



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del Mieloma Múltiple

Agosto de 2022

Posicionamiento terapéutico No 01 de 2022
(Informe 100%)



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud



Posicionamiento terapéutico No 01 de 2022 (informe 100%)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y Cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Echeverry Coral Sandra Johanna. Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médica y Cirujana. MSc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Experta en Mejora Continua de la Calidad. PhD en Salud Pública. PhD en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico y Cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Subespecialista en Enfermedad Vascul ar Cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, Estudiante de PhD en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de Síntesis de evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Alzáte Juan Pablo. Médico. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Benavides Cruz, Johana. Médica Cirujana. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cabrera Andrade Betty Katherin. Fisioterapeuta. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Caicedo-Roa Mónica. Enfermera. MSc en Epidemiología Clínica. PhD(c) Salud Colectiva-Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Fuentes Juan Camilo. Médico. MSc en Epidemiología. MSc Salud y Seguridad en el Trabajo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

López-Quiceno Lucas. Médico y Cirujano. MSc en Epidemiología. MSc en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vergara Samur Hernán Darío. Médico Cirujano. MSc Epidemiología. Msc VIH/SIDA. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Expertos en evaluación económica

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Basto Pacheco Sergio Rodrigo. Químico Farmacéutico. MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Huertas Mora Juliana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud - IETS.

Rivera Daniela. Economista. Especialista en Analítica (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Romero Cantor Daniel Enrique. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Sanmartín Daysi Johana. Economista. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Expertos en las tecnologías en salud

Silva Carrillo Geny Carolina. Química Farmacéutica. MSc en Salud Pública (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Profesionales clínicos

Olaya Colorado Viviana Patricia. Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología y Oncología Clínica. MSc en Epidemiología Clínica. Centro Oncológico de Medellín. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Arévalo Zambrano Mónica. Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología. Hospital San Ignacio.

Gálvez Cárdenas, Kenny Mauricio. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna, en Hematología y en Patología Trombótica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Mantilla Durán William Armando. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hemato-Oncología. MSc en Epidemiología. Jefe de Hemato-Oncología Fundación Cardio Infantil.

Ospina Juan Alejandro. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología. MSc en Epidemiología. MSc en Oncología Clínica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Jefe Departamento de Hematología y Oncología Instituto Nacional de Cancerología.

Zárate Alejandro. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología. Hospital San Ignacio.

Revisores pares IETS

Jaramillo, Paola. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Osorio Cuevas Diana Isabel. Economista. MSc en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Revisores pares DRBCTAS

Acevedo Pérez Sandra Milena. Química Farmacéutica, Especialista en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud - Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

Herrera Eslava Ana María. Química Farmacéutica, MSc en Farmacología. Especialista en Gerencia de Mercadeo. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

García Patiño Yamile. Química Farmacéutica, Abogada, Especialista en Gerencia de la Calidad y Auditoria en Salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en Dirección y Gestión de los Sistemas de la Seguridad Social, Especialista en Economía y Gestión de la Salud; Especialista en Sistemas de Garantía de Calidad y Auditoria de Servicios de Salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña Chaparro William Ferney. Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 1195 de 2021.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Alzate JP, Ávila DF, Benavidez J, Cabrera BK, Caicedo M, Echeverry SJ, Fuentes JC, Huertas J, López L, Olaya V, Orozco LE, Rivera D, Romero D, Sanmartin D, Silva G, Vergara H. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple. Bogotá D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2022.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Bogotá, D.C., Colombia.

<http://www.iets.org.co>

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2022.

Tabla de contenido

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple.....	29
1 Introducción	29
2 Generalidades de la condición de salud	32
2.1 Definición.....	32
2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad	35
2.3 Diagnóstico.....	39
2.4 Estadificación y clasificación pronóstica.....	43
2.5 Factores de riesgo y pronóstico	45
2.5.1 Factores de riesgo.....	45
2.5.2 Pronóstico	45
2.5.3 Fragilidad.....	46
2.5.4 Fragilidad en mieloma múltiple	46
2.6 Tratamiento.....	48
2.6.1 Terapia de primera línea.....	49
2.6.1.1 MM latente (MML).....	49
2.6.1.2 Pacientes recién diagnosticados con MM que son elegibles para terapia de dosis alta y trasplante autólogo	49
2.6.1.3 Pacientes de edad avanzada o pacientes con MMRD no elegibles para recibir terapia de dosis altas y trasplante autólogo.....	53
2.6.2 Tratamiento de pacientes recidivantes/refractarios.....	54
2.7 Criterios de respuesta a tratamiento en MM.....	61
2.8 Referencias.....	64
3 Alcance y objetivos.....	77
3.1 Alcance	77
3.2 Objetivo.....	77
3.3 Pregunta de investigación final concertada con todos los actores.....	78
3.3.1 Pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad	78
3.3.2 Pregunta para la evaluación económica	82
3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento.....	84
3.4.1 Población no incluida.....	84
3.4.2 Intervenciones no incluidas	84
3.4.3 Desenlaces no incluidos	86
3.5 Referencias.....	87

4	Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología	88
4.1	Metodología	88
4.1.1	Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	88
4.1.2	Búsqueda de información	89
4.1.2.1	Criterios de elegibilidad	89
4.1.2.2	Fuentes de información	91
4.1.2.3	Estrategias de búsqueda	92
4.1.3	Tamización de referencias y selección de estudios	92
4.1.4	Extracción de información	92
4.1.5	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios	93
4.1.6	Evaluación de la certeza en la evidencia	93
4.1.7	Síntesis de la evidencia	94
4.1.8	Construcción del metaanálisis	94
4.2	Resultados	94
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios	94
4.2.1.1	Síntesis narrativas	95
	Mieloma múltiple elegibles a trasplante	95
	Mieloma múltiple no elegibles a trasplante	96
	Mieloma múltiple recidivante o en recaída	97
4.2.2	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios	104
4.2.3	Síntesis de evidencia	105
4.2.4	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea	105
4.2.5	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM no candidatos a trasplante de médula ósea	106
4.2.6	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM en primera recaída	106
4.2.7	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM en segunda recaída	107
4.2.7.1	Síntesis de evidencia de efectividad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea	108
4.2.7.2	Síntesis de evidencia de efectividad de tratamiento en pacientes con MM no candidatos a trasplante de células madre	117
4.2.7.3	Síntesis de evidencia de efectividad de las terapias de tratamiento en pacientes con MM en primera recaída	133
4.2.7.4	Síntesis de evidencia de efectividad de las terapias de tratamiento en pacientes con MM en segunda recaída	142
	Tabla 4-29. Efectividad para la EMR	152

4.2.8	Síntesis de evidencia de seguridad	153
4.2.8.1	Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea	153
4.2.8.2	Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM no candidatos a trasplante de médula ósea	159
4.2.8.3	Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM en primera recaída	168
4.2.8.4	Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM en segunda recaída	174
4.2.8.5	Resultados de seguridad para la neutropenia	174
	Tabla 4-47. Seguridad para la neutropenia.....	175
4.2.8.6	Resultados de seguridad para la muerte	175
4.2.8.7	Resultados de seguridad para la anemia	176
4.2.8.8	Resultados de seguridad para la infección	177
4.3	Referencias	178
5.	Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características	187
5.1	Generalidades del grupo terapéutico.....	187
5.2	Principios activos que conforman el grupo terapéutico	188
5.3	Mecanismo de acción	191
5.4	Esquemas de dosificación.....	193
5.5	Eventos adversos.....	199
5.6	Interacciones medicamentosas.....	199
5.7	Información de vigilancia poscomercialización	205
5.8	Listado de registros sanitarios de las tecnologías	205
5.9	Referencias.....	205
6	Evaluación económica.....	208
6.1	Metodología	208
6.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	208
6.1.1.1	Población objetivo	209
6.1.1.2	Alternativas de evaluación.....	211
6.1.2	Métodos de modelación	212
6.1.2.1	Revisión sistemática de literatura económica.....	212
6.1.2.2	Modelo de decisión.....	220
6.1.2.3	Horizonte temporal y tasa de descuento.....	223
6.1.2.4	Perspectiva	223
6.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos	224

6.1.3.1	Costos del tratamiento farmacológico	224
6.1.3.2	Costos de los eventos en salud	229
6.1.4	Probabilidades de transición	230
6.1.5	Desenlaces y valoración	233
6.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	235
6.2	Resultados	236
6.2.1	Caso base	236
6.2.2	Análisis de sensibilidad	240
6.3	Discusión	251
6.4	Referencias	254
7	Valoración del posicionamiento terapéutico	265
7.1	Metodología	265
7.1.1	Desarrollo del panel.....	265
7.1.2	Votación	270
7.2	Resultados.....	272
7.3	Recomendación de posicionamiento terapéutico.....	278
7.4	Limitaciones	280
7.5	Conclusiones.....	281
7.6	Consideraciones adicionales	284
7.7	Referencias.....	285

Listado de tablas

Tabla 2-1. Definiciones establecidas por el IMWG para refractariedad y recaída del MM	32
Tabla 2-2. Diagnóstico del Mieloma Múltiple	43
Tabla 2-3. Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS)	44
Tabla 2-4. Sistema de clasificación por etapas de Durie-Salmon	44
Tabla 2-5. Factores de riesgo a considerar en pacientes > de 65 años	53
Tabla 2-6. Esquemas de tratamientos por tipo de pacientes y fases	58
Tabla 2-7. Criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en pacientes con mieloma múltiple sintomático.....	62
Tabla 3-1. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO.....	79
Tabla 3-2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO.....	79
Tabla 3-3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO.....	80
Tabla 3-4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO.....	81
Tabla 3-5. Moléculas excluidas por no tener registro sanitario Invima y combinaciones sin Indicación Invima para MM	85
Tabla 4-1. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	88
Tabla 4-2. Clasificación de los desenlaces por relevancia	89
Tabla 4-3 Tipo de intervenciones empleadas en el tratamiento de pacientes con MM	89
Tabla 4-4. Moléculas con resultados estadísticamente significativos.....	107

Tabla 4-5. Supervivencia libre de progresión en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	108
Tabla 4-6. Supervivencia global en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	111
Tabla 4-7. Respuesta completa en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	113
Tabla 4-8. Muy buena respuesta parcial en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	115
Tabla 4-9. Comparaciones con respecto a la supervivencia libre de progresión en 12 meses. Valores en RR (IC 95%)	118
Tabla 4-10. Efectividad para la SLP	119
Tabla 4-11. Comparaciones con respecto a la supervivencia global en 12 meses.	124
Tabla 4-12. Efectividad para la SG.....	126
Tabla 4-13. Efectividad para la SG en MM no candidatos a trasplante con esquema de BP	130
Tabla 4-14. Efectividad para la RC.....	130
Tabla 4-15 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída	133
Tabla 4-16 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída	135
Tabla 4-17 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída	136
Tabla 4-18. Supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída	137
Tabla 4-19 supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída	139

Tabla 4-20 supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída	140
Tabla 4-21. Enfermedad mínima residual en pacientes con MM en primera recaída	141
Tabla 4-22. Respuesta completa en pacientes con MM en primera recaída.....	141
Tabla 4-23. Muy buena respuesta parcial en pacientes con MM en primera recaída	142
Tabla 4-24. Efectividad para la SLP	143
Tabla 4-25. Evaluación de efectividad para el desenlace de sobrevida libre de progresión.....	146
Tabla 4-26. Efectividad para la supervivencia global	147
Tabla 4-27. Efectividad para la MBRP	149
Tabla 4-28. Efectividad para la RC.....	151
Tabla 4-29. Efectividad para la EMR.....	152
Tabla 4-30. Anemia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	153
Tabla 4-31. Neutropenia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	155
Tabla 4-32. Infecciones grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	157
Tabla 4-33. Neuropatía grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante	158
Tabla 4-34. Anemia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante	160
Tabla 4-35. Evaluación de seguridad para anemia	162

Tabla 4-36. Neutropenia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante	163
Tabla 4-37. Evaluación de seguridad para neutropenia	164
Tabla 4-38. Infección grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante	165
Tabla 4-39. Evaluación de seguridad para infección	166
Tabla 4-40. Neuropatía periférica grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante.....	167
Tabla 4-41. Evaluación de seguridad para neuropatía periférica	168
Tabla 4-42. Anemia (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída	169
Tabla 4-43. Neutropenia (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída	170
Tabla 4-44. Infección (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída	171
Tabla 4-45. Neumonía (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída	173
Tabla 4-46. Neuropatía periférica en pacientes con MM en primera recaída	173
Tabla 4-47. Seguridad para la neutropenia	175
Tabla 4-48. Seguridad para la muerte	176
Tabla 4-49. Seguridad para la anemia	176
Tabla 4-50. Seguridad para la Infección.....	177
Tabla 5-1. Principios activos de medicamentos evaluados según sistema ATC	189
Tabla 5-2. Esquemas de dosificación en el tratamiento de mieloma múltiple	193
Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas	199

Tabla 6-1. Población y fases de tratamiento	210
Tabla 6-2. Alternativas evaluadas por fase de tratamiento y población	211
Tabla 6-3. Horizonte temporal por fase de tratamiento	223
Tabla 6-4. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación	226
Tabla 6-5. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada fase de tratamiento	227
Tabla 6-6. Costo total de los eventos en salud	229
Tabla 6-7. Costo total de los eventos adversos en salud grado 3 y 4	230
Tabla 6-8. Distribuciones de probabilidad para las curvas	232
Tabla 6-9. Ponderaciones de utilidad	235
Tabla 6-10. Resultados caso base VRd comparado con VCd	236
Tabla 6-11. Resultados caso base para las comparaciones de la terapia de inducción NCT	237
Tabla 6-12. Resultados caso base DaraVd comparado con Kd	238
Tabla 6-13. Resultados caso base DaraPomd comparado con Pomd	238
Tabla 6-14. Resultados caso base DaraRd comparado con KRd, EloRd, IxaRd y Pomd	239
Tabla 6-15. Resumen resultados caso base por comparación y grupo	239
Tabla 7-1. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM candidatos a TMO	273
Tabla 7-2. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO no frágiles	274

Tabla 7-3. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO frágiles	274
Tabla 7-4. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase continua si usa o no monoterapias en pacientes con MM no candidatos a TMO	275
Tabla 7-5. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase de mantenimiento sin evidencia de la literatura científica para pacientes con MM no candidatos a TMO	276
Tabla 7-6. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para pacientes con MM en primer recaída	276
Tabla 7-7. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para pacientes con MM en segunda recaída	277
Tabla 7-8. Resumen del posicionamiento terapéutico.....	279

