifosfonats

- Es recomana administrar bifosfonats (zoledronat o pamidronat) en una dosi mensual, durant un màxim de 2 anys, als pacients amb MM actiu que requereixin tractament sistèmic amb o sense evidència (mitjançant radiografia simple o imatge) de destrucció lítica de l'os o fractura compressiva de la columna vertebral per osteopènia (*nivell d'evidència IA*).
- En els pacients que no presenten MM actiu o en tractament de manteniment, cal considerar la reducció de l'interval d'administració cada 3 mesos.<sup>214</sup>
- En casos de recaiguda amb afectació òssia molt important, cal valorar el tractament addicional en el moment de la recaiguda, amb vigilància especial de l'osteonecrosi mandibular.
- Es recomana un examen de salut bucodental basal i monitoritzar el risc d'osteonecrosi de mandíbula.

### Hipercalcèmia

- La dosi de zoledronat recomanada en hipercalcèmia és una dosi única de 4 mg.

### Infecció

- Es recomana realitzar profilaxi antibiòtica durant les 12 primeres setmanes de tractament antimieloma en pacients de nou diagnòstic. Una opció és levofloxacina 500 mg/dia.
- Es recomana que els pacients tractats amb inhibidors del proteasoma (bortezomib i carfizomib) i daratumumab rebin profilaxi antiviral per tal de prevenir la infecció per virus de l'herpes simple (VHS) i VVZ.
- En pacients tractats amb daratumumab es recomana iniciar profilaxi antiviral a tots els pacients que presentin HBsAg positiu o bé HBsAg negatiu i Ac anti-HBc positiu per tal d'evitar el risc de reactivació del virus.

### Complicacions trombòtiques

- En els pacients amb MM en tractament amb combinacions que incloguin talidomida, lenalidomida o pomalidomida es recomana:

| Factors de risc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Recomanació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Factors individuals:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesitat (IMC &gt;30).</li> <li>- Història prèvia d'esdeveniments tromboembòlics.</li> <li>- Catèter venós central o marcapassos.</li> <li>- Comorbiditats, en particular cardíaca, diabetis, IR i infecció aguda o immobilització.</li> <li>- Antecedents de trombofilia o patologia concomitant associada a la trombofilia.</li> <li>- Cirurgia recent (particularment neurològica o ortopèdica).</li> <li>- Eritropoetina.</li> </ul> | <p><b>Baix risc:</b> cap factor de risc o nomé un factor individual/riscos relacionats amb l'MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Àcid acetilsalicílic 100-300 mg/d.</li> </ul> <p><b>Alt risc:</b> ≥2 factors individuals/riscos relacionats amb l'MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heparines de baix pes molecular (dosis equivalents a enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulació oral (INR 2-3).</li> </ul> |
| <p><b>Factors de risc relacionats amb l'MM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi d'MM <i>per se</i>.</li> <li>- Hiperviscositat.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Tractament de l'MM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunomoduladors (talidomida, lenalidomida i pomalidomida) en combinació amb: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dosis altes de dexametasona (≥480 mg al mes).</li> <li>o Doxorubicina.</li> <li>o Combinació amb quimioteràpics.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                            | <p><b>Alt risc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heparines de baix pes molecular (dosis equivalents a l'enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulació oral (INR 2-3).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |

**Neuropatia perifèrica**

- Si un pacient presenta una disminució significativa en l'escala NCI o dades de neuropatia perifèrica per al tractament antimieloma, el tractament s'ha d'ajustar segons la fitxa tècnica.

**Dosis de fàrmacs** (adaptat de la Guia NICE)

| Fàrmac        | Dosi d'inici (mg/dia)    | Dosi màxima (mg/dia) |
|---------------|--------------------------|----------------------|
| Amitriptilina | 10                       | 75                   |
| Pregabalina   | 150 (en 2 dosis)         | 600 (en 2 o 3 dosis) |
| Duloxetina    | 60                       | 120                  |
| Tramadol      | 50-100                   | 400                  |
| Gabapentina   | 600-900 (en 2 o 3 dosis) | 3.600                |

**Anèmia**

- S'ha de considerar l'administració de FEE en els pacients amb MM en tractament antimieloma que presentin un nivell d'Hb <10 g/dL, després d'excloure altres causes d'anèmia (A, 1b). La dosi s'ha d'ajustar de forma individualitzada per tal de mantenir un nivell d'Hb entre 11-12 g/dL.

## F. Cures i suport en el mieloma múltiple

### F.1. Cures d'infermeria

L'equip multidisciplinari està integrat, entre d'altres, per la infermera clínica referent de mieloma múltiple, que té un paper fonamental en el tractament del pacient. La infermera proporciona atenció integral i continuïtat a les cures durant tot el procés de la malaltia, col·labora en les tasques de gestió i és la persona de referència per al pacient i la família. A continuació, es descriuen les diferents funcions.

#### ROL ASSISTENCIAL

##### Primera visita

És recomanable que tots els pacients candidats a tractament hematològic específic acudeixin a una primera visita amb la infermera, en què s'acull el pacient, se n'efectua la valoració integral i se li imparteix educació sanitària.

Durant l'acollida del pacient se li facilita informació sobre el centre, l'equip que integra la unitat i els telèfons de contacte.

Es realitza una valoració integral del pacient i de l'entorn familiar, tenint en compte aspectes físics i psicosocials amb l'objectiu d'establir un pla de cures que doni resposta a les seves necessitats i poder procedir, en cas necessari, a les derivacions als diferents professionals, com ara psicooncologia i treball social, entre d'altres.

Se li proporciona educació sanitària oral i escrita sobre la malaltia, les proves diagnòstiques i el tractament de quimioteràpia/immunoteràpia (via d'administració, durada, periodicitat), així com possibles efectes secundaris, signes d'alarma i normes de nova consulta. Es valora l'accés venós del pacient.

##### Visites de seguiment

Durant les visites de seguiment es controlen els símptomes relacionats amb la malaltia i/o derivats del tractament i es reforça l'educació sanitària perquè el pacient pugui actuar adequadament, afavorint-ne l'autonomia i millorant-ne la qualitat de vida.

El nombre de visites successives s'individualitza segons les necessitats concretes del pacient. Poden ser presencials o telefòniques.

#### ROL DE GESTIÓ

La gestió de la infermera durant el procés oncològic comprèn diferents funcions de coordinació: processos diagnòstics i terapèutics per tal d'aconseguir que es facin dins en els terminis òptims, plans de cures, interconsultes i connexió entre els diferents serveis de l'hospital i extrahospitalaris.