Listado de figuras

Figura 2-1. Esquema de tratamiento del MM según población	57
Figura 4-1. Red de comparaciones en desenlace SLP a 1 año de pacientes con MM no candidatos a trasplante	117
Figura 4-2. Ranking de esquemas terapéuticos por p-score, según SLP, en MM no candidatos a trasplante.	119
Figura 4-3. Red de comparaciones en SG de pacientes con MM no candidatos a trasplante.....	124
Figura 4-4. Ranking de esquemas terapéuticos por p-score, según SG, en MM no candidatos a trasplante	125
Figura 4-5. Tratamientos rankeados según el SUCRA para EA grado 3 y 4.....	160
Figura 6-1. Modelo de decisión para primera línea de tratamiento en terapia de inducción para pacientes CT.....	221
Figura 6-2. Modelo de decisión para primera línea en terapia inicial para pacientes NCT	221
Figura 6-3. Modelo de decisiones para primera recaída	222
Figura 6-4. Análisis de sensibilidad probabilístico VRd comparado con VCd	241
Figura 6-5. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraVMP comparado con VMP	242
Figura 6-6. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con MP	243
Figura 6-7. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con Vd	244
Figura 6-7. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con Vd	245

Figura 6-9. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraRd comparado con Rd	246
Figura 6-10. Análisis de sensibilidad probabilístico VRd comparado con Rd	247
Figura 6-11. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraVd comparado con Kd	248
Figura 6-12. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraPomd comparado con Pomd	249
Figura 6-13. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraRd comparado con KRd, EloRd, IxaRd y Pomd	250
Figura 7-1. RC vs EA en Candidatos a TMO fase inicial	266
Figura 7-2. RC vs EA en no Candidatos a TMO fase inicial	267
Figura 7-3. SG vs EA en no Candidatos a TMO fase inicial	267
Figura 7-4. SLP vs EA en Recaídas	268
Figura 7-5. SG vs EA en Recaídas	268
Figura 7-6. RC vs EA en Recaídas	269
Figura 7-7. MBRP vs EA en Recaídas	269
Figura 7-8. EMR vs EA en Recaídas	270
Figura 7-9. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico	271
Figura 7-10. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM candidatos a TMO	273
Figura 7-11. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO no frágiles	274
Figura 7-12. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO frágiles	275

Figura 7-13. Posicionamiento de moléculas para fase de mantenimiento para
pacientes con MM no candidatos a TMO 276

Figura 7-14. Posicionamiento de moléculas para pacientes con MM en primera
recaída 277

Figura 7-15. Posicionamiento de moléculas para pacientes con MM en segunda
recaída 278

Lista de abreviaturas y siglas

AC	Anomalías cromosómicas
ACU	Análisis de costo-utilidad
ACE	Análisis de costo-efectividad
ACHO	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
AL	Amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina
alo-TCM	Trasplante de células madre alogénico
AMCB	Antígeno de maduración de células B
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVG	Años de vida ganados
Bp	Bendamustina, prednisona
BiTE	Activadores de células T biespecíficas
BMN	Beneficio monetario neto
C	Ciclofosfamida
CAC	Cuenta de Alto Costo
CAR-T	Células T receptoras de antígenos quiméricos
CCI	Índice de comorbilidad de Charlson
CCS	Conteo de células sanguíneas
Cd	Ciclofosfamida, dexametasona
CE	Costo-efectivo/Costo-efectividad
CEA Registry	Center for the Evaluation of Value and Risk in Health
CLL	Cadenas libres ligeras
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
CPH	Células madre hematopoyéticas
CPR	Ciclofosfamida, prednisona, lenalidomida
CRAB	Hipercalcemia (C), compromiso de la función renal (R), anemia (A), lesiones óseas líticas (B)
CT	Candidatos a trasplante
CTd	Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona
CVd	Ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DALYs	Disability-Adjusted Life Years (por su sigla en inglés), Años de Vida Ajustados por Discapacidad
d	Dexametasona
dl	Decilitro
Dara	Daratumumab
DaraKd	Daratumumab, carfilzomib, dexametasona
DaraRd	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona
DaraPomd	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona
DaraVd	Daratumumab, bortezomib, dexametasona
DaraVMP	Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona
DeCS	Descriptor de Ciencias de la Salud
DES	Simulación de eventos discretos
Dx	Doxorrubicina

DMTS	Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EFP	Electroforesis de proteínas
EFPs	Electroforesis de proteína séricas
EGOC	Eastern Cooperative Oncology Group (por su sigla en inglés)
Elo	Elotuzumab
EloPd	Elotuzumab, pomalidomida, dexametasona
EloRd	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona
EMA	European Medicines Agency
EMR	Enfermedad mínima residual
Emtree	Embbase subject headings
EWGSOP	Grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas mayores
FDA	Food & Drug Administration (por su sigla en inglés)
FISH	Fluorescence in situ hybridization (por su sigla en inglés), hibridación fluorescente in situ
18F-FDG-PRT/CT	2-(Flúor 18) fluoro-2-desoxi-D-glucosa, tomografía de emisión de positrones
g	Gramo
G-CSF	Granulocyte colony stimulating-Factor (por su sigla en inglés), Factor estimulante de colonias de granulocitos.
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de práctica clínica
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (por su sigla en inglés)
GWAS	Genome-wide association study (por su sigla en inglés), estudios de asociación del genoma completo
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio (por su sigla en inglés)
IC	Intervalo de confianza
IgH	Cadena pesada de la Inmunoglobulina
IFE	Electroforesis de inmunofijación en suero
iFISH	Interphase fluorescence in situ hybridization (por su sigla en inglés), hibridación fluorescente in situ en interfase
IMiD	Immunomodulatory drugs in multiple myeloma (por su sigla en inglés), Drogas inmunomoduladoras en mieloma múltiple
IMWG	International Myeloma Working Group (por su sigla en inglés), Grupo de trabajo internacional sobre mieloma
INAHTA	International HTA Database
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP	Inhibidor de Proteasoma
IRd	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona
Isa	Isatuximab

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

IsaKd	Isatuximab, carfilzomib, dexametasona
IsaPd	Isatuximab, pomalidomida, dexametasona
ISH	Hibridación in situ
ISS	Sistema Internacional de Estadificación
Ixa	Ixazomib
IxaRd	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona
K	Carfilzomib
k	Kappa
Kd	Carfilzomib, dexametasona
KM	Kaplan Meier
KPS	Karnofsky Performance Status Scale (por su sigla en inglés)
KRd	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
λ	Lambda
LCP	Leucemia de células plasmáticas
LCPP	Leucemia de células plasmáticas primaria
LC-GMSI	GMSI de cadena ligera
LDH	Lactato deshidrogenasa
μ l	microlitro
M	Proteína Monoclonal
mAb	Monoclonal antibodies (por su sigla en inglés), anticuerpos monoclonales
MA	Metaanálisis
MAR	Metaanálisis en red
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MCP	Mieloma de células plasmáticas
MDA	Melfalán a dosis altas
MeSH	Medical subject headings
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MM	Mieloma múltiple
MML	Mieloma múltiple latente
MMRD	Mieloma múltiple recién diagnosticado
MMRR	Mieloma múltiple recidivante /refractario
MO	Médula ósea
MRC	Medical Research Council
MP	Melfalán, prednisona
MPC	Melfalán, prednisona, ciclofosfamida
MPR	Melfalán, prednisona, lenalidomida
MPT	Melfalán, talidomida, prednisona
NCT	No candidatos a trasplante
NGS	Next Generation Sequence (por su sigla en Inglés), secuenciación de próxima generación
NOMA	Norwegian Medicines Agency
P	Prednisona
PAd	Bortezomib, doxorubicina y dexametasona
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIBpc	Producto Interno Bruto per cápita
Pom	Pomalidomida

Pomd	Pomalidomida, dexametasona
PomVd	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona
PR	Precio regulado
PRI	Precio de Referencia Internacional
PURMR	Precio por Unidad de Regulación de Mercados Relevantes
PSA	Análisis de supervivencia particionada
PT	Posicionamiento terapéutico
R	Lenalidomida
R-ISS	Revised International Staging System for Multiple Myeloma (Sigla en Inglés) Sistema Internacional de Estadificación Revisado
RC	Respuesta completa
RCs	Respuesta completa estricta
RCd	Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona
Rd	Lenalidomida, dexametasona
REM	Red Europea de Mieloma
RENEHOC	Registro epidemiológico de enfermedades hematológicas y oncológicas
RICE	Razón incremental de costo efectividad
RM	Resonancia magnética
RMP	Lenalidomida, melfalán, prednisona
RMPc	Lenalidomida, melfalán, prednisona, ciclofosfamida
R-MCI	Índice revisado de comorbilidad del mieloma
RP	Respuesta parcial
RR	Riesgo relativo
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT	Radioterapia
S	Selinexor
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
Sβ2M	β2 microglobulins sérica
Sd	Selinexor, dexametasona
SDP	Suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos
SG	Supervivencia global
sFLC	Cadenas ligeras libres en suero
SLP	Supervivencia libre de progresión
SVd	Selinexor, bortezomib, dexametasona
SUCRA	Área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa
T	Talidomida
Td	Talidomida, dexametasona
TAMO	Trasplante autólogo de médula ósea
TC	Tomografía computarizada
TCM	Trasplante de células madre
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TDA	Terapia de dosis alta
TDxd	Talidomida, doxorrubicina, dexametasona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

TMP	Talidomida, melfalán, prednisona
TMPc	Talidomida, melfalán, prednisona, ciclofosfamida
TRG	Tasa de respuesta global
TFG	Tasa de filtración glomerular
UCE	Umbral de costo-efectividad
UI	Intervalo de Incerteza
UMC	Unidad mínima de concentración
V	Bortezomib
VAd	Vincristina, doxorrubicina, dexametasona
VBMCP-VBAD-B	Vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona, - vincristina, BCNU, doxorrubicina, dexametasona, bortezomib
VCd	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
Vd	Bortezomib, dexametasona
VdCR	Bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida, lenalidomida
VDxd	Bortezomib, doxorrubicina, dexametasona
VDx(lp)d	Bortezomib, doxorrubicina liposomal, dexametasona
Ven	Venetoclax
VenVd	Venetoclax, bortezomib, dexametasona
VMP	Bortezomib, melfalán, prednisona
VMR	V alores Máximos de Reconocimiento
VMPS	Bortezomib, melfalán/, prednisolona, siltuximab
VMPT	Bortezomib, melfalán, prednisona, talidomida
VO	Vía oral
VR	Valor de referencia
VRd	Bortezomib, dexametasona, lenalidomida
VT	Bortezomib, talidomida
VTd	Bortezomib, talidomida, dexametasona
VTdC	Bortezomib, talidomida, dexametasona, ciclofosfamida
VI	Vía intravenosa
Z-dex	Idamubicina, dexametasona

Glosario

Certeza en la evidencia: en el contexto de una revisión sistemática, las calificaciones de la certeza de la evidencia reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones del efecto son correctas. En el contexto de una guía de práctica clínica, las calificaciones de calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación en particular (7).

Desenlace: es un componente del estado clínico o funcional de un participante después de que se ha aplicado una intervención, que se utiliza para evaluar la efectividad de una intervención (4).

Diferencia mínima clínicamente importante: el cambio clínico más pequeño que es importante para el paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (9).

Efectividad: hace referencia al efecto que se detecta no bajo condiciones ideales sino bajo condiciones del mundo real (10). Es la medida en que una intervención específica, cuando se usa en circunstancias normales, hace lo que se pretende que haga. Los ensayos clínicos que evalúan la efectividad a veces se denominan ensayos pragmáticos o de manejo (6).

Efecto adverso (EA): efecto no deseado o no intencionado de una intervención. (Véase también evento adverso y efecto secundario) (5).

Estrategia de búsqueda: combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (5).

EMTREE: tesoro de vocabulario controlado de la base de datos EMBASE (5).

Estudio primario: "Investigación original" en la que se recopilan datos. El término estudio primario se usa para distinguirlo de un estudio secundario (nuevo análisis de datos recopilados previamente), metaanálisis y otras formas de combinar estudios (como el análisis económico y el análisis de decisiones) (6).

Evaluación económica de salud: la investigación de evaluación económica de salud analiza comparativamente intervenciones alternativas con respecto a sus usos de recursos, costos y efectos sobre la salud. Se enfoca en identificar, medir, valorar y comparar el uso de recursos, los costos y las consecuencias de beneficio / efecto para dos o más opciones alternativas de intervención (11).

Evento adverso: cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas

y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad (5).

Heterogeneidad: en el metanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto, es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística (5).

Literatura gris: es el tipo de material que no se publica en revistas o bases de datos de fácil acceso. Incluye cosas como actas de congresos que incluyen los resúmenes de la investigación presentada en conferencias, tesis inéditas, etc.(6).

MeSH: el Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE (5).

Perfil de evidencia GRADE: Perfil que permite presentar información clave acerca de todos los desenlaces relevantes para una pregunta de investigación. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. Número de estudios), los juicios acerca de la calidad de la evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace. Es útil para presentar la evidencia que soporta una recomendación en las guías de práctica clínica, pero también como un resumen de la evidencia para otros propósitos, como cuando los usuarios necesitan o quieren entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle (4).

Sesgo: un error sistemático o desviación en los resultados o inferencias de la verdad. En los estudios de los efectos de la atención en salud, los principales tipos de sesgo se originan de diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan (sesgo de selección), la atención provista, exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (sesgo de desempeño), retiros/pérdidas o exclusiones de personas incluidas en un estudio (sesgo de deserción) o cómo se están evaluando los desenlaces (sesgo de detección). Las revisiones sistemáticas de estudios se pueden ver afectadas también particularmente por el sesgo de reporte, donde un subconjunto sesgado de todos los datos relevantes se encuentra disponible (4).

Significancia clínica: un resultado clínicamente significativo es aquel (por ejemplo, un efecto del tratamiento) que es lo suficientemente grande como para ser de

importancia práctica para los pacientes y los proveedores de atención médica. Esto no es lo mismo que estadísticamente significativo. La evaluación de la importancia clínica tiene en cuenta factores como: el tamaño del efecto del tratamiento, la gravedad de la afección que se está tratando, los efectos secundarios del tratamiento y el costo. Por ejemplo, si el efecto estimado de un tratamiento para el acné fuera pequeño, pero estadísticamente significativo, pero el tratamiento fuera muy costoso y causara que muchos de los pacientes tratados sintieran náuseas, este no sería un resultado clínicamente significativo. Mostrar que un medicamento redujo la frecuencia cardíaca en un promedio de 1 latido por minuto tampoco sería clínicamente significativo (6).

Tamaño del efecto: es un término genérico usado para la estimación del efecto del tratamiento para un estudio. Una medida de efecto adimensional que generalmente se usa para datos continuos cuando se usan diferentes escalas (por ejemplo, para medir el dolor) para medir un resultado y generalmente, se define como la diferencia de medias entre los grupos de intervención y control dividido por la desviación estándar de control o ambos grupos (4).

Vocabulario controlado: sistema de términos en el que intervienen, por ejemplo, definiciones, estructura jerárquica y referencias cruzadas. Su objetivo es eliminar la ambigüedad del lenguaje natural al indexar los documentos. Ejemplos de vocabularios controlados son el MeSH, utilizado en MEDLINE, y Emtree, utilizado en EMBASE (5).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico (PT) es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar el posicionamiento de fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple ya sean de primera línea de tratamiento para las fases de inducción y mantenimiento de pacientes candidatos a trasplante de médula ósea y de terapia inicial y continua para los no candidatos a trasplante, así como aquellos empleados en segunda línea de tratamiento para los pacientes con una o dos recaídas, que cuenten con indicación aprobada en el INVIMA.

Para llevar a cabo el posicionamiento terapéutico se siguieron varias fases: conformación del grupo desarrollador, definición del alcance, evaluación de efectividad y seguridad, descripción de las tecnologías en salud, evaluación económica y panel de posicionamiento.

El grupo desarrollador fue conformado por expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (en medicina interna, hematología y oncología) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento adjunto (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

La definición del alcance inició con la búsqueda en la base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados, seguida

por una búsqueda preliminar de la literatura para describir la condición de salud de interés y definir los grupos poblacionales y los desenlaces para la evaluación y comparación de efectividad y seguridad entre tratamientos, proceso que dio lugar al planteamiento de las preguntas de investigación iniciales, las cuales fueron llevadas a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a las preguntas de investigación finales para la siguiente fase del desarrollo de este posicionamiento.

La evaluación de efectividad y seguridad implicó el desarrollo de una revisión sistemática de literatura (RSL) la cual consistió en la búsqueda de información en diferentes fuentes (bases de datos indexadas, literatura gris), tamización de referencias, selección de documentos y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad; la síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología del grupo Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), la cual genera evaluaciones de la certeza en la evidencia.

Las siguientes fases que se definieron a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, consistieron en la descripción de las tecnologías sanitarias, en la cual se incluyó información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas y la realización de los análisis económicos. La evaluación económica implicó el análisis de la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud, los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición y la elaboración de ejercicios de modelamiento; si no existió evidencia de efectividad y seguridad, se presentó la información sobre costeo de las intervenciones para guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final.

Posteriormente se llevó a cabo el panel de posicionamiento de las tecnologías de salud de acuerdo con los grupos poblacionales definidos en las preguntas de investigación finales, usando como insumos los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, evaluación económica y descripción de las tecnologías.

A lo largo del desarrollo de este informe y de la consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se realizaron tres paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de la sociedad científica correspondiente, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance, Anexo B.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y evaluación económica, Anexo U.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico, Anexo V.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y de los profesionales involucrados en la prescripción.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

2 Generalidades de la condición de salud

2.1 Definición

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación multifocal de células plasmáticas malignas en la médula ósea, asociado a la secreción de una proteína monoclonal (proteína M) en suero y/o en orina con evidencia de daño orgánico relacionado con la neoplasia de células plasmáticas (1,2). El MM es una enfermedad incurable, con un curso muy variable. El cuadro clínico de un MM sintomático incluye la presencia de al menos un síntoma de compromiso de órgano blanco (CRAB) hipercalcemia (C), compromiso de la función renal (R), anemia (A), lesiones óseas líticas (B). El aumento del número de células plasmáticas es mandatorio en el diagnóstico; mientras que otros hallazgos como lesiones óseas por mieloma y el pico monoclonal no se presentan en todos los pacientes (1,3). Algunos pacientes son asintomáticos, pero tienen alteraciones paraclínicas que confirman el diagnóstico y podrían sugerir una rápida progresión". dado a que en una de las dos condiciones precursoras, la progresión va desde un 1% anual hasta un 25% (si tiene hallazgos de alto riesgo, algunas son diferentes a las del diagnóstico) (4).

La respuesta al tratamiento de los pacientes con MM es heterogénea y las medianas de supervivencia global reportadas oscilan entre 2 y 10 años. La enfermedad se caracteriza por inestabilidad cromosómica y anormalidades citogenéticas, que afectan el pronóstico del paciente (4,5).

A continuación se describen las definiciones establecidas por el Grupo de trabajo internacional sobre mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) para refractariedad y recaída del MM en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.:**

Tabla 2-1. Definiciones establecidas por el IMWG para refractariedad y recaída del MM

Respuesta	Definición
Mieloma Múltiple Refractario (en progresión)	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incremento $\geq 25\%$ del valor de respuesta más bajo alcanzado de la proteína M sérica (con un aumento absoluto que debe ser ≥ 0.5 g/dL). Si el componente sérico monoclonal más bajo fue ≥ 5 g/dL, un incremento ≥ 1 g/dL define progresión. Incremento de al menos el 25% del valor de respuesta más bajo alcanzado de la proteína M urinaria (con un aumento absoluto que debe ser ≥ 200 mg/24 h).

	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes sin niveles medibles de proteína monoclonal sérica o urinaria, un incremento $\geq 25\%$ de la diferencia de cadenas livianas libres séricas (el aumento que debe ser > 10 mg/dL). • En pacientes sin niveles medibles de proteína monoclonal sérica o urinaria ni de cadenas livianas libres, un incremento absoluto $\geq 10\%$ de células plasmáticas de la médula ósea. • Aparición de una nueva lesión, aumento de $\geq 50\%$ del nadir en la SDP de más de una lesión medible, o el aumento de $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión previa > 1 cm en el eje corto. • Aumento $\geq 50\%$ en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células/μL) si esta es la única medida de la enfermedad.
<p>Mieloma Múltiple Refractario en Recaída (en progresión)</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órgano blanco (características CRAB) relacionados con la neoplasia de células plasmáticas. • Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión). • Aumento definitivo en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento significativo se define como un aumento medido en serie del 50% ($y \geq 1$cm) de la SDP de la lesión medible. • Hipercalcemia (> 11 mg / dL). • Disminución de hemoglobina de ≥ 2 g/dL no relacionada con la terapia u otras afecciones no relacionadas con el mieloma. • Aumento de creatinina sérica ≥ 2 mg/dL desde el inicio de la terapia y atribuible al mieloma. • Hiperviscosidad relacionada con la para proteína sérica.
<p>Recaída posterior a respuesta completa (utilizado solamente cuando el desenlace es la <u>SLP</u>)</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reparación de proteína M sérica o urinaria por inmunofijación o electroforesis. • Presencia de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea. • Aparición de cualquier otro signo de progresión (i.e, nuevo plasmocitoma, hipercalcemia, etc). • Presencia de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea. • Aparición de cualquier otro signo de progresión (i.e, nuevo plasmocitoma, hipercalcemia, etc).

Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes de comenzar una nueva terapia. Si bien el estudio de médula ósea se considera el estándar de evaluación de recaída, las evaluaciones de médula ósea no necesitan ser confirmadas si hay una evidencia imagenológica o bioquímica suficiente.

Abreviaturas: CRAB: Hipercalcemia, Compromiso Renal, Anemia, Compromiso Óseo; EMR: Enfermedad Mínima Residual; NGS: Next generación Sequency; Proteína M: Proteína Monoclonal; SDP: Suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos; SLP: Supervivencia libre de progresión; g: Gramo; dl: Decilitro; μ L: Millonésima parte de un litro.

Tomado de Dorie, 2006 (6)

La enfermedad en progresión debe cumplir los criterios previamente mencionados. Por otro lado, el MM recaído/refractario (MMRR) está definido como una enfermedad que progresa con la terapia de rescate o progresa dentro de los 60 días posteriores al último tratamiento en pacientes que previamente alcanzaron al menos una respuesta mínima (RM) al tratamiento (4).

Se debe discriminar y hacer el diagnóstico diferencial con los siguientes trastornos:

Gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

Es un trastorno proliferativo linfoplasmocitario o clonal premaligno de células plasmáticas asintomático hay ausencia de daño de algún órgano diana relacionado con el mieloma de células plasmáticas (MCP) (síntomas CRAB) y ausencia de linfoma de células B u otra enfermedad conocida por producir una proteína M. La GMSI no siempre progresa a malignidad manifiesta (7).

Hay tres tipos clínicos distintos de GMSI cada uno con riesgo de progresar a través de una etapa premaligna intermedia (más avanzada) única y luego a una discrasia de células plasmáticas malignas o un trastorno linfoproliferativo (7):

1. GMSI no IgM: (IgG, IgA, IgD) representa la mayoría de los casos de GMSI se caracteriza por la presencia de células plasmáticas monoclonales y tiene el potencial de progresar a mieloma múltiple latente (asintomático) y mieloma múltiple sintomático.
2. GMSI IgM: representa aproximadamente el 15% de los casos y puede convertirse en macroglobulinemia de Waldenstrom y con menos frecuencia a amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina (AL) o linfoma.
3. GMSI de cadena ligera (LC-GMSI): se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal que carece del componente de cadena pesada de inmunoglobulina. La (LC-GMSI puede mostrar progresión a proteinuria de Bence Jones idiopática, cadena ligera, amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadena ligera. Según un estudio de cohorte poblacional, el riesgo de progresión a MM en pacientes con GMSI de cadena ligera es de 0,3% (8,9).

Mieloma múltiple latente (MML)

El MML se diagnostica cuando se cumplen los siguientes criterios:

- Proteína monoclonal (M) sérica ≥ 3 g/dL y/o 10% a 60% por ciento de células plasmáticas clonales de médula ósea.
- Ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal (daño de órgano diana) que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas y la ausencia de biomarcadores asociados con una progresión casi

inevitable al daño de órgano diana ($\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en la médula; proporción de cadenas ligeras libres involucradas/no involucradas de 100 o más; o más de una lesión ósea focal en la resonancia magnética) (10–14).

El MML se distingue del MM en función de la ausencia de daño en los órganos diana; se distingue de la GMSI según el tamaño de la proteína M y el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (12,14,15).

2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad

Epidemiología del MM

El MM es una enfermedad rara, representa del 1 al 1.8% de todos los cánceres. Es la segunda patología hematológica maligna más frecuente después del linfoma no Hodgking. Desde el 2004 se viene presentando un aumento en las tasas de incidencia de MM y se espera que continúe aumentando, principalmente en poblaciones con mayor esperanza de vida (16).

Según datos de GLOBOCAN, para 2020 en el mundo se diagnosticaron 176.404 casos de MM en ambos sexos y ocurrieron 117.077 muertes por esta patología (17). En el análisis de carga global de enfermedad 2010-2019 se estimó una tasa de incidencia estandarizada por edad de 1.9 por cada 100000 personas, siendo de 2.3/100.000 hombres y 1.6/100.000 mujeres (18).

La incidencia del MM es variable en las diferentes regiones del mundo, es mayor en Asia (36%) y Europa (28.9%) (17). En Europa, se estima una incidencia de 4.5 a 6 casos por cada 100.000 habitantes por año (19). En Nueva Zelanda entre 2012 y 2016 se diagnosticaron aproximadamente 400 nuevos casos por año, correspondientes a una tasa estandarizada por edad de 5.2 nuevos casos por 100.000 personas (16). En Canadá la tasa estandarizada por edad es de 5.6/100.000 y en el Reino Unido es de 9.3/100.000 (16). En Latinoamérica y el Caribe se contabiliza el 8.6% de los casos incidentes mundiales, donde la región aporta el 9.6% de las muertes en el mundo por esta enfermedad (17).

Con relación a la mortalidad, en el análisis de carga global de enfermedad 2010-2019, se estimaron 113 mil casos de muertes por MM (intervalo de incerteza -UI- del 95% 99.5-122) de las cuales 60.4 mil fueron en población masculina (UI 95% 50.7-67.1) y 53 mil en mujeres (UI 95% 45.1-58.3). La mortalidad estandarizada por edad para este mismo periodo fue de 1.4/100.000 personas, siendo de 1.7 en hombres y de 1.2 en mujeres (18).

En el ranking de cáncer de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) el MM subió dos niveles. Pasó de la posición 22 en el 2010 a la posición 20 en 2019 ocasionando 2.5 millones de años de vida ajustados por discapacidad en el mundo (UI 95% 2.19-2.72) (18).

En términos de investigación el MM fue la patología hematológica con mayor número de ensayos clínicos en pacientes mayores de 18 años durante el periodo

2005 a 2015, en total se estudiaron 12.047 pacientes con MM. Los desenlaces más relevantes fueron la supervivencia libre de enfermedad, la enfermedad libre de recaída y en algunos casos la falla de tratamiento (20).

MM en Colombia

En Colombia, según datos de Globocan, el MM se ubica en la posición número 19 en el ranking de incidencia de cáncer, por debajo del melanoma de piel. En 2020, según la misma entidad hubo 1376 casos nuevos de MM, lo que corresponde al 1.2% de todas las patologías neoplásicas y se produjeron 1035 muertes por la enfermedad, es decir, el 1.9% de la mortalidad por cáncer en el país fue por MM (21).

La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) basada en el registro epidemiológico de enfermedades hematológicas y oncológicas (RENEHOC) analizó 206 pacientes con MM en 2018. La edad promedio al diagnóstico de la cohorte fue de 62.9 años y entre los síntomas más frecuentes al diagnóstico de destacaron el dolor óseo (74,2%), la anemia (58,2%) y las fracturas patológicas (45.1%). El tratamiento inicial más común fueron las combinaciones triples con bortezomib (84%) y el 40% de los pacientes tratados con terapia de inducción intensa recibieron trasplante autólogo. La cohorte tuvo una supervivencia global del 82% y 68% de los pacientes estuvieron libres de progresión (22).

Según el último informe del estudio RENEHOC publicado por la ACHO con 890 pacientes de cuatro ciudades principales (Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín), en Colombia los pacientes con MM enfrentan dificultades para el diagnóstico y acceso al tratamiento para MM. De esta manera, el 77.4% de los pacientes es diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad y solamente el 28.3% de los pacientes analizados recibieron trasplante autólogo de células madre, lo que termina impactando la supervivencia que fue de 48.7% en pacientes no trasplantados comparada con 80.7% en pacientes trasplantados. Los autores puntúan la necesidad de garantizar acceso con equidad a las terapias disponibles incluyendo la caracterización de riesgo citogenético que influencia la conducta clínica y consecuentemente los resultados en salud de los pacientes (23).

Según la Cuenta de Alto Costo (CAC) la mediana de edad de diagnóstico de MM y otras neoplasias plasmocitarias fue de 65 años en 2020, el grupo etario con la mayor proporción de casos en hombres fue de 60 a 64 años y en mujeres de 65 a 69. En Colombia para 2020 se reportaron 3581 casos prevalentes de MM de los cuales el 71.8% están afiliados al régimen contributivo, 21.4% al subsidiado, 5.3% al régimen de excepción y 0.20% no se encuentran afiliados. Para este mismo año, se reportan 450 casos nuevos de MM (24).