## F.2. Atenció de suport

### F.2.1. Cures pal·liatives

Els pacients amb MM acostumen a presentar una càrrega simptomàtica elevada, tot i que es poden mostrar paucisimptomàtics o asimptomàtics durant prolongats períodes de temps, per la qual cosa és recomanable una valoració multidimensional i un seguiment conjunt per part dels equips de Cures Pal·liatives, preferiblement de manera precoç.<sup>275-276</sup>

El dolor és un dels símptomes més freqüents de l'MM, amb una prevalença del 80% i una taxa d'incidència del 100%, essent el símptoma principal de derivació a Cures Pal·liatives.<sup>275-277</sup> La freqüència del dolor en el moment del diagnòstic arriba a ser de fins al 60-80%, i té relació sobretot amb els esdeveniments ossis, però a mesura que progressen la malaltia i/o les línies de tractament també es pot afegir toxicitat farmacològica dels agents antitumorals, com ara neuropatia perifèrica.<sup>278-279</sup> Per tant, si tenim en compte la complexitat de la clínica dolorosa des de l'inici de la malaltia i l'elevada càrrega simptomàtica de l'MM, la valoració precoç per part de Cures Pal·liatives pot aportar experiència i coneixements per al maneig multidisciplinari d'aquests pacients, així com guies completes de tractament del dolor basades en l'evidència, com ara la *ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic*.<sup>275-276,278,280</sup> Referent a això, el treball conjunt amb la Clínica del Dolor i Oncologia Radioteràpica (vegeu l'Apartat E.1) és bàsic, ja que poden aportar tècniques analgèsiques efectives, com ara la vertebroplàstia, bloquejos nerviosos, col·locació de pegats de capsaicina, radioteràpia antiàlgica, etc.<sup>280</sup>

D'altra banda, actualment, la interrelació clàssica entre Cures Pal·liatives i Hematologia Clínica centrada en la situació de final de vida està canviant, atesos els beneficis aportats per la intervenció precoç i la integració primerenca de les Cures Pal·liatives en l'assistència de pacients hematològics.<sup>2,7,277,281</sup> La intervenció precoç pot promoure el control de la càrrega simptomàtica i el distrès emocional i influir positivament en la qualitat de vida.<sup>276</sup> En la intervenció limitada al final de la vida, els beneficis són marginals, ja que no es poden atendre les necessitats del pacient i de la família de manera holística ni multidimensional i, per tant, es pot augmentar el distrès emocional en l'experiència de la malaltia, així com en el dol.<sup>277</sup> En aquest context es podria considerar que les derivacions a Cures Pal·liatives basades en el pronòstic resulten escassament aplicables.<sup>281</sup> En aquest marc, adquireix especial rellevància la integració i comunicació entre els equips de Cures Pal·liatives i d'Hematologia Clínica per poder desenvolupar un pla adaptat i consensuat del pacient amb MM i la seva família.<sup>276</sup> En aquest sentit, s'han realitzat propostes de col·laboració i recomanacions per a la derivació a Cures Pal·liatives de pacients hematològics candidats a intervenció precoç (vegeu la Taula 14).<sup>282</sup>

En conclusió, és important individualitzar la intervenció de Cures Pal·liatives en els pacients amb MM i de qualsevol altra neoplàsia hematològica adaptant-la a les seves necessitats en cada moment.<sup>281-282</sup> En aquest context, els pacients asimptomàtics, potencialment curables i sense altres dificultats psicosocials no haurien de ser valorats a priori per un equip de Cures Pal·liatives, tot i que independentment de l'objectiu del tractament, la intervenció precoç de Cures Pal·liatives pot facilitar les transicions en cas d'empitjorament o refractarietat, i contribuir així a millorar la continuïtat assistencial i, per tant, la qualitat de vida del pacient i de la família.<sup>8,276,281-282</sup>

**Taula 14. Objectius de les cures pal·liatives precoces en neoplàsies hematològiques**(adaptat de LeBlanc TW, El-Jawahri A, 2015)<sup>282</sup>

| Qui necessita cures pal·liatives?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Per què?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pacients amb neoplàsies hematològiques i:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Càrrega simptomàtica elevada.</li> <li>• Síntomes refractaris o crònics.</li> <li>• Síntomes relacionats amb les noves teràpies.</li> <li>• Ingressats per a trasplantament de progenitors hematopoètics.</li> <li>• Malaltia d'empelt contra hoste crònica.</li> <li>• Distress emocional important (sobretot en el diagnòstic/recaiguda).</li> <li>• Dificultat per fer front a la malaltia.</li> <li>• Complexitat familiar i psicosocial.</li> <li>• Dificultats per entendre l'evolució o el pronòstic de la malaltia.</li> <li>• Pacients amb mal pronòstic, esperança de vida limitada o comorbiditat important.</li> </ul> | <b>Les cures pal·liatives especialitzades:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milloren el control simptomàtic i la qualitat de vida.</li> <li>• Milloren el control simptomàtic i proporcionen cures de suport excel·lents.</li> <li>• Redueixen el distress psicològic.</li> <li>• Milloren les estratègies d'afrontament dels pacients.</li> <li>• Ajuden la família i els cuidadors i aborden les necessitats socials dels pacients.</li> <li>• Milloren la comprensió pronòstica dels pacients.</li> <li>• Faciliten la planificació durant el període de final de vida i preparen els pacients emocionalment i psicològicament per al final de vida.</li> </ul> |

**F.2.2. Hematogeriatria**

L'MM afecta principalment pacients d'edat avançada. Més del 60% dels diagnòstics i el 75% de les morts es produeixen en pacients més grans de 65 anys.<sup>283</sup> No obstant això, la població d'edat avançada és molt heterogènia quant a les condicions de salut i l'establiment d'una estratègia terapèutica s'ha de basar en oferir a cada pacient l'opció més intensiva possible d'acord amb el seu perfil de fragilitat.<sup>284-285</sup>

L'estàndard de referència per classificar els pacients en funció del seu perfil de fragilitat és la valoració geriàtrica integral (VGI), una eina multidimensional i multidisciplinària que avalua, mitjançant escales validades, tots aquells aspectes de la vida del pacient i del seu entorn que poden tenir un impacte en com el pacient tolera i respon als tractaments.<sup>4</sup> La VGI ha demostrat tenir un paper predictiu de toxicitat i pronòstic, i serveix com a eina de suport en la presa de decisions terapèutiques. La VGI, a més de classificar els pacients en funció de les seves condicions biològiques i funcionals, incorpora un pla d'intervencions geriàtriques orientat a optimitzar i/o donar suport a aquestes condicions i dur a terme un seguiment durant el tractament.<sup>286</sup>

Atès que la necessitat de recursos necessaris per tal d'implementar una VGI a la rutina assistencial (espai, temps i especialistes en geriatria) és difícilment assumible en la majoria dels centres, s'han plantejat



alternatives més simples que, si bé no poden substituir el benefici de la VGI, poden permetre una implementació més universal.

En el cas de disposar de suport geriàtric, cal utilitzar eines de cribratge de fragilitat que permetin seleccionar aquells pacients que requereixin una valoració més àmplia mitjançant VGI.<sup>286</sup> Les eines de cribratge més utilitzades i validades a l'entorn del pacient oncològic són el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) i el *Geriatric 8* (G8).<sup>287-288</sup>

També són útils les eines de valoració geriàtrica bàsica que puguin ser aplicades per professionals no especialistes en geriatria.<sup>289</sup> En aquest context han sorgit múltiples iniciatives específiques per al pacient amb MM:

- *International Myeloma Working Group* (puntuació de fragilitat segons l'escala IMWG).<sup>290</sup>
- *Revised Myeloma Comorbidity Score* (R-MCS).<sup>291</sup>
- *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index* (HCT-CI/ Sorrow).<sup>292</sup>
- *The GAH Scale*.<sup>293</sup>

## Annex 1. Seguiment del mieloma múltiple

| Presentació clínica de l'MM        | Periodicitat                                                        | Proves recomanades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM simptomàtic en tractament actiu | Avaluar la resposta abans de cada cicle.                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma i recompte diferencial.</li> <li>• Ionograma i calci sèric total.</li> <li>• Creatinina i urea sèriques.</li> <li>• Proteïnes totals, albúmina i proteinograma sèric (electroforesi) amb quantificació del CM.</li> <li>• Immunofixació sèrica (només si l'EF és negativa).</li> <li>• Proteïnúria de 24 hores, uroproteinograma (electroforesi) amb quantificació del CM, si escau, i immunofixació en orina (només si l'EF és negativa).</li> </ul> |
| MM asimptomàtic                    | Cada tres mesos, ajustable segons criteri clínic i criteris de risc |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

CM = component monoclonal; EF = electroforesi; MM = mieloma múltiple.

## Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia esmentats a la Guia.

### Esquemes d'ús habitual

| Esquema                                    | Fàrmacs i dosificació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Freqüència          |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                            | <b>Primera línia candidats a TPH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     |
| <b>VTd inducció primera línia</b>          | <p>Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1, 4, 8 i 11 c/21 dies.</p> <p>Talidomida. Inicial: 50 mg/d OR durant dues setmanes.</p> <p>Si hi ha bona tolerància, s'ha d'escalar fins a 100 mg/d, OR.</p> <p>Administració contínua.</p> <p>Dexametasona: 20 mg OR, dies 1-4 i 9-12, cicles de 28 dies.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cada 21 dies        |
| <b>D-VTd inducció primera línia</b>        | <p>Daratumumab: 16 mg/kg IV</p> <p>Freqüència d'administració:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Setmanal: setmanes 1 a 8 (8 dosis en total).</li> <li>- Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 16 (4 dosis en total). (S'ha d'aturar per a quimioteràpia i TPH)</li> <li>- Cada 2 setmanes: consolidació 1 a 8 (4 dosis en total).</li> </ul> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1, 4, 8 i 11 c/21 dies.</p> <p>Talidomida. Inicial: 50 mg/d OR durant dues setmanes.</p> <p>Si hi ha bona tolerància, s'ha d'escalar fins a 100 mg/d OR.</p> <p>Administració contínua.</p> <p>Dexametasona: 20 mg OR, dies 1-4 i 9-12, cicles de 28 dies.</p> |                     |
| <b>Condicionament TPH</b>                  | <p>200 mg/m<sup>2</sup> dosi única bol IV, dia -2 o bé 100 mg/m<sup>2</sup> bol EV, dies -3 i -2 de la infusió de progenitors.</p> <p>Ajust en cas d'insuficiència renal.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Un únic procediment |
|                                            | <b>Primera línia no candidats a TPH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
| <b>D-VMP i manteniment amb daratumumab</b> | <p>Daratumumab: daratumumab (IV), 16 mg/kg.</p> <p>Freqüència d'administració:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Setmanal: setmanes 1 a 9 (cicles 1-3).</li> <li>- Cada 3 setmanes: setmanes 10-24 (cicles 4-8).</li> <li>- Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥9).</li> </ul> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1, 4, 8 i 11, durant un total de 8 cicles.</p> <p>Melfalan: 0,25 mg/kg (o 9 mg/m<sup>2</sup>) OR, dies 1-4 setmanes de cada 4-6 (segons tolerància).</p> <p>Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> 1-4 i 29-32 OR.</p>                                                     |                     |

## Esquemes d'ús habitual

| Esquema | Fàrmacs i dosificació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Freqüència   |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| DRd     | <p><b>Daratumumab:</b> 16 mg/kg. Freqüència d'administració setmanal: setmanes 1 a 8 (cicles 1-2). Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 24 (cicles 3-6). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles <math>\geq 7</math>).</p> <p><b>Lenalidomida:</b> 25 mg/d OR, dies 1-21 de cada 28.</p> <p><b>Dexametasona:</b> a dosis baixes (40 mg/setmana o 20 mg/setmana en pacients <math>&gt;75</math> anys o amb IMC <math>&lt;18,5</math>). Els dies de daratumumab s'administren 20 mg de dexametasona com a premedicació de la infusió i la resta s'administra l'endemà.</p> | Cada 28 dies |
| VRd     | <p><b>Bortezomib:</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC dies 1, 4, 8 i 11 de cada 21 (8 cicles).</p> <p><b>Lenalidomida:</b> 25 mg/d OR, dies 1-14 de cada 21 (8 cicles).</p> <p><b>Dexametasona:</b> 20 mg/d OR, dies 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 de cada 21 (8 cicles)</p> <p>Manteniment fins a toxicitat o progressió:</p> <p><b>Lenalidomida:</b> 25mg/d OR, dies 1-21 de cada 28.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 40mg/d OR dies 1, 8, 15 i 22 de cada 28.</p>                                                                                                                                                           |              |
|         | <b>Recaiguda</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
| KRd     | <p><b>Carfilzomib (IV):</b> dosi inicial 20 mg/m<sup>2</sup> (dosi màxima 44 mg) en el cicle 1, dies 1 i 2.</p> <p>O, si es tolera la dosi inicial, 27 mg/m<sup>2</sup> (dosi màxima 60 mg), dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1.</p> <p>O cicles 2-12: 27 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2, 8, 9, 15 i 16.</p> <p>O cicles <math>\geq 13</math>: 27 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2, 15 i 16.</p> <p><b>Lenalidomida:</b> 25 mg/d, dies 1-21.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 40 mg/d, dies 1, 8, 15 i 22.</p>                                                                                                                  | Cada 28 dies |
| Kd      | <p><b>Carfilzomib (IV):</b> dosi inicial: 20 mg/m<sup>2</sup> (dosi màxima 44 mg) en el cicle 1, dies 1 i 2.</p> <p>Si es tolera la dosi inicial: 56 mg/m<sup>2</sup> (dosi màxima 123 mg) dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1.</p> <p>Cicles <math>\geq 2</math>: 56 mg/m<sup>2</sup>, dies 1, 2, 8, 9, 15 i 16.</p> <p><b>Dexametasona (OR o IV):</b> 20 mg, dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23.</p>                                                                                                                                                                                                                | Cada 28 dies |
| PVd     | <p>Cicles 1-8:</p> <p><b>Pomalidomida:</b> 4 mg/d OR, dies 1-14.</p> <p><b>Bortezomib:</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1, 4, 8 i 11.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 20 mg/d OR, dies 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cada 21 dies |