Con relación a los indicadores de oportunidad, la mediana de tiempo para el diagnóstico fue de 19 días (9-47) y hasta el primer tratamiento de 16 días (4-41). La terapia sistémica fue la alternativa terapéutica de mayor uso (70.4%), seguida de la radioterapia. El trasplante se realizó al 3,54% de los casos nuevos. En las personas

que recibieron terapia sistémica, el medicamento más utilizado fue el bortezomib, seguido de la ciclofosfamida, la talidomida y la lenalidomida (24).

Carga de la enfermedad

Un estudio de carga de enfermedad en Nueva Zelanda publicado en 2019 examinó los altos costos económicos y sociales que ocasiona el MM para los pacientes, sus cuidadores, familias y para el sistema de salud. Una persona en el mundo es diagnosticada con MM diariamente y una muere por la enfermedad cada dos días. El MM es un cáncer altamente individual, que ocasiona grandes variaciones en la experiencia de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. A pesar de que no es un cáncer curable hay intervenciones que pueden favorecer la supervivencia de los pacientes y permitir entender la enfermedad como una entidad tratable (16).

Un estudio realizado en Latinoamérica en 2015 con cinco países (Argentina, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela) mostró que Colombia es el país que menos hospitalizaciones por MM tuvo durante el año de estudio 1.82 pacientes atendidos por cada 100.000 habitantes, y es el tercero en mortalidad por esta causa con 0.88 muertes por MM/100.000 habitantes. Argentina presentó la mayor mortalidad con 2.62/100000 habitantes, los países con menor mortalidad fueron Perú y Ecuador con 0.82 muertes por 100.000 habitantes (25).

El MM tiene una gran carga de síntomas, tanto derivados de la enfermedad como del tratamiento, el desarrollo de lesiones óseas se presenta en casi el 90% de los pacientes con MM acompañados de síntomas como dolor, fracturas patológicas, colapso vertebral, hipercalcemia y compresión espinal; adicionalmente a los síntomas físicos, los pacientes experimentan distrés psicológico, depresión, ansiedad y temor derivado de la incerteza propia de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, los efectos adversos, las posibles recaídas y el pronóstico (16), lo que afecta considerablemente la calidad de vida del enfermo y sus cuidadores.

A nivel mundial, los casos incidentes y de mortalidad por MM se han duplicado en los últimos 30 años. La creciente carga global de la enfermedad puede continuar en aumento con el envejecimiento de la población, se espera que la mortalidad disminuya con la progresión de la tecnología médica y las nuevas opciones de tratamiento (26).

Costos del MM

Los pacientes con MM hacen uso intensivo de los servicios de salud para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como para el tratamiento de efectos adversos, comorbilidades y síntomas, para la recepción de terapias farmacológicas y la realización de imágenes diagnósticas (16).

La terapia farmacológica para MM es costosa, medicamentos como bortezomib y lenalidomida (utilizados como primera línea), así como los tratamientos de trasplante de médula ósea, radioterapia, cirugías y análisis diagnósticos (16). En 2016 el sistema de salud neozelandés gastó aproximadamente 46.3 millones de

dólares con mieloma (16). Los pacientes hospitalizados por MM tienen en promedio mayores costos de hospitalización comparados con la población general pareada por edad y sexo, así como mayores costos por visitas al servicio de emergencia o de consulta externa y test de laboratorio (16).

Se considera que demandas específicas de infraestructura y personal de salud especializado también deben ser consideradas en el tratamiento y cuidado de las personas con MM. Así como el mantenimiento de sistemas nacionales de registro de pacientes que ayuden a mejorar la calidad de la información sobre esta entidad clínica.

Para la familia la enfermedad tiene un alto costo, afectando los ingresos y aumentando los gastos de bolsillo. Personas antes de los 65 años son económicamente activas, con empleos pagos o con responsabilidades económicas como financiamientos y responsabilidades sociales. Pacientes con MM en muchas oportunidades son forzados a dejar sus actividades económicas o a jubilarse precozmente en consecuencia de la enfermedad (27). Al menos 25% de los pacientes o cuidadores perdieron 200 días laborales desde el diagnóstico, aumentando los niveles de estrés. Pagos de planes de salud, tratamientos alternativos, medicación, gastos de traslado y de hospedaje son costos significativos que las familias deben asumir (27). Dificultades socioeconómicas de los pacientes han sido asociadas con una menor sobrevida probablemente por el menor acceso a terapias basadas en bortezomib o a trasplante de células madre (27).

Los avances en terapias para MM pueden ser una opción a largo plazo para evitar costos por parte del sistema de salud porque pueden mejorar la productividad, permitiendo el retorno de los pacientes a actividades económicas (27).

Perspectiva de los pacientes viviendo con MM y sus familias

Un estudio realizado con 128 personas (64% pacientes y 35% cuidadores) entre agosto y septiembre de 2018 mostró las implicaciones del MM para el individuo y su grupo familiar (27). En él se puntúa el inmenso impacto en la vida de los pacientes y sus carreras tanto en el día a día como en su proyección a futuro, atribuido a la disminución en la esperanza de vida y ante la actual carencia de una cura. Muchos pacientes experimentan fatiga, ansiedad y dolor cotidianamente, y muchos de ellos desarrollan depresión como consecuencia de la enfermedad (27).

En algunos pacientes se describe un alto nivel de estrés, disminución de la autoestima y sentimientos de pérdida de control y de pérdida de la identidad personal lo que termina impactando profundamente las relaciones. Entre los retos que tiene una persona viviendo con MM están miedo e incerteza; cuestiones de salud mental; cambios de personalidad; pérdida de habilidades físicas, independencia e ingresos económicos; enfrentamiento de tratamientos médicos difíciles y sus efectos adversos; así como falta de preparación y soporte emocional para asumir la enfermedad (27).

En la mayoría de los casos entrevistados, los pacientes tuvieron un diagnóstico relativamente rápido (tres meses aproximadamente), otros describieron largos periodos de espera para el diagnóstico en que eran tratados por gripa o anemia, con grandes dolores y antibióticos para las infecciones recurrentes hasta que fueron diagnosticados con MM (27).

Una vez realizado el diagnóstico, otras de las experiencias difíciles para pacientes y cuidadores es el trasplante de células madre. Náuseas, fatiga, letargo, diarrea, aislamiento por el riesgo de infección y el compromiso del sistema inmune fueron los aspectos relatados como desafiantes con relación a este tratamiento (27).

Los pacientes también refirieron una necesidad por información comprensible sobre los métodos diagnósticos y tratamientos, más orientación sobre lo que esperar y el progreso de la enfermedad, así como una guía con información de los servicios disponibles. Algunos pacientes recurren a terapias alternativas para el manejo de los síntomas, mejora de la salud mental o reducción del dolor, entre ellos hay quienes sienten que están haciendo lo posible por encontrar beneficios, otros refieren estar cansados y necesitar soporte u orientación (27).

Los pacientes destacaron la necesidad de financiamiento para nuevos tratamientos, seminarios con expertos y mejor investigación en las diferentes fases del mieloma, así como la oportunidad de poder compartir sus experiencias con otros pacientes con la enfermedad (27).

2.3 Diagnóstico

Los síntomas del MM son heterogéneos y poco específicos por lo cual el diagnóstico temprano es retardador (28). Los signos y síntomas más frecuentes son dolor óseo, lesiones líticas, anemia, fatiga, infecciones, pérdida de peso, hipercalcemia y disfunción renal (7). El dolor óseo es el síntoma más frecuente y generalmente se presenta en más de un sitio anatómico, siendo la columna lumbar el más comúnmente afectado (29).

Con frecuencia el diagnóstico es sugerido ante el hallazgo radiográfico de lesiones líticas. Cuando está presente, la anemia suele ser normocítica y normocrómica. Síntomas como somnolencia, confusión, estreñimiento, náusea y sed pueden ser causados por la hipercalcemia (28).

Algunos de los síntomas pueden ser equivocadamente atribuidos a otros diagnósticos diferenciales. Entre éstos se pueden considerar el dolor lumbar, anemia, falla renal, dolor o lesiones óseas, que se pueden atribuir a condiciones como cáncer metastásico de hueso (28).

Ante la sospecha de MM se requiere un examen físico y neurológico completo, con énfasis en las áreas de dolor para detectar fracturas óseas, compresiones de la médula espinal y posibles plasmocitomas. Se deben descartar amiloidosis y síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y

cambios en la piel), así como realizar un análisis cuidadoso de la historia médica en busca de infecciones atípicas recurrentes (28).

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

Para realizar el diagnóstico de GMSI se deben tener en cuenta los siguientes criterios (7):

- 1) Proteína M sérica < 30 g/L
- 2) Proteína M urinaria < 500 mg/24h
- 3) Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10%
- 4) Ausencia de signos de CRAB

Identificar el tipo de GMSI (inmunoglobulina M, no inmunoglobulina M o cadena ligera libre) es parte de la estratificación del riesgo y puede orientar la consejería al paciente y el tratamiento (30).

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de GMSI es de exclusión, por lo que es crítico descartar otras condiciones. Una vez realizado el diagnóstico, se debe estratificar el riesgo de progresión para orientar el seguimiento (7). Los estudios complementarios luego de identificar una gammapatía monoclonal suelen incluir pruebas sanguíneas en busca de criterios para hipercalcemia, anemia y falla renal. Se suelen requerir estudios imagenológicos como resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) de baja dosis en cuerpo entero, para detectar lesiones óseas (28).

El examen de médula ósea debe ser considerado en pacientes de riesgo intermedio-alto, cuando los resultados pueden tener un impacto en el diagnóstico o el tratamiento. Se pueden requerir pruebas adicionales en pacientes específicos para descartar otras enfermedades o desórdenes de las células plasmáticas (7).

El objetivo del seguimiento de los pacientes con GMSI es detectar transformaciones tempranas para iniciar tratamiento oportuno, minimizar complicaciones mayores y aumentar la supervivencia (31). Las pruebas de base deben ser repetidas a los 6 meses y si los resultados permanecen estables se pueden repetir de forma anual, o de forma más frecuente en pacientes de riesgo intermedio o alto, particularmente cuando hay evidencia de progresión (32).

Mieloma múltiple latente (MML)

Dado que el MML es una condición sin síntomas, el diagnóstico se suele realizar por el hallazgo incidental de niveles elevados de proteína M (33).

Aunque no es una condición frecuente, se estima que aproximadamente el 19% de los pacientes con MM tuvieron previamente MML (34). Debido a que el riesgo de progresión a MM es mayor en comparación con GMSI, los pacientes con MML

suelen iniciar síntomas en menos tiempo (50% de los nuevos diagnosticados progresará en los siguientes 5 años (35).

Los estudios complementarios para el diagnóstico de MML deben incluir conteo de células sanguíneas (CCS), conteo diferencial de la línea blanca, frotis de sangre periférica, calcio sérico, albúmina, depuración de creatinina o creatinina sérica, proteína sérica total, electroforesis de proteína en suero (EFPs), electroforesis de inmunofijación en suero (IFE), proteína total en orina de 24 horas con electroforesis (EFP), medición cuantitativa de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) y examen de médula ósea con FISH para detección de citogenética de alto riesgo (28). Se deberían realizar también pruebas de función renal y hepática, así como posibles pruebas adicionales en dependencia de la estratificación del riesgo y la presentación clínica. Al igual que en el estudio de GMSI, el paciente con MML requiere imágenes diagnósticas para descartar lesiones osteolíticas (28).

Los pacientes con diagnóstico de MML deben ser estratificados de acuerdo a su riesgo de progresión para lo cual se pueden usar diferentes modelos pronósticos como el de la Clínica Mayo, el cual usa la cantidad de proteína M sérica y la extensión de afectación en médula ósea (36), el propuesto por el Grupo Español de Mieloma (37), o el que incorpora los criterios del IMWG (38). La estratificación puede ser refinada incorporando factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que sean clasificados de alto riesgo deben recibir un seguimiento frecuente y ser reevaluados a los 2 – 3 meses del diagnóstico inicial. Si los resultados son estables, el estudio se debe repetir cada 4 – 6 meses por 5 años, y posteriormente cada 6 meses (8). Los pacientes de bajo riesgos deben ser evaluados cada 3 – 4 meses durante el primer año, y luego cada 6 meses hasta la muerte o la progresión (8). Los pacientes con MML no requieren repetición de imágenes, a menos que los hallazgos de estudios de apoyo o la clínica lo indiquen (39).

Mieloma múltiple

El estudio para el diagnóstico de MM debe incluir conteo de células sanguíneas para descartar anemia, trombocitopenia o leucopenia. Cuando se encuentra anemia, el recuento de reticulocitos suele ser bajo y no debe tener una causa alternativa. El frotis de sangre periférica suele mostrar apilamientos de glóbulos rojos conocidos como pila de monedas, debido a los niveles elevados de proteína sérica o células plasmáticas circulantes (28).

El análisis sérico debe incluir niveles cuantitativos de inmunoglobulina (IgG, IgA e IgM), EFPs, IFE, así como un ensayo de cadenas ligeras libres en suero (sFLC) con relación kappa (κ) a lambda (λ) para obtener información específica sobre el tipo y la cantidad de proteína M presente (28).

El uroanálisis inicial debe incluir proteína en orina de 24 horas con EFP. El hallazgo de mayor importancia es la presencia de albuminuria que puede indicar enfermedad glomerular. El panel metabólico inicial debe evaluar factores de coagulación, función

renal y hepática, niveles de calcio sérico, proteína sérica total, albúmina, β 2 microglobulina, lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa sanguínea (28), así como evaluación de la proteína M (40).

Un aspecto de relevancia es el estudio de médula ósea, iniciando con su aspiración y biopsia, que son requeridas para la cuantificación de células plasmáticas. La clonalidad se determina mediante hibridación in situ (ISH) o, con menor precisión, con inmunocitoquímica. Otra herramienta útil es la citometría de flujo, que puede aportar información respecto a perfiles inmunes aberrantes de células plasmáticas (28). Aunque las aberraciones cromosómicas no son parte de los criterios diagnósticos para MM, su evaluación mediante técnicas como hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), se requiere en los pacientes recién diagnosticados porque aporta información para el pronóstico en términos de duración de la remisión y supervivencia global (41).

Es importante realizar una estratificación del riesgo citogenético, con base en las aberraciones identificadas, que pueden ser clasificadas como primarias, cuando contribuyen a la inmortalización de las células plasmáticas, o secundarias, cuando incrementan el riesgo de progresión (42).

La clasificación molecular del MM se hace con base en las siguientes aberraciones citogenéticas primarias (28):

- Trisomías
- Translocaciones de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) y oncogenes desregulados en el cromosoma asociado:
 - t(4;14); *FGFR3* y *MMSET*
 - t(6;14); *CCND3*
 - t(11;14); *CCND1*
 - t(14;16); *MAF*
 - t(14;20); *MAFB*
 - Translocaciones de IgH con parejas cromosómicas poco comunes
- Trisomías más cualquier translocación de IgH

Las aberraciones citogenéticas más comunes son (28):

- Supresión (del) de 13q o monosomía del cromosoma 13 (monosomía 13)
- Del 17p o monosomía 17
- Del 1p
- Duplicación o amplificación de 1q

Se han utilizado diferentes sistemas de clasificación del riesgo como el propuesto por el IMWG (43) que define alto riesgo como la presencia de alguno de los siguientes hallazgos determinados por FISH: del17p, t(4;14), o t(14;16). La clasificación propuesta por la Clínica de Mayo adiciona hipodiploidía y t(14;20) (44).