## Esquemes d'ús habitual

| Esquema                      | Fàrmacs i dosificació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Freqüència   |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                              | <p>Cicles 9 en endavant:</p> <p><b>Pomalidomida:</b> 4 mg/d OR, dies 1-14</p> <p><b>Bortezomib:</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1 i 8</p> <p><b>Dexametasona:</b> 20 mg/d OR, dies 1, 2, 8 i 9.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |
| DVd                          | <p><b>Daratumumab:</b> 16 mg/kg. Freqüència d'administració setmanal: setmanes 1 a 8 (cicles 1-2). Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 24 (cicles 3-6). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥7).</p> <p><b>Bortezomib:</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, dies 1, 4, 8 i 11.</p> <p><b>Dexametasona:</b> a dosis baixes (40 mg/setmana o 20 mg/setmana en pacients &gt;75 anys o amb IMC &lt;18,5). Els dies de daratumumab s'administren 20 mg de dexametasona com a premedicació de la infusió i la resta s'administra l'endemà.</p>                        | Cada 21 dies |
| IKd                          | <p>Cicle 1</p> <p><b>Isatuximab:</b> 10 mg/kg IV, dies 1, 8, 15 i 22.</p> <p><b>Carfilzomib:</b> 20 mg/m<sup>2</sup> IV, dies 1 i 2/56 mg/m<sup>2</sup>, dies 8, 9, 15 i 16.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 20 mg/d OR (IV si coincideix amb isatuximab o carfilzomib), dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23.</p> <p>Cicle 2 i posteriors.</p> <p><b>Isatuximab:</b> 10 mg/kg IV, dies 1 i 15.</p> <p><b>Carfilzomib:</b> 56 mg/m<sup>2</sup> IV, dies 1, 2, 8, 9, 15 i 16.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 20 mg/d OR (IV si coincideix amb isatuximab o carfilzomib), dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23.</p> | Cada 28 dies |
| IPd en 3r línia o posteriors | <p>Cicle 1</p> <p><b>Isatuximab:</b> 10 mg/kg IV, dies 1, 8, 15 i 22.</p> <p><b>Pomalidomida:</b> 4 mg/d OR, dies 1-21.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 40 mg/d OR/IV, dies 1, 8, 15 i 22.</p> <p>Cicle 2 i posteriors:</p> <p><b>Isatuximab:</b> 10 mg/kg IV, dies 1 i 15.</p> <p><b>Pomalidomida:</b> 4 mg/d OR, dies 1-21.</p> <p><b>Dexametasona:</b> 40 mg/dia OR/IV, dies 1, 8, 15, 22</p>                                                                                                                                                                                                       | Cada 28 dies |
| DRd en 3a línia o posteriors | <p><b>Daratumumab:</b> 16 mg/kg. Freqüència d'administració setmanal: setmanes 1 a 8 (cicles 1-2). Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 24 (cicles 3-6). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥7).</p> <p><b>Lenalidomida:</b> 25 mg/d oral, dies 1-21 de cada 28.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Cada 28 dies |

## Esquemes d'ús habitual

| Esquema | Fàrmacs i dosificació                                                                                                                                                                                                                    | Freqüència   |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|         | <b>Dexametasona:</b> a dosis baixes (40 mg/setmana o 20 mg/setmana en pacients >75 anys o amb IMC <18,5). Els dies de daratumumab s'administren 20 mg de dexametasona com a premedicació de la infusió i la resta s'administra l'endemà. |              |
| Pd      | <b>Pomalidomida:</b> 4 mg, dies 1-21.<br><b>Dexametasona:</b> 40 mg, dies 1, 8, 15 i 22.                                                                                                                                                 | Cada 28 dies |
| Rd      | <b>Lenalidomida:</b> 25 mg/d OR, dies 1-21 de cada 28.<br><b>Dexametasona:</b> a dosis baixes (40 mg/setmana o 20 mg/setmana en pacients >75 anys o amb IMC <18,5).                                                                      | Cada 28 dies |

## Esquemes d'ús puntual

| Esquema                       | Fàrmacs i dosificació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Freqüència        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Daratumumab en monoteràpia    | <b>Daratumumab:</b> 16 mg/kg. Freqüència d'administració setmanal: setmanes 1 a 8 (cicles 1-2). Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 24 (cicles 3-6). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥7).                                                                                                                                                                   |                   |
| VBA                           | <b>Doxorubicina:</b> 40 mg/m <sup>2</sup> /dia IV, dia 1.<br><b>Carmustina:</b> 30 mg/m <sup>2</sup> /dia IV, dia 1.<br><b>Vincristina:</b> 1 mg/dia IV, dia 1.<br><b>Dexametasona:</b> 40 mg/dia OR, dies 1-4, 9-12 i 17-20.                                                                                                                                                                              | Cicles de 28 dies |
| Td-PACE                       | <b>Talidomida:</b> 100 mg/dia OR.<br><b>Dexametasona:</b> 40 mg OR, dies 1-4.<br><b>Cisplatí:</b> 10 mg/m <sup>2</sup> , dies 1-4.<br><b>Ciclofosfamida:</b> 400 mg/m <sup>2</sup> , dies 1-4 infusió contínua.<br><b>Etopòsid:</b> 40 mg/m <sup>2</sup> , dies 1-4 infusió contínua.<br><b>Doxorubicina:</b> 10 mg/m <sup>2</sup> /dia IV, dies 1-4.<br>1 mg/m <sup>2</sup> IV 5 seg., dies 1, 4, 8 i 11. | Cicles de 28 dies |
| Ciclofosfamida en monoteràpia | <b>Ciclofosfamida:</b> 15 mg/kg IV, dia 1 o 1.000 mg IV, dia 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Cada 21 dies      |
| Ciclofosfamida amb prednisona | <b>Ciclofosfamida:</b> 15 mg/kg o 1.000 mg IV, dia 1.<br><b>Prednisona:</b> 100 mg, dies 1-5 o dexametasona 40 mg OR, dies 1-4.                                                                                                                                                                                                                                                                            | Cada 21 dies      |

## Annex 3. Diagnòstic i tractament de la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

La leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (LCP) és una forma estranya i agressiva de neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques definida per la presència de més del 20% o més de  $2 \times 10^9/L$  cèl·lules plasmàtiques circulants en una avaluació citològica manual de sang perifèrica.<sup>294</sup>

### Característiques clíniques

Segons la presentació clínica de l'LC, es distingeixen dues formes:

- LCP primària (60%): *de novo* en pacients sense evidència prèvia d'MM.
- LCP secundària (40%): com a transformació leucèmica d'un mieloma prèviament diagnosticat, probablement per evolució clonal de la cèl·lula plasmàtica. La mediana de temps fins a la progressió de l'MM a l'LPC secundària s'estima que és d'uns 20,8 mesos.

La seva forma de presentació difereix de l'MM en diversos aspectes. A la *Taula 15* es resumeixen els més rellevants.

Taula 1 5

| Presentació clínica         | LCP  | MM  |
|-----------------------------|------|-----|
| Home                        | 55%  | 55% |
| Edat (anys)                 | 61,5 | 69  |
| IgG                         | 46%  | 58% |
| IgA                         | 13%  | 22% |
| Cadenes lleugeres           | 30%  | 15% |
| No secretor                 | 10%  | 4%  |
| Altres                      | 1%   | 1%  |
| Anèmia, Hb <10 g/dL         | 81%  | 47% |
| Plaquetes <130*             | 63%  | 5%  |
| Funció renal alterada**     | 22%  | 24% |
| LDH elevada***              | 60%  | 12% |
| Hipercalcèmia****           | 27%  | 12% |
| Lesions lítiques            | 65%  | 77% |
| ISS I                       | 10%  | 27% |
| ISS II                      | 23%  | 39% |
| ISS III                     | 67%  | 34% |
| Alteracions citogenètiques  |      |     |
| Translocació (11; 14)       | 26%  | 21% |
| Translocació (4; 14)        | 14%  | 14% |
| Translocació (14; 16)       | 20%  | 4%  |
| Deleció (17p)               | 40%  | 11% |
| Deleció total o parcial 13q | 42%  | 48% |
| Amplificació 1q             | 32%  | 40% |

LCP = leucèmia de cèl·lules plasmàtiques; MM = Mieloma múltiple



## Tractament

L'LCP presenta unes característiques de particular agressivitat, amb una expectativa de vida de 6 a 12 mesos malgrat els nous tractaments. Atesa la seva raresa, hi ha pocs estudis que defineixin la millor opció terapèutica per a aquests pacients. A més, els pacients amb LCP s'exclouen dels assaigs que avaluen tractaments per a l'MM estàndard. A la *Taula 2* es troben resumits els més recents (últims 5 anys).

Aquests estudis semblen estar d'acord amb la necessitat d'instaurar un tractament precoç. Sembla ser que altres trets comuns són les respostes ràpides amb els nous agents si es comparen amb els esquemes de quimioteràpia convencional, però amb freqüents recaigudes primerenques. L'objectiu és aconseguir respostes duradores. En l'MM, el bortezomib ha mostrat capacitat de revertir (almenys parcialment) l'esdeveniment advers de la citogenètica d'alt risc i es considera un fàrmac essencial en l'LCP.<sup>295-297</sup> Un estudi prospectiu de Fase II que testava l'eficàcia de bortezomib en combinació amb dexametasona i doxorubicina o ciclofosfamida seguit d'altres dosis de melfalan i auto-TPH va mostrar una taxa de resposta del 69% i una SG de 36,3.<sup>294</sup> Altres estudis retrospectius han confirmat aquesta dada, tot i que un estudi israelià contradiu els resultats dels estudis esmentats.<sup>4-5,7, 298</sup> Quant als IMiD, el primer estudi prospectiu va ser dut a terme per Musto et al. el 2014 i va demostrar respostes en els pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona.<sup>299</sup> Talidomida i lenalidomida semblen augmentar la supervivència en combinació amb bortezomib, en comparació amb bortezomib en monoteràpia o en combinació amb d'altres fàrmacs.<sup>299-301</sup> Quant al paper de l'auto-TPH, dos estudis prospectius de Fase II han demostrat que l'auto-TPH és capaç de prolongar l'SLP i l'SG d'aquests pacients.<sup>294,298,299,302-303</sup> El paper del TPH al·logènic és més controvertit, però sembla que pot augmentar la profunditat de la resposta. Futurs estudis en marxa (com ara l'estudi EudraCT 2013-005157-75) contribuiran a aclarir aquest aspecte.

## Recomanacions

Com a tractament inicial no s'ha descrit cap combinació d'inducció superior a les propostes en aquesta Guia per al tractament de l'MM. Per tant, en aquests pacients s'aconsella el tractament d'inducció recomanat en aquesta Guia, així com altes dosis de melfalan sempre que sigui possible.

Malgrat una eventual resposta, el risc de recaiguda molt precoç pre-TPH i post-TPH és molt alt. Per aquest motiu, d'acord amb les recomanacions de consens i malgrat el baix nivell d'evidència (*nivell d'evidència VB*), es recomana valorar un TPH al·logènic d'intensitat reduïda en pacients joves (<65 anys) i en bon estat general, amb donant disponible (de qualsevol origen) i que estiguin en resposta, si més no parcial, després de l'auto-TPH.

## Annex 4. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats

A partir de la data d'aplicació de la ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple s'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment dels indicadors quedessin a càrrec dels mateixos membres responsables de l'elaboració de la present ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

**Indicadors del procés.** Valoració dels procediments diagnòstics i d'estadiatge en els pacients amb MM a través dels indicadors següents:

- **Registre de les dades següents, essencials en el moment d'iniciar el tractament:**
  - Demogràfiques: edat i sexe.
  - Diagnòstiques: mielograma o biòpsia diagnòstica.
  - Documentació histològica en el cas dels plasmocitomes.
  - Tipificació del component monoclonal.
  - Estadiatge i pronòstic: quantificació del component M en sèrum i orina; hemograma i bioquímica: albúmina,  $\beta_2$ -microglobulina, creatinina, calci, hemoglobina; avaluació radiològica.

*Estàndard: presència de les dades esmentades en  $\geq 90\%$  dels pacients.*

**Indicadors de resultat.** Valoració dels resultats clínics ens pacients diagnosticats d'MM i tractats a l'Institut Català d'Oncologia segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi a partir d'aquests paràmetres:

- **Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi.** Aquesta avaluació hauria de ser realitzada per un comitè d'avaluació extern, independent dels membres responsables del tractament i seguiment d'aquests pacients, i també independent dels membres implicats en l'elaboració i l'aprovació d'aquesta Guia.

*Estàndard:  $\geq 95\%$  (excloent-ne els pacients inclosos en assaigs clínics).*

- **Taxa de resposta global i taxa de resposta completa, aplicant criteris IMWG, després de:**
  - Tractament d'inducció de primera línia en pacients candidats a intensificació i auto-TPH.
  - Tractament d'inducció de primera línia en pacients no candidats a intensificació i auto-TPH.
  - Tractament de segona línia o posterior en pacients amb mieloma en recaiguda/refractari.
- **Supervivència lliure de progressió i supervivència global.**

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i de compliment i seguiment de la ICO-ICSPraxi en què estiguin implicats, entre d'altres, els encarregats de l'elaboració d'elaborar-la. Aquesta revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la Guia, identificar possibles errors tant en les directrius i recomanacions establertes a la Guia com en l'aplicació en els diferents hospitals, i establir les adaptacions oportunes en cada cas. Així mateix, cal revisar la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per a una possible correcció (reducció, ampliació o substitució dels indicadors).

Finalment, es considera que caldrà efectuar una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària. S'hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats per crear-la.

## Bibliografia

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21
2. Revlimid | European Medicines Agency. Accessed March 18, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(11):824-842. doi:10.1093/jnci/93.11.824
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-5417. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
5. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009;113(22):5418-5422. doi:10.1182/blood-2008-12-195008
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):859-866. doi:10.4065/79.7.859
7. Kyle RA, Therneau TM, Vincent Rajkumar S, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
8. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-817. doi:10.1182/blood-2005-03-1038
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2005;6(2):102-114. doi:10.3816/CLM.2005.n.036
10. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: Natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol.* 2003;123(4):631-636. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04654.x
11. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. Published online 2015.
12. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4 SPEC. ISS.):553-568. doi:10.1016/j.beha.2005.01.008
13. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;126(3):348-354. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05045.x

14. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: Report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(3):477-484. doi:10.1007/s00432-008-0470-7
15. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28(5):981-992. doi:10.1038/leu.2013.293
16. Harousseau JL, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20 Suppl 4:97-99. doi:10.1093/annonc/mdp140
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
18. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e312. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2
19. Conte L G, Figueroa M G, Lois V V, et al. Prognostic value of the new international staging system in multiple myeloma. Comparison with Durie-Salmon staging system. *Rev Med Chil*. 2008;136(1):7-12. doi:10.4067/S0034-98872008000100001
20. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
21. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. CLINICAL EXPERIENCES WITH SARCOLYSIN IN NEOPLASTIC DISEASES. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;68(3):1128-1132. doi:10.1111/j.1749-6632.1958.tb42675.x
22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
24. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-734. doi:10.1002/ajh.24402
26. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(3):687-691. doi:10.1182/blood-2011-07-370460

27. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4384-4390. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0396
28. Nanni C, Zamagni E, Versari A, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. *IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe).* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):414-421. doi:10.1007/s00259-015-3200-9
29. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary Plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):740-746. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.037
30. Mouloupoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16(11):1824-1828. doi:10.1093/annonc/mdi362
31. Knobel D, Zhouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: A multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 2006;6:118. doi:10.1186/1471-2407-6-118
32. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: mayo clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(1):43-48. doi:10.1016/0360-3016(89)90008-4
33. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol.* 1983;1(4):255-262. doi:10.1200/JCO.1983.1.4.255
34. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):113-120. doi:10.1016/s0360-3016(00)01572-8
35. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6(11):1497-1501. doi:10.1016/0360-3016(80)90006-1
36. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo. Published online 2015:40.
37. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1013-1017. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.09.019
38. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* Published online 2005:373-376. doi:10.1182/asheducation-2005.1.373
39. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):794-808. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.009
40. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):113-120. doi:10.1016/s0360-3016(00)01572-8

41. Kumar SK, Baljevic M, ξ P, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Multiple Myeloma Continue.; 2020.
42. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J.* 2005;35(4):211-215. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00804.x
43. Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck - Long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck.* 2008;30(8):1012-1019. doi:10.1002/hed.20821
44. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: A multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol.* 2008;83(9):702-707. doi:10.1002/ajh.21211
45. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol.* 2007;137(1):49-63. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06491.x
46. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):789-794. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.077
47. Kyle RA, Child JA, Anderson K, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-757. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
48. Hughes M, Soutar R, Lucraft H, Owen R, Bird J. Guidelines on the Diagnosis and Management of Solitary Plasmacytoma of Bone, Extramedullary Plasmacytoma and Multiple Solitary Plasmacytomas: 2009 Update Prepared by a Working Group of UKMF Guidelines Working Group.
49. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J.* 2005;35(4):211-215. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00804.x
50. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica.* 2004;89(6):717-741.
51. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *The Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085. doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
52. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
53. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750



54. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
55. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378-1390. doi:10.1016/S1470-2045(21)00428-9
56. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
57. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. Vol 19.; 2003.
58. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, 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;120(8):1589-1596. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
59. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide- dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19. doi:10.1182/blood-2012-02-408898
60. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1617-1629. doi:10.1016/S1470-2045(15)00389-7
61. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. *Leukemia*. 2017;31(8):1727-1734. doi:10.1038/leu.2016.381
62. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468. doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5
63. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735. doi:10.1182/blood.V99.3.731
64. Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *J Clin Oncol*. 2013;31(15\_suppl):8509-8509. doi:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.8509



65. Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, et al. High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: Comparison with a historical control. *Acta Haematol.* 2006;115(1-2):9-14. doi:10.1159/000089459
66. Abu Zaid B, Abdul-Hai A, Grotto I, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2480-2484. doi:10.3109/10428194.2013.782608
67. Reece D, Song K, LeBlanc R, et al. Efficacy and Safety of Busulfan-Based Conditioning Regimens for Multiple Myeloma. *The Oncologist.* 2013;18(5):611-618. doi:10.1634/theoncologist.2012-0384
68. Chen AI, Negrin RS, McMillan A, et al. Tandem chemo-mobilization followed by high-dose melphalan and carmustine with single autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):516-521. doi:10.1038/bmt.2011.106
69. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: A dose- and schedule-finding study. *Clin Cancer Res.* 2010;16(20):5079-5086. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1662
70. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous Busulfan and Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Matched Comparison to a Melphalan-Only Approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):69-74. doi:10.1016/j.bbmt.2012.08.009
71. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23(7):1337-1341. doi:10.1038/leu.2009.26
72. Knop S, Liebisch P, Wandt H, et al. Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(15\_suppl):8516. doi:10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.8516
73. Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica.* 2007;92(8):1149-1150. doi:10.3324/haematol.11228
74. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):343-350. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4600
75. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, et al. Treatment Intensification With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance Improves Survival Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Complete Response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(8):533-540. doi:10.1016/j.clml.2018.05.019
76. Rodriguez TE, Hari P, Stiff PJ, Smith SE, Sterrenberg D, Vesole DH. Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Vol 22. Elsevier Inc.; 2016:1391-1396. doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.021

77. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
78. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
79. imenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(5):773-779. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.044
80. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-2054. doi:10.1038/leu.2016.101
81. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1110-1120. doi:10.1056/NEJMoa065464
82. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: Long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-5063. doi:10.1182/blood-2012-11-469452
83. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-1493. doi:10.1038/leu.2008.131
84. Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: A multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(4):617-626. doi:10.1016/j.bbmt.2011.07.026
85. Ghosh N, Ye X, Tsai HL, et al. Allogeneic Blood or Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1903-1909. doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.003
86. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888
87. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
88. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
89. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10168):253-264. doi:10.1016/S0140-6736(18)33003-4
90. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (Velcade®)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2007;110(11):73-73. doi:10.1182/blood.v110.11.73.73

91. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, 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;120(8):1589-1596. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
92. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
93. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752-5758; quiz 5982. doi:10.1182/blood-2011-05-355081
94. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721-1729. doi:10.1038/leu.2015.80
95. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
96. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
97. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
98. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
99. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(11):e810-e821. doi:10.1016/S2352-3026(22)00263-0
100. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735. doi:10.1182/blood.V99.3.731
101. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502. doi:10.1056/NEJMoa032290
102. Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no

maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(15\_suppl):8509-8509. doi:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.8509

103. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122(8):1376-1383. doi:10.1182/blood-2013-02-483073
104. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750
105. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006;108(10):3289-3294. doi:10.1182/blood-2006-05-022962
106. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van Der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
107. Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood.* 2008;112(8):3115-3121. doi:10.1182/blood-2008-03-145235
108. 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.* 2010;115(6):1113-1120. doi:10.1182/blood-2009-05-222539
109. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012;119(1):7-15. doi:10.1182/blood-2011-06-357038
110. 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(11):1788-1793. doi:10.1200/JCO.2008.18.8573
111. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: The national cancer Institute of Canada clinical trials group myeloma 10 trial. *Blood.* 2013;121(9):1517-1523. doi:10.1182/blood-2012-09-451872
112. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):57-73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9
113. 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(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479
114. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately

impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6086-6093. doi:10.1200/JCO.2009.22.2232

115. 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(1):29-37. doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
116. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(3):1101-1109. doi:10.1182/blood-2007-05-090258
117. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
118. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4459-4465. doi:10.1200/JCO.2007.12.3463
119. 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*. 2010;11(10):934-941. doi:10.1016/S1470-2045(10)70187-X
120. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012;120(13):2581-2588. doi:10.1182/blood-2012-05-427815
121. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10218):132-141. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3
122. Mateos M V., 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
123. 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
124. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAiA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1582-1596. doi:10.1016/S1470-2045(21)00466-6
- 124b. Acord CFT-SISCAT. Bortezomib+lenalidomida+dexametasona (VRd) (Mieloma múltiple 1L No candidats TPH). [Internet] 2023. Últim accés: novembre de 2023. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/bortezomib-lenalidomida-dexametasona-vrd-dr-dvmp-mm-1l-no-taph>