Los estudios de imagenología incluyen la radiografía convencional para la detección de lesiones óseas debido a disponibilidad, bajo costo y posibilidad de ser aplicada

a casi todo el sistema esquelético (28), no obstante, tiene baja sensibilidad, y las lesiones líticas son solo visibles cuando afectan más del 30% de la corteza ósea (45), por lo que actualmente se prefieren otras técnicas si están disponibles. En los últimos años ha aumentado el uso de RM, TC de cuerpo completo y la 2-(flúor 18) fluoro-2-desoxi-D-glucosa, tomografía de emisión de positrones (18F-FDG-PET/CT, por su sigla en inglés) para la evaluación de lesiones líticas y para detectar infiltración temprana de la médula ósea (28).

Comparada con otras técnicas, la RM tiene alta sensibilidad para la detección de infiltración medular, y puede detectar compromiso óseo antes de que se presente destrucción tisular, sin exponer al paciente a radiación ionizante. La RM es el estándar para el estudio del esqueleto axial en la evaluación del dolor lumbar y para diferenciar fracturas vertebrales de origen maligno (45).

A continuación se describe los criterios diagnósticos del MM.

Tabla 2-2. Diagnóstico del Mieloma Múltiple

Diagnóstico del Mieloma Múltiple
De acuerdo con los criterios definidos por el IMWG (7), el diagnóstico de MM se configura con el hallazgo de células plasmáticas clonales de la médula ósea $\geq 10\%$, o plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:
Evidencia de daño en órganos diana que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente: <ul style="list-style-type: none">• Hipercalcemia calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) superior al límite superior de la normalidad o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL).• Insuficiencia renal: depuración de creatinina < 40 mL por minuto o creatinina sérica > 177 μmol/L (> 2 mg/dL).• Anemia: valor de hemoglobina > 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad, o un valor de hemoglobina < 100 g/L.• Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, TC o PET-TC.
Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad: <ul style="list-style-type: none">• Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal $\geq 60\%$• Relación de cadenas ligeras libres involucrada/no involucrada ≥ 100.• Más de 1 lesión focal en estudios de RM (7).

Fuente: elaboración propia a partir de Rajkumar, 2014 (7)

2.4 Estadificación y clasificación pronóstica

La estadificación del MM se puede hacer con base en el Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS, por sus siglas en inglés) publicado por el IMWG (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), en el que se incorporan factores pronósticos relevantes como la β_2 microglobulina sérica (S β 2M), la albúmina sérica, el recuento de plaquetas, la creatinina sérica y la edad, los cuales surgieron como poderosos predictores de supervivencia; posteriormente se analizó el riesgo genético evaluado FISH, y nivel de LDH (3,46). Otro sistema disponible es

el sistema de clasificación por etapas de Durie-Salmon (47) (ver en **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**):

Tabla 2-3. Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS)

Estadío	Criterios
I	Sβ2M < 3,5 mg/l Albúmina sérica ≥ 3,5 g/dl Anomalías cromosómicas (AC) de riesgo estándar por iFISH LDH normal
II	No R-ISS estadío I o II
III	Sβ2M ≥ 5,5 mg/L y AC de alto riesgo por FISH o LDH alta

Abreviaturas: Sβ2M: β-2microglobulina sérica; iFISH: Hibridación fluorescente in situ en interfase; LDH: Lactato deshidrogenasa

Fuente: Palumbo, 2015,(46)

Tabla 2-4. Sistema de clasificación por etapas de Durie-Salmon

Estadio	Criterios
I	Baja masa tumoral (600 billones/m ²): <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina >10g/dL. • Calcio ≤10.5mg/dL. • Ausencia de lesiones líticas en serie ósea, o plasmocitoma óseo solitario. • Nivel bajo de proteína M; IgG <5gr/dL; IgA <3g/dL. • Componente M de cadenas livianas en orina en electroforesis <4g/24 horas.
II	Carga tumoral intermedia (600-1200 billones/m ²)
III	Alta carga tumoral (>1200 billones/m ²): <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina <8.5/dL. • Calcio >12mg/dL. • Lesiones líticas en más de 3 localizaciones. • Nivel alto de proteína M; IgG >7gr/dL; IgA >5g/dL. • Componente M de cadenas livianas en orina en electroforesis >12g/24 horas.

Elaboración propia a partir de Wang, 2020, (47)

2.5 Factores de riesgo y pronóstico

2.5.1 Factores de riesgo

Existe un aumento del riesgo de dos a cuatro veces de desarrollar MM en familiares con diagnóstico establecido, lo cual respalda la predisposición genética por variantes genéticas heredadas (48). La información proporcionada por los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, Genome-wide association study por sus siglas en inglés) ha permitido identificar 23 locis de riesgo independiente para MM (48).

Los factores de riesgo para MM son obesidad, inflamación crónica y exposición a pesticidas, solventes orgánicos o radiación. Consumir comida de mar contaminada con metales pesados también se ha comportado como un factor de riesgo ambiental importante. Por otro lado, otras antecedentes de importancia como trastornos del sistema inmune e infecciones se han identificado como factores desencadenantes (49).

La enfermedad puede ser asintomática por varios años y parte de la adquisición de hiperdiploidía o la traslocación que involucra los genes en locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, las cuales ocurren durante el desarrollo fisiológico de las células B. Estos eventos se presentan en un periodo inicial asintomático conocido como GMSI. Las mutaciones somáticas en vías oncogénicas y supresoras de tumores, así como las alteraciones epigenéticas promueven la transformación de las condiciones precursoras a MM (50).

En general, el 5-7% de los pacientes con GMSI y el 50% de MML desarrollarán la fase sintomática de MM en los siguientes 5 años del diagnóstico (49). En otras palabras, la progresión de MML a la enfermedad activa es de alrededor el 10% por año en los primeros 5 años y 3% por año en los siguientes 5 años (50).

Una vez ocurre el crecimiento no controlado de las células plasmáticas, inician fenómenos como la destrucción ósea esquelética, insuficiencia de la médula ósea, el incremento del volumen plasmático y viscosidad, supresión de la producción normal de inmunoglobulinas e insuficiencia renal. En esta fase sintomática, el daño de la estructura ósea es la causa importante de morbilidad en MM, donde la manifestación clínica más frecuente es el dolor óseo, como consecuencia de un desbalance en los procesos de actividad osteoblástica y osteoclástica. Consecuentemente, pueden ocurrir periodos de remisión y recaídas (49). En la mayoría de los pacientes hay recaídas, sin embargo, el objetivo del tratamiento es inducir y mantener una remisión profunda y prolongada. Cada recaída disminuye la duración de respuesta al tratamiento, por lo tanto, el periodo o meseta de remisión se acorta (49,51).

2.5.2 Pronóstico

El pronóstico de estos pacientes está relacionado con la calidad de vida y con la supervivencia libre de progresión (SLP), dependerá de sus patologías de base, de otras características clínicas, de la fase de la enfermedad y de los esquemas de

tratamiento. La mediana de supervivencia global (SG) es poco alentadora, en ensayos clínicos se estima que la mediana de la supervivencia global en MM es de aproximadamente 6 años, y en pacientes mayores de 75 años, la mediana reduce a 5 años (51,52).

Aunque la enfermedad continúa siendo incurable, los avances en tecnologías sanitarias con la incorporación de nuevos agentes terapéuticos han llevado a una mejoría importante del pronóstico en los pacientes con MM en los últimos 15 años (53). Tanto el uso de agentes novedosos, como el trasplante de células madre autólogas, en pacientes jóvenes han mejorado el pronóstico de esta población. La mediana de SG en pacientes no elegibles para trasplante es de hasta 4-5 años, mientras que aquellos elegibles para trasplante es de alrededor de 10 años (49).

2.5.3 Fragilidad

La fragilidad no tiene una medida estándar de oro, sin embargo, hay dos modelos de fragilidad de uso común. El fenotipo de fragilidad o enfoque de “fragilidad física”, que la considera como un síndrome, mientras que el enfoque FI considera la fragilidad como un espectro del envejecimiento (54,55). El fenotipo de fragilidad en sí mismo puede detectar pacientes de alto riesgo, sin embargo, es difícil determinar la relación causal entre los dominios de riesgo. Se sabe que el FI predice la muerte mejor que el fenotipo de fragilidad (56). Sin embargo, el FI contiene la discapacidad como un ítem, por lo tanto, es posible que no discrimine la incidencia de discapacidad o deterioro funcional futuro o coexistente. Además, al construir un IF, el dominio compuesto por ítems auto informados no necesariamente tiene un poder predictivo inferior a una medida basada en el rendimiento físico. El fenotipo de fragilidad es más factible para la detección, mientras que el FI parece ser más adecuado para la gestión y el seguimiento (57).

Una distinción válida y necesaria es entre fragilidad y sarcopenia. El Grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas mayores (EWGSOP por sus siglas en inglés) desarrolló una definición clínica práctica y criterios de diagnóstico de consenso para la sarcopenia relacionada con la edad (58); proponiendo como definición que la sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de la masa y la fuerza del músculo esquelético con riesgo de resultados adversos como discapacidad física, mala calidad de vida y muerte (59,60). Aunque este concepto incorpora elementos de la fragilidad física o fenotipo de fragilidad, el alcance de esta definición incluye la presencia de baja masa muscular y baja función muscular (rendimiento o fuerza) en el diagnóstico de la sarcopenia, dejando por fuera otras características y factores de riesgo por lo que se distingue del concepto de fragilidad.

2.5.4 Fragilidad en mieloma múltiple

En el tratamiento integral de los pacientes oncológicos, las patologías relacionadas con la edad cobran importancia relevante. El proceso biológico del envejecimiento, incluida la inmunosenescencia en pacientes con cáncer y MM, conduce a la sarcopenia (61), reduce la fuerza, la potencia y la velocidad de la marcha y provoca

un menor gasto de energía, desnutrición crónica y disminución de la actividad física. La presencia e interrelación de estas condiciones, algunas de las cuales hacen parte de la conceptualización de fragilidad fenotípica, provocan un bucle de retroalimentación negativa, lo que intensifica estos procesos y por lo tanto, el empeoramiento clínico que termina en fragilidad severa. Las comorbilidades específicas del MM, como la fatiga o las lesiones osteolíticas, pueden agravar la situación (62,63).

De esta manera, la edad avanzada, la fragilidad y las comorbilidades son factores de riesgo importantes que deben ser observados en la práctica médica cuando se tratan pacientes ancianos con MM, un grupo poblacional que está creciendo (64,65).

Para evaluar el estado de salud de una forma más objetiva, más allá del solo uso de la edad cronológica, las evaluaciones geriátricas pueden ser de gran ayuda. Las escalas de fragilidad pueden ayudar a identificar factores de riesgo para definir grupos pronósticos, evitar eventos adversos, ajustar tratamientos y planes de intervención y mantener a los pacientes con una buena calidad de vida (65,66).

Aproximadamente, un tercio de los pacientes con mieloma son frágiles en el momento del diagnóstico. Varias escalas de fragilidad han sido propuestas para estratificar el estado físico de los pacientes y está pendiente la definición de un puntaje de fragilidad estandarizado (66). El índice de fragilidad inicial del IMWG (67) fue simplificado por Facon (68) utilizando solo la edad, el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (EGOC) y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) (69), ambos evaluados en forma retrospectiva. Otros sistemas de clasificación han sido propuestos como el Índice Revisado de Comorbilidad del Mieloma (R-MCI) (66,70), la puntuación de riesgo de Mayo (71) y el perfil de riesgo de la Alianza de Investigación del Mieloma del Reino Unido (72).

Por otra parte, las evaluaciones geriátricas han demostrado ser herramientas confiables para medir el estado físico y psicológico de los pacientes (66,71,73). De hecho, se han examinado evaluaciones geriátricas específicas del mieloma para dividir objetivamente a los pacientes en aptos, intermedios y frágiles. Idealmente, estas evaluaciones se basan en factores de riesgo evaluados y validados repetidamente, determinados de forma multivariable y ponderados (66,71,73,74). Esto ha llevado al desarrollo del índice de fragilidad R-MCI del IMWG.

El R-MCI se evaluó en una gran cohorte de más de 1.500 pacientes con MM e incorpora cinco factores de riesgo, determinados a través del modelo multivariable de cociente de riesgo proporcional de Cox de 12 comorbilidades evaluadas meticulosamente. Los cinco factores de riesgo de R-MCI más relevantes fueron una función renal alterada [medida a través de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG)], función pulmonar, Karnofsky Performance Status Scale (KPS), edad avanzada y fragilidad (según Fried) (75,76), con citogenética, si está disponible, pudiendo incluirse en el mismo (66,73,77). Se puede obtener un máximo de nueve puntos R-MCI, que generan grupos de riesgo de ajuste (0-3 puntos), ajuste intermedio (4-6 puntos) y pacientes frágiles (7-9 puntos) con curvas de Kaplan-Meier

claramente separadas tanto para SLP como para SG. La comparación lado a lado de pacientes con MM evaluados prospectivamente a través del R-MCI y el índice de fragilidad del IMWG demostró que los pacientes aptos frente a los frágiles se distinguían mejor con el R-MCI (71,73,78).

Dado que la fragilidad es un factor de riesgo conocido en pacientes mayores con cáncer, cada vez hay más estudios que evalúan la efectividad de las evaluaciones geriátricas para definir grupos de riesgo, la viabilidad de los ajustes de dosis, el efecto sobre los eventos adversos y si un programa de tratamiento definido es igualmente superior en cohortes aptas y frágiles (79); la mayoría implica ajustes de dosis en pacientes frágiles y con una aptitud intermedia, intervenciones de apoyo o análisis realizado retrospectivamente (66,78).

La integración de puntajes de fragilidad y evaluaciones geriátricas para respaldar las decisiones de tratamiento individuales y los ajustes de dosis puede permitir mejorar el resultado clínico y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Hasta la fecha, los marcadores objetivos de fragilidad y senescencia aún no se han definido exactamente o de forma estandarizada. La reevaluación del estado de los pacientes durante el curso del tratamiento parece importante para determinar si la calidad de vida de los pacientes mejora, permanece igual o se deteriora, y por lo tanto, si el paciente puede necesitar ajustes en la terapia (80).

Teniendo en cuenta la heterogeneidad identificada en la literatura en relación a los índices, escalas o sistemas de determinación y clasificación de la fragilidad y en específico de la fragilidad en pacientes con MM, para efectos del presente posicionamiento terapéutico, se aceptarán las definiciones propuesta por Fried y colaboradores así como la propuesta por Rockwood K y colaboradores, aceptando además la evaluación de la fragilidad mediante las escalas propuestas por estos autores, la realizada mediante el R-MCI y el índice de fragilidad del IMWG, lo anterior con fines de llevar a cabo la evaluación de la evidencia de efectividad y seguridad del tratamiento en pacientes frágiles y no frágiles que se propone en el presente posicionamiento terapéutico.

2.6 Tratamiento

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del MM está centrado en controlar la progresión de la enfermedad, evitar complicaciones graves y manejar los efectos adversos de la terapia. Las estrategias de tratamiento en las diferentes fases (inducción, consolidación, mantenimiento y recaídas) se basan mayoritariamente en esquemas combinados de dos medicamentos (dupletas), tres (tripletas) o más fármacos. Estos esquemas combinados son ajustados a las características clínicas del paciente y a la respuesta al tratamiento.

2.6.1 Terapia de primera línea

2.6.1.1 MM latente (MML)

Los pacientes con MML de riesgo estándar o intermedio¹ no necesitan tratamiento inmediato. El tratamiento del MM debe iniciarse de acuerdo con las recomendaciones del IMWG, es decir, basados en la identificación de biomarcadores (7). Con respecto al MML de alto riesgo, que se define recientemente por la regla "20-20-20" (39), dos estudios aleatorizados de fase III han demostrado que la lenalidomida juega un papel importante en la prolongación de la SLP. En el primer estudio, 119 pacientes con MML de alto riesgo fueron asignados al azar para recibir tratamiento con la combinación de lenalidomida más dexametasona (Rd) durante 9 ciclos seguidos de mantenimiento con lenalidomida u observación. En una mediana de seguimiento de 75 meses, Rd mejoró tanto la SLP (mediana de SLP no alcanzada versus 23 meses; $P < 0.0001$) así como la SG en comparación con la observación (HR: 0.43; $P: 0.024$) (81,82). En el segundo estudio (52), se asignó aleatoriamente a 182 pacientes con MML de riesgo intermedio o alto para recibir monoterapia con lenalidomida u observación. En una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLP fue más larga con lenalidomida (HR: 0.28; $P: 0.002$); este resultado fue impulsado principalmente por el grupo MML de alto riesgo (52).

2.6.1.2 Pacientes recién diagnosticados con MM que son elegibles para terapia de dosis alta y trasplante autólogo

Para pacientes con MM recién diagnosticado (MMRD) en buen estado físico, menores de 70 años, sin comorbilidades, el tratamiento recomendado es la inducción seguida de terapia de dosis alta (TDA) con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)² y mantenimiento con lenalidomida (83–85).

La finalidad de la terapia de inducción es reducir la carga de la enfermedad antes del trasplante. Una vez que la carga de la enfermedad se ha reducido, el objetivo

¹ La estratificación del riesgo en MM surge como una herramienta para ajustar el tratamiento a las características y factores pronósticos de los pacientes. La estratificación permite definir la terapia con menor toxicidad y optimizar el resultado del tratamiento.

Los marcadores para la estratificación del riesgo del MM incluyen: albúmina sérica, microglobulina beta-2 para la estadificación ISS y FISH, t(4;14), delección 17p13 y ganancia 1q21. Estos marcadores se pueden aplicar a más del 90% de los pacientes con MM.

La estratificación del riesgo puede ser:

Alto riesgo: parámetros ISS II/III y t(4;14) o delección 17p13 (sobrevida global media de 2 años).

Riesgo estándar: otros parámetros (sobrevida global media de 7 años).

Bajo riesgo: parámetros ISS I/II y ausencia de t(4;14), delección 17p13 y +1q21 y edad <55 años (SG media de 10 años) (150).

² El trasplante de células madre es la terapia no farmacológica más empleada para el tratamiento del MM. Consiste en la sustracción y tratamiento de las células madre de la médula ósea para posteriormente devolverlas al torrente sanguíneo, recibiendo células madre sanas productoras de sangre. El TCM puede ser autólogo (autotrasplante) o alogénico (con un donante). En el trasplante autólogo las propias células madre se extraen de su médula ósea o sangre periférica antes del trasplante.

es mantener una respuesta durante tanto tiempo como sea posible con un TAMO (86).

Dos ensayos de fase III recientes que compararon el uso o no del TAMO inicial, después de la inducción basada en un triplete de agentes, mostraron que la SLP mejoró en el grupo de TAMO inicial (83–85).

El primer estudio fue realizado por el French Myeloma Study Group e incluyó a 700 pacientes que fueron aleatorizados para recibir terapia de inducción con 3 ciclos de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) y luego terapia de consolidación con 5 ciclos adicionales de VRd o melfalán en dosis altas más TAMO seguido de 2 ciclos adicionales de VRd. Los pacientes de ambos grupos recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida durante 1 año. Después de una mediana de seguimiento de 44 meses en el grupo de VRd solo y de 43 meses en el grupo de TAMO, la SLP fue más larga en el grupo de TAMO (50 frente a 36 meses; $P < 0.001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes, incluido el R-ISS avanzado y la citogenética de alto riesgo. La SG a los 4 años no fue diferente entre los grupos TAMO y no TAMO (84).

El segundo estudio fue realizado por la Red Europea de Mieloma (REM) e incluyó a 1.503 pacientes que recibieron una terapia de inducción con 3-4 ciclos de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD) seguida de la primera aleatorización entre bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) versus TAMO. Se llevó a cabo una segunda aleatorización a terapia de consolidación (2 ciclos de VRd) versus ninguna consolidación después de la terapia de intensificación, seguida de mantenimiento con lenalidomida hasta progresión o toxicidad en ambos brazos. Con una mediana de seguimiento desde la primera aleatorización de 60.3 meses, la SLP mejoró con TAMO en comparación con VMP (56.7 frente a 41.9 meses; $P = 0.0001$) (85).

2.6.1.2.1 Régimen de inducción

Una combinación de 3 fármacos, que incluye al menos bortezomib y dexametasona, ha sido el estándar de atención (86,87). La inducción con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) mostró mejores tasas de respuesta que la VCD a expensas de una mayor tasa de neuropatía periférica (88). El VCD y el bortezomib, doxorubicina, dexametasona (PAd) fueron igualmente efectivos en términos de respuesta, pero el VCD fue menos tóxico (89). En estudios de un solo brazo, VRd produjo tasas altas de negatividad de muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta completa (RC) y enfermedad mínima residual (EMR), así como una SLP prolongada (84,90–93).

La introducción de anticuerpos monoclonales (mAb) en el entorno de primera línea ha cambiado el panorama del tratamiento en MM. En el ensayo de fase III CASSIOPEIA, se compararon 4 ciclos de inducción con VTD ($n = 542$) con 4 ciclos de VTD más daratumumab (Dara); los pacientes luego recibieron un solo TAMO

seguido de consolidación y mantenimiento (94). La SLP a los 18 meses mostró la superioridad de DaraVTD sobre VTD (93 % versus 85 %, $P < 0.0001$) (95).

En el estudio aleatorizado de fase II GRIFFIN, 207 pacientes fueron asignados al azar para recibir inducción con VRd \pm Dara (4 ciclos), TAMO, consolidación con VRd \pm Dara (2 ciclos) y mantenimiento con lenalidomida \pm Dara (26 ciclos). Las tasas de SLP a 24 meses fueron del 95.8 % para DaraVRd y del 89,8 % para VRd (91). Con base con los datos anteriores, es probable que VRd se pueda ofrecer como el mejor perfil de riesgo-beneficio entre las combinaciones triples.

2.6.1.2.2 Régimen de acondicionamiento antes del TAMO

Melfalán a dosis altas (MDA) (200 mg/m²) sigue siendo el régimen de acondicionamiento estándar antes de TAMO para pacientes con MMRD. La adición de busulfán al melfalán no ha mostrado beneficio en la SG comparado con MDA (96,97). La adición de bortezomib a MDA no mejoró la eficacia del régimen de acondicionamiento y tuvo una mayor toxicidad (98).

2.6.1.2.3 Terapia de movilización

En días previos al trasplante de células madre hematopoyéticas, se utilizan agentes movilizadores para aumentar las concentraciones circulantes de células madre hematopoyéticas. El filgrastim, con o sin plerixafor, es un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que logra una movilización importante de células madre para obtener adecuados niveles en los periodos de extracción programados (1). Debido a que estos agentes hacen parte del manejo en pacientes con indicación de TAMO, y sus efectos se evalúan mediante la concentración de células madre hematopoyéticas circulantes, no se considera como una terapia propia en el manejo de MM (99,100).

2.6.1.2.4 Terapia de consolidación

El estudio EMN02/HO95 mostró que, con una mediana de seguimiento de 42 meses, la terapia de consolidación con 2 ciclos de VRd mejoró la SLP en comparación con ninguna consolidación (58.9 frente a 45.5 meses; $P = 0.014$) (85). El uso de un segundo TAMO planificado como consolidación también se probó en ensayos clínicos. En el estudio EMN02/HO95, en centros con una política de TAMO doble, los pacientes fueron asignados para recibir VMP, TAMO único (TAMO-1) o 2 TAMO planificados (administrados con 2 a 3 meses de diferencia; TAMO-2) para comparar prospectivamente TAMO-1 con TAMO -2. Los pacientes que recibieron TAMO-2 tuvieron una SLP prolongada en comparación con los que recibieron TAMO -1, la probabilidad de SLP a 3 años fue del 53.5% para el grupo TAMO -2 frente al 44,9% para el grupo TAMO-1 ($P = 0.036$), lo que representó un 26 % de riesgo reducido de progresión o muerte en el grupo TAMO-2. Es importante destacar que TAMO-2 mejoró significativamente el resultado de los pacientes con citogenética de alto riesgo (SLP 46 y 26.7 meses para TAMO -2 y TAMO -1, respectivamente; HR = 0.59; $P = 0.062$) (83).

En el mismo estudio, la SG desde la primera aleatorización se prolongó significativamente con TAMO-2 en comparación con TAMO-1 (tasa a 3 años de 89 % versus 82 %; HR = 0.52; P = 0.011); este beneficio también se informó en pacientes con R-ISS II , III (HR = 0.48; P = 0.013) y con citogenética de alto riesgo (HR = 0.52; P = 0.042) (83).

El estudio de fase III StaMINA asignó al azar a 758 pacientes que recibieron terapia de inducción durante un máximo de 12 ciclos, seguido de 1 TAMO versus TAMO en tándem (doble trasplante) versus TAMO -1 seguido de 4 ciclos posteriores de VRd; todos los grupos de tratamiento recibieron mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad (101). La SLP a los 6 años en pacientes de alto riesgo fue del 43.6 % y del 26 % para el TAMO en tándem y el TAMO-1, respectivamente (P = 0.030) (102).

Finalmente, un estudio que comparó TAMO en tándem con TAMO -1 seguido de TCM alogénico (alo-TCM) informó recientemente los resultados con mediana de seguimiento de 10 años. Tanto en los pacientes de riesgo estándar (n = 625) como en los de alto riesgo (n = 85), no hubo diferencia en la SLP o la SG (103).

2.6.1.2.5 Terapia de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida después del TAMO ofrece beneficios en la SLP y la SG en comparación con el placebo, según se informó en 2 grandes ensayos aleatorizados (104,105). Un metaanálisis que incluyó a más de 1.200 pacientes, con una mediana de seguimiento de 79.5 meses, mostró que el mantenimiento con lenalidomida ofrece más de 2 años de beneficio en la SLP (52,8 frente a 23.5 meses) y 2.5 años de beneficio en la SG en comparación con el placebo (105). Sin embargo, el ensayo myeloma-XI del Medical Research Council (MRC), en el que 1.137 pacientes fueron asignados a mantenimiento con lenalidomida y 834 pacientes a observación, mostró que, en pacientes de alto riesgo, la SG a 3 años fue del 75 % en el grupo de lenalidomida en comparación con el 64 % en el grupo de observación, y en pacientes de ultra alto riesgo fue del 63 % frente al 43.5 %, respectivamente (106).

El mantenimiento con bortezomib mostró un beneficio en la SLP en comparación con el mantenimiento con talidomida en un estudio aleatorizado, pero el tratamiento de inducción no fue el mismo entre los 2 grupos de tratamiento (107). Un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo (TOURMALINE-MM3) comparó el inhibidor de proteasoma (IP) oral ixazomib con placebo en 656 pacientes que recibieron terapia de inducción más MDA, TAMO. Hubo una reducción del 28 % en el riesgo de progresión o muerte con ixazomib (SLP 26.5 frente a 21.3 meses, respectivamente; P = 0.0023). En la población de alto riesgo, ixazomib también ofreció una ventaja de SLP similar a la del placebo (HR = 0.62, intervalo de confianza del 95 % = 0.38-1.02) (108).

2.6.1.3 Pacientes de edad avanzada o pacientes con MMRD no elegibles para recibir terapia de dosis altas y trasplante autólogo

En este grupo de pacientes se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones, además de las expuestas en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.:**

- Discontinuar el tratamiento afecta en forma negativa los resultados.
- En los pacientes frágiles y > de 75 años frecuentemente se discontinúa la terapia y se disminuye la intensidad de dosis.
- Los eventos adversos (EA) son la principal causa de discontinuación. Por esta razón es fundamental evaluar comorbilidades, fragilidad y discapacidad para proponer una terapia adecuada (109).
- Se recomienda reducir dosis en pacientes (mínimo) con un factor de riesgo: edad > 75 años, comorbilidad, fragilidad o discapacidad (75,110,111).

Tabla 2-5. Factores de riesgo a considerar en pacientes > de 65 años

Factores de Riesgo	Definición
Comorbilidad	Presencia de dos o más patologías asociada
Fragilidad	Debilidad Disminución de peso Baja actividad física Baja resistencia Baja velocidad de la marcha
Discapacidad	Limitaciones para llevar a cabo actividades de la vida diaria o dependencia física o mental

Fuente: adaptado de Fardella 2018, (112)

Antes de 2019, VMP y Rd eran los estándares de atención para pacientes con MMRD que no eran elegibles para un TAMO (113,114). Un ensayo de fase III que comparó VRd con Rd en 525 pacientes con MMRD (43 % eran menores de 65 años) se actualizó recientemente y mostró la superioridad de VRd con respecto a la SLP (SLP 41 versus 29 meses; $P = 0.003$) y la SG (mediana de SG no alcanzada versus 69 meses; $P = 0.0114$) (115). Con base en estos resultados, la agencia europea de medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) aprobó VRd en abril de 2019 para su uso en pacientes con MMRD que no son elegibles para TAMO. La sustitución de bortezomib por carfilzomib (K) en la combinación Rd parece no ofrecer mejores resultados. El ensayo ENDURANCE, que comparó KRd (carfilzomib, lenalidomida, dexametasona) versus VRd en pacientes con MMRD sin una intención inmediata de TAMO, no logró demostrar la superioridad de KRd con respecto a la SLP en la población de estudio ($n = 1.087$) (116).