125. 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(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479
126. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759-1769. doi:10.1056/NEJMoa1112704
127. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
128. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012;120(13):2581-2588. doi:10.1182/blood-2012-05-427815
129. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. In: *Blood*. Vol 117. *Blood*; 2011:4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487
130. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
131. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):728-734. doi:10.1200/JCO.2017.76.5032
132. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-2618. doi:10.1182/blood-2017-06-791228
133. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomiblenalidomide-dexamethasone vs. Placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017;102(10):1767-1775. doi:10.3324/haematol.2017.170118
134. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1516282
135. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1607751
136. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-1822. doi:10.1056/NEJMoa1805762
137. Paludo J, Mikhael JR, Laplant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(10):1198-1204. doi:10.1182/blood-2017-05-782961
138. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and

refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-1206. doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1

139. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood.* 2016;127(6):713-721. doi:10.1182/blood-2015-09-665018
140. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):65-76. doi:10.1016/S1470-2045(21)00579-9
141. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10292):2361-2371. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4
142. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-794. doi:10.1016/S1470-2045(19)30152-4
143. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. 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. *The Lancet.* 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
144. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, 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;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
145. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
146. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood.* 2019;133(2):147-155. doi:10.1182/blood-2018-06-860015
147. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(10):2501-2504. doi:10.1080/10428194.2017.1298755
148. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, 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;14(11):1055-1066. doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
149. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-221. doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0

- 149b. European Medicines Agency. EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep. [Internet]. 2023. Últim accés: octubre de 2023. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>
150. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017;31(1):107-114. doi:10.1038/leu.2016.176
151. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*. 2007;92(4):546-549. doi:10.3324/haematol.10759
152. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: Sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5775-5782. doi:10.1200/JCO.2008.17.9721
153. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759. doi:10.1182/blood-2005-03-1301
154. Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: The prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol*. 2008;142(5):766-774. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07263.x
155. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(14):2732-2739. doi:10.1200/JCO.2003.01.055
156. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
157. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560. doi:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
158. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038
159. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087. doi:10.3324/haematol.2018.194118
160. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e506-e515. doi:10.1016/S2352-3026(16)30147-8



161. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, 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;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
162. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105-e118. doi:10.1016/S1470-2045(20)30756-7
163. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):34-44. doi:10.1182/blood-2016-03-705210
164. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e447-e455. doi:10.1016/S2352-3026(20)30081-8
165. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(4):497-503. doi:10.1182/blood-2016-02-700872
166. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812. doi:10.1016/S1470-2045(21)00128-5
167. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-8587. doi:10.1200/JCO.2005.02.8670
168. Featherstone C, Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: Part II - Leukemia and myeloma. *Cancer.* 2005;103(2):393-401. doi:10.1002/cncr.20755
169. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer.* 1980;45(4):647-652. doi:10.1002/1097-0142(19800215)45:4<647::aid-cncr2820450405>3.0.co;2-e
170. Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(5):801-804. doi:10.1016/0360-3016(93)90308-i
171. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Wertigkeit der radiotherapie in der behandlung des multiplen myeloms. *Strahlenther Onkol.* 2000;176(11):506-512. doi:10.1007/pl00002317
172. Rudzianskiene M, Rudzianskas V, Dambrauskiene R, Gerbutavicius R. The Role of Radiology and Radiotherapy for Multiple Myeloma. In: *Update on Multiple Myeloma.* IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.75397

173. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-2357. doi:10.1200/JCO.2012.47.7901
174. Stölting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(9):465-472. doi:10.1007/s00066-008-1808-4
175. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):593-602. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.593
176. Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, et al. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):256-263. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.011
177. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3388-3393. doi:10.1200/JCO.2005.05.0542
178. Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Improved Posttreatment Functional Outcome is Associated with Better Survival in Patients Irradiated for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1506-1509. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.029
179. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Preliminary Results of Spinal Cord Compression Recurrence Evaluation (Score-1) Study Comparing Short-Course Versus Long-Course Radiotherapy for Local Control of Malignant Epidural Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):228-234. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.044
180. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1889-1893. doi:10.1001/archinte.158.17.1889
181. Torra R, Blade J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*. 1995;91(4):854-859. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05400.x
182. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis | Nefrología. Accessed April 24, 2020. <https://www.revistanefrologia.com/es-supervivencia-pacientes-con-mieloma-tratados-articulo-X0211699503015826>
183. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial.[see comment][summary for patients in *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):I20; PMID: 16330784]. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):777-784.
184. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. In: *Seminars in Oncology*. Vol 29. ; 2002:12-18. doi:10.1053/sonc.2002.37417
185. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3890-3899. doi:10.1200/JCO.1998.16.12.3890

186. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMcp042806
187. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica*. 2004;89(6):717-741.
188. MacLennan ICM, Falconer Smith JF, Crockson RA. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. *Br Med J*. 1984;288(6428):1411-1416. doi:10.1136/bmj.288.6428.1411
189. Weiss JH, Williams RH, Galla JH, et al. Pathophysiology of acute Bence-Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int*. 1981;20(2):198-210. doi:10.1038/ki.1981.122
190. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):558-567. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.558
191. Bryan CW MKR. Effect of sustained diuresis on the renal lesions of mice with Bence Jones protein-producing tumors. - PubMed - NCBI. *J Lab Clin Med*. Published online 1974:409-416.
192. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL.1):S4. doi:10.1186/ar2168
193. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1129-1136. doi:10.1681/ASN.2010080857
194. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):886-895. doi:10.1681/ASN.2006080821
195. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3823-3828. doi:10.1093/ndt/gfr773
196. Torra R, Blade J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*. 1995;91(4):854-859. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05400.x
197. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMcp042806
198. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21
199. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3890-3899. doi:10.1200/JCO.1998.16.12.3890
200. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMcp042806

201. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007;21(1):151-157. doi:10.1038/sj.leu.2404442
202. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009;114(9):1729-1735. doi:10.1182/blood-2009-04-205013
203. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1990;150(4):863-869.
204. Abdul-Rahman IS. Renal disease in hematological malignancies. *Hong Kong J Nephrol*. 2011;13(1):5-18. doi:10.1016/S1561-5413(11)60002-1
205. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9757):1989-1999. doi:10.1016/S0140-6736(10)62051-X
206. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):743-752. doi:10.1016/S1470-2045(11)70157-7
207. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(8):1303-1317. doi:10.1093/annonc/mdn796
208. Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia*. 2000;14(5):841-844. doi:10.1038/sj.leu.2401770
209. Kuroda J, Kimura S, Segawa H, et al. p53-independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. *Cancer Sci*. 2004;95(2):186-192. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03202.x
210. Corso A, Ferretti E, Lazzarino M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. *Hematology*. 2005;10(3):215-224. doi:10.1080/10245330500094714
211. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RGG, Croucher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: A novel anti-tumour activity. *Br J Haematol*. 1997;98(3):665-672. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.2713086.x
212. Baulch-Brown C, Molloy TJ, Yeh SL, Ma D, Spencer A. Inhibitors of the mevalonate pathway as potential therapeutic agents in multiple myeloma. *Leuk Res*. 2007;31(3):341-352. doi:10.1016/j.leukres.2006.07.018
213. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-1263. doi:10.1200/JCO.18.02096

214. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):812-818. doi:10.1200/JCO.2017.76.6402
215. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2464-2472. doi:10.1200/JCO.2007.12.1269
216. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2(1):7-14. doi:10.1200/jop.2006.2.1.7
217. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006;91(7):968-971.
218. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735-1744. doi:10.1002/cncr.11701
219. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*. 2004;8(4). doi:10.3310/hta8040
220. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Pamidronate Reduces Skeletal Events but does not Improve Progression-free Survival in Early-stage Untreated Myeloma: Results of a Randomized Trial. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1545-1548. doi:10.3109/10428190309178778
221. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):945-952. doi:10.1200/JCO.2005.04.2465
222. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
223. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-381. doi:10.1016/S1470-2045(18)30072-X
224. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-1225. doi:10.1086/605664
225. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*. 1982;96(1):47-50. doi:10.7326/0003-4819-96-1-47
226. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981;71(6):935-940. doi:10.1016/0002-9343(81)90303-X
227. Cesana C, Nosari A, Klersy C, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003;88(9):1022-1028.

228. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(6):1231-1246. doi:10.1016/j.hoc.2007.08.006
229. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996;100(6):624-628. doi:10.1016/S0002-9343(95)00043-7
230. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 I):979-995. doi:10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00008
231. Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: A case-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2007;78(4):297-302. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00823.x
232. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
233. Drayson MT, Bowcock S, Planché T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1760-1772. doi:10.1016/S1470-2045(19)30506-6
234. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
235. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2007;109(7):2767-2772. doi:10.1182/blood-2006-08-042275
236. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19(6):1160-1165. doi:10.1093/annonc/mdn018
237. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006;108(7):2165-2172. doi:10.1182/blood-2006-04-019778
238. Fukushima T, Sato T, Nakamura T, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res*. 2012;32(12):5437-5440.
239. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):728-734. doi:10.1200/JCO.2017.76.5032
240. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
241. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1261-1265. doi:10.1054/bjoc.1999.1088



242. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: A randomised study. *Br J Haematol*. 2005;130(1):96-98. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05582.x
243. Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica*. 2019;104(3):435-443. doi:10.3324/haematol.2018.210252
244. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, et al. Gastroenterología y Hepatología Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012) Consensus document of the spanish association for the study of the liver on the treatment of Hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(7):512-528. doi:10.1016/j.gastrohep.2012.04.006
245. Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accessed April 27, 2020. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/daratumumab-darzalex-riesgo-de-reactivacion-del-virus-de-la-hepatitis-b/?lang=ca>
246. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1490-1494. doi:10.1093/annonc/mdh385
247. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101(3):558-566. doi:10.1002/cncr.20405
248. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-831. doi:10.1016/S0140-6736(06)68338-4
249. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89(7):826-831.
250. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*. 2001;86(4):399-403.
251. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431-436. doi:10.1200/JCO.2005.03.0221
252. MYELOMA RM, Dimopoulous1 M, Weber2 D, et al. EVALUATING ORAL LENALIDOMIDE (REVLIMID-) AND DEXAMETHASONE VERSUS PLACEBO AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. Jesus
253. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2079-2080.

254. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1021-1030. doi:10.1056/NEJMoa053583
255. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer*. 2008;112(7):1522-1528. doi:10.1002/cncr.23336
256. M. Z, B. B, E. A, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: Effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004;126(5):715-721.
257. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*. 2007;92(4):546-549. doi:10.3324/haematol.10759
258. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complication of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1568-1574. doi:10.4065/80.12.1568
259. Palumbo A, Rus C, Zeldis JB, Rodeghiero F, Boccadoro M. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide [7]. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1842-1845. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02059.x
260. Klein U, Kosely F, Hillengaß J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2009;88(1):67-71. doi:10.1007/s00277-008-0561-1
261. Ikhlague N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2006;81(6):420-422. doi:10.1002/ajh.20625
262. Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-423. doi:10.1038/sj.leu.2405062
263. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600. doi:10.1200/JCO.2013.48.7934
264. Kyle RA. Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol Clin*. 1992;10(3):713-734. doi:10.1016/s0733-8619(18)30205-6
265. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507-1515. doi:10.1016/j.ejca.2008.04.018
266. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood*. 2008;112(5):1593-1599. doi:10.1182/blood-2008-04-149385



267. Mileshtkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4507-4514. doi:10.1200/JCO.2006.05.6689
268. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: A clinical and neurophysiologic study. *Neurology*. 2004;62(12):2291-2293. doi:10.1212/WNL.62.12.2291
269. El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(3):146-152. doi:10.3816/CLM.2008.n.017
270. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: A single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007;110(5):1042-1049. doi:10.1002/cncr.22921
271. Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(1):79-96. doi:10.2174/157015908783769644
272. Walsh JC. The Neuropathy of Multiple Myeloma: An Electrophysiological and Histological Study. *Arch Neurol*. 1971;25(5):404-414. doi:10.1001/archneur.1971.00490050038003
273. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(6):393-408. doi:10.2165/00044011-200929060-00003
274. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: Interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(4):231-241. doi:10.2165/00044011-200929040-00002
275. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76-103. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x
276. Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(5):692-700. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.04.012
277. Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Trelis-Navarro J, Sureda-Balarí A, Fernández De Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms: An integrative systematic review. *Palliat Med*. 2018;32(1):79-105. doi:10.1177/0269216317735246
278. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(3):104-115. doi:10.1157/13107365
279. Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(1):17-25. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00248.x
280. Grup de treball ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic. Barcelona 2022. Institut Català d'Oncologia. Últim accés: febrer de 2021

281. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(4):300-308. doi:10.1007/s11899-017-0392-z
282. LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematology*. 2015;2015(1):471-478. doi:10.1182/asheducation-2015.1.471
283. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):315-321. doi:10.1097/CCO.0000000000000395
284. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
285. Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. *Haematologica*. 2020;105(5):1183-1188. doi:10.3324/haematol.2019.242958
286. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
287. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-1699.
288. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
289. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131(5):515-524. doi:10.1182/blood-2017-09-746420
290. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9):1110-1119. doi:10.3324/haematol.2016.148189
291. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910-921. doi:10.3324/haematol.2016.162693
292. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-2919. doi:10.1182/blood-2005-05-2004
293. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-361. doi:10.1016/j.jgo.2015.03.003
294. Royer B, Minvielle S, Diouf M, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A prospective

phase ii study of the intergroupe francophone du myélome. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2125-2132. doi:10.1200/JCO.2015.63.1929

295. LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, et al. Bortezomib Consolidation after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation Leads to a High Incidence of Immunophenotypic Complete Response in Young and/or High-Risk Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2016;128(22):2306-2306. doi:10.1182/blood.v128.22.2306.2306
296. An G, Acharya C, Deng S, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol*. 2015;43(3):168-176.e2. doi:10.1016/j.exphem.2014.11.004
297. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28(3):690-693. doi:10.1038/leu.2013.335
298. Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma – a multicenter retrospective analysis of outcome. *Leuk Res*. 2018;68:9-14. doi:10.1016/j.leukres.2018.02.010
299. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):222-225. doi:10.1038/leu.2013.241
300. Jung SH, Lee JJ, Kim K, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A retrospective multicenter study (KMM160). *Oncotarget*. 2017;8(45):79517-79526. doi:10.18632/oncotarget.18535
301. Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, et al. Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agents: A Multicenter Study of the Japanese Society of Myeloma. *Acta Haematol*. 2016;135(2):113-121. doi:10.1159/000439424
302. Jurczynszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018;180(6):831-839. doi:10.1111/bjh.15092
303. Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: A multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. *Blood Cancer J*. 2018;8(3). doi:10.1038/s41408-018-0059-6.