La incorporación de Dara a VMP y Rd ha creado 2 nuevos estándares de atención. DaraVMP y DaraRd fueron aprobados por la EMA en octubre de 2019, en base a los resultados de 2 grandes estudios de fase III. En el estudio ALCYONE, 706 pacientes con MMRD que no eran elegibles para TAMO fueron aleatorizados para recibir 9 ciclos de VMP solo o con Dara (DaraVMP); luego se administró Dara hasta la progresión de la enfermedad (117). En una mediana de seguimiento de 40 meses,

la SLP fue de 36.4 frente a 19.3 meses para los brazos de DaraVMP y VMP, respectivamente, mientras que la tasa de SG a los 36 meses fue del 78 % y el 68 % para los 2 grupos (HR = 0.60; P = 0.0003) (118).

En el estudio MAIA, 737 pacientes con MMRD que no eran elegibles para TAMO fueron aleatorizados para recibir DaraRd o Rd hasta la progresión de la enfermedad. En una mediana de seguimiento de 28 meses, la SLP estimada a los 30 meses fue del 70.6 % en el grupo DaraRd y del 55.6 % en el grupo Rd (HR = 0.56; P < 0.001) (119).

Aunque el mantenimiento no es estándar para los pacientes que no son elegibles para TAMO, el mantenimiento con ixazomib se probó en un estudio de fase III que incluyó a 706 pacientes que recibieron de 6 a 12 meses de inducción estándar antes de ser aleatorizados para recibir ixazomib o placebo. El mantenimiento con ixazomib ofreció un beneficio de SLP sobre el placebo (17.4 versus 9.4 meses, HR = 0.65, P = 0.00003) (120).

2.6.2 Tratamiento de pacientes recidivantes/refractarios

2.6.2.1.1 Pacientes que han recibido una línea de terapia previa

El TAMO de rescate puede ser una opción para los pacientes que han recibido una inducción de primera línea con una combinación triple basada en bortezomib seguida de un TAMO. Hasta el momento se han publicado dos estudios prospectivos de TAMO de rescate. El primero incluyó una reinducción basada en bortezomib y una aleatorización entre TAMO de rescate o ciclofosfamida, que es subóptima para pacientes con recaída. El TAMO de rescate prolongó significativamente la SLP (19 frente a 11 meses; P < 0.001) y la SG (67 frente a 52 meses; P = 0.0169) (121). El segundo estudio incluyó pacientes con primera a tercera recaída que fueron aleatorizados a un brazo de trasplante (n = 139) que constaba de 3 ciclos de reinducción Rd, TAMO y mantenimiento con lenalidomida (10 mg/dl) o a un brazo de control (n = 138) de Rd continuo. Aunque no hubo diferencia con respecto a la SLP y la SG entre los 2 brazos, casi el 30 % de los pacientes en el brazo de trasplante no recibieron el TAMO asignado principalmente debido a la progresión temprana de la enfermedad (122). Las Asociaciones Estadounidense y Europea para el Trasplante de médula ósea han informado que la MDA y el TAMO deben considerarse tratamientos apropiados para cualquier paciente que recaiga después de la terapia primaria que incluye un TAMO con una duración de remisión inicial de más de 18 meses (123). El uso de la reinducción es un tema de debate ya que no existe un estudio prospectivo sobre este tema. Los estudios retrospectivos sugieren que el uso de la reinducción no ofrece un beneficio de supervivencia en el TAMO de rescate (124).

En pacientes en los que no se considere un TAMO de rescate, la terapia de segunda línea debe incluir un régimen basado en Rd, es decir, KRd, DaraRd, ixazomib/lenalidomida/dexametasona (IRd) o elotuzumab, lenalidomida y Dexametasona (EloRd) para pacientes que recibieron una terapia basada en bortezomib por adelantado sin lenalidomida o Dara (es decir, VCD, VTD, VMP); se

encontró que todas estas combinaciones eran superiores a Rd, en términos de SLP (125–127). KRd y EloRd también han demostrado un beneficio de SG sobre Rd SG 48.3 versus 40.4 meses para KRd versus Rd (HR = 0.79; P = 0.0045) (128), y 48.3 frente a 39.6 meses para EloRd frente a Rd (129), respectivamente. Es probable que DaraRd tenga un beneficio de SG sobre Rd, pero no se han presentado datos maduros, mientras que IRd no tiene un beneficio de SG sobre Rd. Para pacientes en recaída con citogenética de alto riesgo todas las tripletas anteriores han mostrado mejores resultados en comparación con Rd; sin embargo, la combinación de un IP con Rd, es decir, KRd o IRd, junto con DaraRd parece ofrecer el mejor beneficio.

Los pacientes de edad avanzada que recibieron Rd por adelantado sin Dara (130) o los pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida después del TAMO y están progresando (pacientes refractarios a la lenalidomida), según las pautas anteriores, podrían recibir K (carfilzomib) más dexametasona (Kd) o Dara y bortezomib más dexametasona (DaraVd). (Los pacientes tratados con Kd o DaraVd tuvieron una SLP significativamente mejor en comparación con Vd) (131,132). Tres estudios de fase III sugieren que la combinación de pomalidomida con bortezomib y dexametasona (PomVd) y las combinaciones de Dara o isatuximab (Isa) con K y dexametasona (DaraKd o IsaKd) son nuevas opciones para este entorno (131–133). En el primer estudio, PomVd (n = 278) se comparó con Vd (n = 270) en pacientes con MMRR que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento anteriores que incluían lenalidomida. Más del 70% de los pacientes fueron refractarios a la lenalidomida. Después de una mediana de seguimiento de 16 meses, PomVd mejoró la SLP en la población del estudio (11.2 frente a 7.1 meses; HR = 0.61; P < 0.0001), así como en pacientes refractarios a la lenalidomida (9.5 frente a 5.6 meses; P = 0.0008) y en pacientes refractarios a lenalidomida que recibieron solo 1 línea de tratamiento previa (17.8 versus 9.5 meses; P = 0.03) (133).

En el segundo estudio (CANDOR), se comparó DaraKd con Kd en pacientes con MMRR que habían recibido 1 línea de terapia previa. Este estudio mostró que la SLP no se alcanzó para el grupo DaraKd y fue de 15,8 meses para el grupo Kd (HR = 0.63; P = 0.0014). DaraKd resultó en un mejor beneficio de SLP tanto entre los pacientes expuestos a lenalidomida (HR = 0.52) como en los pacientes refractarios a lenalidomida (HR = 0.45) (134).

Finalmente, en el tercer estudio 302 pacientes con MMRR y 1-3 líneas de terapia previas fueron aleatorizados para recibir IsaKd (n = 179) o Kd (n = 123). En una mediana de seguimiento de 20,7 meses, no se alcanzó la SLP para IsaKd mientras que fue de 19.1 meses para Kd (HR = 0.53; P = 0.0007) (135).

La aprobación de los regímenes basados en Dara (DaraVTD, DaraVMP y DaraRd) y de VRd, como terapia de primera línea para pacientes con mieloma, hace que el tratamiento de la segunda y posteriores líneas de terapia sea muy desafiante. Aunque existe alguna evidencia de que el retratamiento con Dara puede ser eficaz en algunos pacientes (136) no hay datos sobre el retratamiento con Dara en segunda línea.

Venetoclax es un inhibidor selectivo de Bcl-2 que promueve la apoptosis de las células de MM. El ensayo de fase III BELLINI evaluó la combinación de venetoclax con Vd (VenVd) en comparación con Vd entre pacientes con MMRR, que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia previas y eran sensibles a los IP. Se informó un beneficio significativo en la SLP con VenVd entre los pacientes con t(11;14) (HR = 0.11; P = 0.004), y aquellos con expresión génica alta de BCL2 (HR = 0,24; P <0.0001), pero no se mostró diferencia en la SG en esta población. Por el contrario, Vd fue superior a VenVd en términos de SG entre pacientes sin t(11;14) y baja expresión del gen BCL2 (HR = 3.04; P = 0.022) (137). Por lo tanto, VenVd es una opción solo para pacientes con t(11;14) que no respondieron a la lenalidomida y son sensibles a los IP. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos para confirmar los hallazgos de BELLINI en pacientes con MMRR con alta expresión del gen BCL2. Además, se recomienda la profilaxis antibiótica para todos los pacientes que reciben VenVd. Venetoclax no tiene licencia actualmente para el tratamiento de MM.

Selinexor es un inhibidor selectivo oral de la exportación nuclear mediada por la proteína exportina 1, que conduce a la reactivación de las proteínas supresoras de tumores. Selinexor en combinación con Vd (SVd) se comparó con Vd en un estudio de fase III con 402 pacientes con MMRR que recibieron 1-3 líneas de terapia previas. SVd prolongó significativamente la SLP en comparación con Vd (13.9 frente a 9.4 meses, HR = 0.70, P = 0.0066), lo que sugiere que SVd podría ser otra opción en pacientes que recibieron tratamiento inicial con regímenes basados en lenalidomida (138).

2.6.2.1.2 Pacientes que han recibido 2 o más líneas de terapia previas

Un estudio reveló que los pacientes refractarios a 2 IP, 2 IMiD y un mAb CD38 tienen una SG de 5,6 meses (139). Para los pacientes que han estado expuestos o son refractarios a bortezomib y lenalidomida, que no han recibido un mAb, DaraKd o IsaKd son opciones adecuadas. Las combinaciones de Elo o Isa con pomalidomida y dexametasona (EloPd e IsaPd, respectivamente) son opciones adecuadas para pacientes que han fracasado en 2 o más líneas de terapias previas, incluyendo lenalidomida y un IP, según los resultados de 2 estudios. El primero fue un estudio de fase II, en el que los pacientes fueron asignados al azar para recibir EloPd (n = 60) o Pd (n = 57). Después de un período de seguimiento de 9 meses, la SLP fue de 10,3 meses en el grupo de EloPd y de 4.7 en el grupo de Pd (HR = 0.54; P = 0.008) (140). El segundo fue un estudio de fase III, en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir IsaPd (n = 154) o Pd (n = 153). Con una mediana de seguimiento de 11,6 meses, la SLP fue de 11,5 meses en el grupo IsaPd frente a 6,5 meses en el grupo Pd (HR = 0.596; P = 0.001) (141).

La combinación de Dara con pomalidomida y dexametasona (DaraPomd) ha sido aprobada por la FDA (Food & Drug Administration) para pacientes que han fracasado en 2 o más líneas de terapias previas, incluyendo lenalidomida y un IP. Esto se basó en un estudio no aleatorizado de fase II en el que se administró DaraPomd a 103 pacientes con MMRR. En una mediana de seguimiento de 13 meses, la SLP fue de 8.8 meses y la SG fue de 17.5 meses (142).

Los pacientes con t(11;14), que son refractarios a la lenalidomida y son sensibles a los IP pueden ser tratados con VenVd, cuando este régimen esté autorizado.

Belantamab mafodotin es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido al antígeno de maduración de células B (AMCB). En un estudio de fase II, 196 pacientes con MM refractario de triple clase recibieron 2 dosis diferentes de belantamab mafodotina (2.5 y 3.4 mg/kg). La SLP fue de 2.9 y 4.9 meses para las 2 dosis, respectivamente. Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes incluyeron queratopatía (27% y 21% de los pacientes para las 2 dosis, respectivamente), trombocitopenia y anemia (143). Melflufen también puede ser beneficioso en pacientes refractarios a Dara y pomalidomida (144).

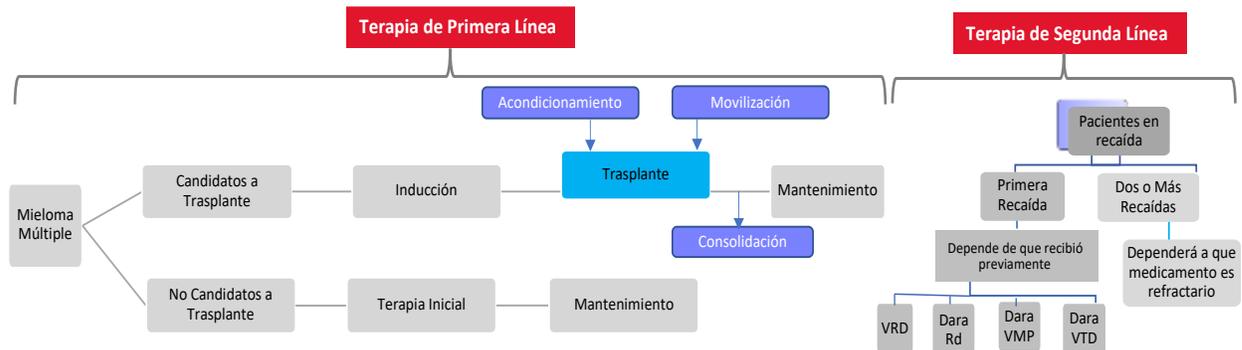
Las estrategias de inmunoterapia dirigidas a AMCB u otros antígenos en la superficie de las células de mieloma, incluidos los activadores de células T biespecíficas (BiTE) y las células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T), están bajo investigación clínica en pacientes con MMRR (145).

2.6.2.1.3 Medicina personalizada

En MM para lograr avances en el campo de la medicina personalizada, es necesario mayor investigación que conduzca a la identificación de marcadores moleculares específicos que permitan desarrollar tratamiento con este enfoque. De momento, se debe investigar la presencia de t(11;14) en pacientes con MMRR para decidir regímenes basados en venetoclax, cuando estos estén disponibles. De lo contrario, no se utiliza de forma rutinaria ningún factor pronóstico o sistema de estadificación, incluido el R-ISS o el perfil de expresión génica, para definir una estrategia adaptada al riesgo (145).

A continuación, se describen en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** las opciones de tratamientos por fases según reportes encontrados en la literatura. Se aclara que algunas de estas combinaciones pueden no tener registro sanitario vigente en Colombia para esta patología. La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** ilustra los grandes grupos de población y opciones terapias en

Figura 2-1. Esquema de tratamiento del MM según población



Fuente: elaboración propia a partir de las referencias del tratamiento

Tabla 2-6. Esquemas de tratamientos por tipo de pacientes y fases

Población	Fase	Tratamiento Previo	Sensible o Resistente a	Esquemas de tratamiento
Candidatos a trasplante	Inducción	Na	Na	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
				Daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona (DaraVTd)
				Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd)
				Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd)
				Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
				Bortezomib, dexametasona (Vd)
	Acondicionamiento	Na	Na	Melfalán
				Busulfán, ciclofosfamida
				Carmustina
	Movilización	Na	Na	Filgrastim
				Ifosfamida
				Filgrastim/Plerixafor
	Consolidación	Na	Na	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
				Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd)
				Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd)
				Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
Bortezomib, dexametasona (Vd)				
Mantenimiento	Na	Na	Lenalidomida (R)	
			Ixazomib (Ixa)	
			Bortezomib (V)	
No candidatos a trasplante	Inducción	Na	Na	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)
				Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)
				Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
				Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)
				Lenalidomida, dexametasona (Rd)
				Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
				Melfalán, talidomida, prednisona (MPT)
				Bendamustina, prednisona (Bp)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Población	Fase	Tratamiento Previo	Sensible o Resistente a	Esquemas de tratamiento
	Continua	Na	Na	Bortezomib, dexametasona (Vd)
				Lenalidomida (R)
				Bortezomib (V)
				Talidomida (T)
Pacientes en recaída	Primera recaída	Después de VRd	Sensible a lenalidomida	Daratumumab (Dara)
				Pomalidomida, bortezomib, y dexametasona (PomVd)
				Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)
				Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)
				Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
				Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)
				Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
				Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)
			Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd)	
			Refractario a lenalidomida	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)
				Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
				Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
				Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)
			Sensible a bortezomib	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)
				Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)
				Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)
				Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)
				Bortezomib, doxorrubicina, dexametasona (VDXd)
				Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
				Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)
Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)				
Venetoclax, bortezomib, dexametasona (VenVd)				
Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)				

Población	Fase	Tratamiento Previo	Sensible o Resistente a	Esquemas de tratamiento
			Refractario a lenalidomida y bortezomib	Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
			Sensible a lenalidomida	Pomalidomida, bortezomib, y dexametasona (PomVd)
		Carfilzomib, dexametasona (Kd)		
		Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)		
		Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)		
		Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)		
		Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)		
		Refractario a lenalidomida	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)	
			Carfilzomib, dexametasona (Kd)	
		Después de Dara	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)	
			Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)	
			Venetoclax, bortezomib, dexametasona (VenVd)	
			Después de DaraVMP o DaraVTD	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)
				Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)
	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)			
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)			
	Carfilzomib, dexametasona (Kd)			
	Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)			
	Refractario a bortezomib	Venetoclax, bortezomib, dexametasona (VenVd)		
		Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)		
Segunda o más recaídas	Refractario a lenalidomida y bortezomib	Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)		
		Isatuximab, pomalidomida, dexametasona (IsaPd)		
		Elotuzumab, pomalidomida, dexametasona (EloPd)		
		Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)		
		Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)		

Población	Fase	Tratamiento Previo	Sensible o Resistente a	Esquemas de tratamiento
			Refractario a lenalidomida y sensible a IP	Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
				Isatuximab, pomalidomida, dexametasona (IsaPd)
				Elotuzumab, pomalidomida, dexametasona (EloPd)
				Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
				Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)
				Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)
				Selinexor, bortezomib, dexametasona (SVd)
				Venetoclax, bortezomib, dexametasona (VenVd)
			Refractarios a triple clase	Selinexor, dexametasona (Sd)
				Belantamab, mafadotin
			Otras opciones	Carfilzomib (K)
				Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)
				Carfilzomib, dexametasona (Kd)
				Daratumumab (monoterapia)
				Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd)
				Pomalidomida, dexametasona (Pomd)
				Talidomida (T)
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)				

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes referenciadas

2.7 Criterios de respuesta a tratamiento en MM

Criterios de respuesta a la terapia anti mieloma

Una de las mejoras más significativas en los criterios de respuesta fue la introducción de la EMR tanto en la MO como fuera de esta (145,146). La EMR es la cantidad de células tumorales que se detectan en el organismo después del tratamiento (146). La negatividad de la EMR en la MO en pacientes que lograron una RC se correlaciona consistentemente con una SLP prolongada y una SG tanto en MMRD como en MMRR (93,147).

Definición de enfermedad medible:

- Presencia de componente M en suero igual o mayor a 1 gr/dl.
- Presencia de componente M en orina igual o mayor a 200 mg en orina de 24 horas.

- CLL) en suero de cadena comprometida igual o mayor a 10 mg/dl, cuando la relación κ/λ es anormal.

Si existe enfermedad medible se debe realizar el seguimiento de la enfermedad mediante el mecanismo de detección basal, así:

- En caso de detección de componente M en EFP en suero o en orina, se debe utilizar la electroforesis como mecanismo de seguimiento, no se recomienda el uso de medición del componente M por cuantificación de inmunoglobulinas mediante nefelometría y solo debería utilizarse en caso de no disponibilidad de EFP.
- En caso de no detección de componente M en suero u orina se debe utilizar el test de CLL para el seguimiento de la respuesta.
- Solo en caso de no detección de componente M en electroforesis en suero u orina o CLL (mieloma múltiple no secretor) se debe utilizar la medición de la infiltración en MO para evaluar la respuesta. No se recomienda realizar estudios de cadenas livianas en orina (4,148).

A continuación, se definen los criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en pacientes con mieloma múltiple sintomático ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 2-7. Criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en pacientes con mieloma múltiple sintomático

Respuesta	Definición
EMR negativa sostenida	EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia.
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de Euroflow con una sensibilidad mínima de 1×10^5 .
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, medido por NGS utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de 1×10^5 .
EMR negativa por imágenes	Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal)
Respuesta Completa (RC)	Desaparición del componente M en EFP en suero y/u orina e inmunofijación, adicionalmente menos de 5% de células plasmáticas en MO y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta completa estricta (RCs)	RC, adicionalmente relación k/λ normal por CLL y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Respuesta	Definición
Respuesta parcial (RP)	Reducción igual o mayor al 50% del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas. Si el componente no es evaluable por EFP se debe utilizar el test de CLL con una reducción de más del 50% de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por EFP en suero y/u orina o por test de CLL se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en MO, cuando el compromiso de la médula ósea sea superior a 30% en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Respuesta mínima	Reducción igual o mayor al 25% del componente M en suero y reducción del 50 al 89% del componente M en orina, con una reducción mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico).
Muy buena respuesta parcial (MBRP): Enfermedad estable	Componente M detectable por inmunofijación en suero u orina, con EFP normal o ↓ del componente M ≥ 90% en suero y ↓ a < 100 mg en orina de 24 hrs. No cumple con criterios de respuesta mínima o más, y tampoco de progresión de enfermedad

Abreviaturas: EMR: Enfermedad mínima residual; RC: Respuesta completa; NGS: Secuenciación de próxima generación; *k*: Kappa, *l*: Lambda; CLL: Cadenas libres ligeras.

Adaptado de Sánchez, 2020 (4)

Se ha descubierto que la EMR es un criterio de valoración sustituto de la SLP en pacientes que reciben tratamiento de primera línea (149). Por lo tanto, la EMR puede usarse como punto final para acelerar el desarrollo de fármacos. Se está investigando el uso de EMR para impulsar las decisiones de tratamiento, por ejemplo, si se puede detener la terapia de mantenimiento/continua en pacientes con EMR negativa o si es necesario cambiar el tratamiento en pacientes con EMR positiva, especialmente en MM de alto riesgo (149).

2.8 Referencias

1. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple myeloma, version 3.2021. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(12).
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 2. 2012.
3. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Vol. 28, Leukemia. 2014.
4. Sánchez Vanegas G, Castro C, Abello V, Enciso L, Mantilla W, Espinosa D, et al. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. Guía para Profesionales de la Salud [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/995>
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. Vol. 127, Blood. 2016.
6. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia [Internet]. 2006 Sep 1;20(9):1467–73. Available from: <http://www.nature.com/articles/2404284>
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):e538-48.
8. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121–7.
9. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet. 2010;375(9727).
10. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. Blood Cancer J. 2016;6(7).
11. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: Time for a new definition? Vol. 122, Blood. 2013.
12. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;365(5).
13. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. Vol. 9, Nature Reviews Clinical Oncology. 2012.
14. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management

- of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4).
15. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25).
 16. Milne R, Boyn M, Chan H, Milne B, Zhang D. The burden of multiple myeloma: a study of the human and economic cost of myeloma in New Zealand [Internet]. *Myeloma New Zealand.* 2019. Available from: <https://www.multiplemyeloma.org.nz/burden-multiple-myeloma/>
 17. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Multiple Myeloma [Internet]. *Globocan.* 2020. p. 2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>
 18. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Dec 30; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
 19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Mar;32(3):309–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420431692>
 20. Rosselli D, Díaz CE, Gutiérrez L. Desenlaces clínicos en hematología: diez años de investigaciones en Pubmed. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2015 Apr;19(2):95–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123901515000189>
 21. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Colombia [Internet]. *Globocan.* 2020. p. 2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
 22. Abello V, Idrobo H, Sossa CL, Galvez KM, Saavedra D, Solano MH, et al. The Status of Multiple Myeloma in Colombia: First Report of the Colombian Registry for Hemato-Oncological Diseases (RENEHOC). *Asociacion Colombiana De Hematologia y Oncologia (ACHO). Blood* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):5597–5597. Available from: [https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement 1/5597/263281/The-Status-of-Multiple-Myeloma-in-Colombia-First](https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/5597/263281/The-Status-of-Multiple-Myeloma-in-Colombia-First)
 23. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Dec;
 24. Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo, Cuenta de alto costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Bogotá, D.C; 2021.
 25. Pineli M, Amigo C, Alvarado CA, Figueroa R, Bucheli E. Multiple myeloma: Burden of disease analysis in some countries of Latin America. *Oncol clín.* 2018;23:27–36.
 26. Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, Huang Y, Hu K, et al. Measuring the global, regional,

- and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer*. 2021;21(1):606.
27. Shannon M, Bullock J. Managing multiple myeloma in New Zealand. Patients perspectives [Internet]. *Myeloma New Zealand*. 2019. Available from: <https://www.multiplemyeloma.org.nz/burden-multiple-myeloma/>
 28. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jul;20(7):e352–67.
 29. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–33.
 30. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005 Aug;106(3):812–7.
 31. Go RS, Vincent Rajkumar S. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018 Jan;131(2):163–73.
 32. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence. *Mayo Clin Proc*. 2010 Oct;85(10):945–8.
 33. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006 Mar;354(13):1362–9.
 34. Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018 Mar;103(3):506–13.
 35. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009 May;113(22):5418–22.
 36. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Jun;356(25):2582–90.
 37. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007 Oct;110(7):2586–92.
 38. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018 Jun;8(6):59.

39. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015 May;125(20):3069–75.
40. Willrich MA V, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jun;54(6):907–19.
41. Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014 Feb;7(1):21–31.
42. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr;12(5):335–48.
43. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2210–21.
44. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):529–34.
45. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Feb;33(6):657–64.
46. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26).
47. Wang T, Peng X, Qiao W, Xing Y, Yang J, Zhao J. The role of CT in PET/CT for assessing diffuse infiltration of bone marrow in multiple myeloma using the Durie-Salmon PLUS staging system. *Mol Clin Oncol*. 2020 Jul;13(1):13–8.
48. Went M, Sud A, Försti A, Halvarsson BM, Weinhold N, Kimber S, et al. Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma. *Nat Commun*. 2018 Dec;9(1).
49. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021 Jan;397(10272):410–27.
50. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. 2021 Dec;44(12):672–81.
51. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 May;95(5):548–67.
52. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orłowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Apr;38(11):1126–37.
53. Gavriatopoulou M, Paschou SA, Ntanasis-stathopoulos I, Dimopoulos MA. Metabolic Disorders in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov;22(21).
54. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am [Internet]*. 1999 [cited 2022 Feb 4];83(5):1173–94. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10503059/>

55. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 4];62(7):722–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634318/>
56. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Feb 4];60(3):464–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697060/>
57. Kim DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Lipsitz LA, Rockwood K, Avorn J. Measuring Frailty in Medicare Data: Development and Validation of a Claims-Based Frailty Index. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2018 Jun 14 [cited 2022 Feb 4];73(7):980. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111883/>
58. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2022 Feb 4];39(4):412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20099167/>
59. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Feb 4];55(5):769–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17493199/>
60. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 4];61(10):1059–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077199/>
61. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Feb 4];49:381. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/>
62. Möller MD, Gengenbach L, Graziani G, Greil C, Wäsch R, Engelhardt M. Geriatric assessments and frailty scores in multiple myeloma patients: a needed tool for individualized treatment? *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 4];33(6):648. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281138/>
63. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018 Jun 3 [cited 2022 Feb 4];59(6):1300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3004002/>
64. Jackson GH, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Waterhouse A, et al. Optimising the value of immunomodulatory drugs during induction and maintenance in transplant ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: results from Myeloma XI, a multicentre, open-label, randomised, Phase III trial. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 4];192(5):853–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656799/>
65. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients.

- Leuk Lymphoma. 2018 Jun;59(6):1300.
66. Möller MD, Gengenbach L, Graziani G, Greil C, Wäsch R, Engelhardt M. Geriatric assessments and frailty scores in multiple myeloma patients: a needed tool for individualized treatment? *Curr Opin Oncol*. 2021 Nov;33(6):648.
 67. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2022 Feb 4];125(13):2068. Available from: [/pmc/articles/PMC4375104/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111104/)
 68. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Feb 4];34(1):224. Available from: [/pmc/articles/PMC7214253/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111104/)
 69. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2022 Feb 4];40(5):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
 70. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* [Internet]. 2017 Apr 30 [cited 2022 Feb 4];102(5):910. Available from: [/pmc/articles/PMC5477610/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/277610/)
 71. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015 Mar;125(13):2068.
 72. Redder L, Klausen TW, Vangsted AJ, Gregersen H, Andersen NF, Pedersen RS, et al. Validation of the UK myeloma research alliance risk profile, a new clinical prediction model for outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for autologous stem cell transplantation; a population-based study from the Danish national multiple myeloma registry. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 4];193(1):119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515050/>
 73. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 Apr;102(5):910.
 74. Cook G, Larocca A, Facon T, Zweegman S, Engelhardt M. Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leuk* 2020 349 [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2022 Feb 4];34(9):2285–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0918-6>
 75. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3).
 76. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Editor's choice: Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Feb 4];70(11):1427. Available from: [/pmc/articles/PMC4723664/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2723664/)

77. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, 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* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 4];101(9):1110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479825/>
78. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, 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):1110–9.
79. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020 Jan;34(1):224.
80. Scheubeck S, Ihorst G, Schoeller K, Holler M, Möller MD, Reinhardt H, et al. Comparison of the prognostic significance of 5 comorbidity scores and 12 functional tests in a prospective multiple myeloma patient cohort. *Cancer* [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Feb 4];127(18):3422–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061991/>
81. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(5):438–47.
82. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1127–36.
83. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):401.
84. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr;376(14):1311–20.
85. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, 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 mul. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e456–68.
86. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv52–61.
87. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple

- myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep;31(26):3279–87.
88. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016 May;127(21):2569–74.
 89. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015 Aug;29(8):1721–9.
 90. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019 Oct;134(16):1337–45.
 91. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug;136(8):936–45.
 92. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar M V, Hofmeister CC, Almaula DK, Heffner LT, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Jun;38(17):1928–37.
 93. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien M-L, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018 Dec;132(23):2456–64.
 94. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019 Jul;394(10192):29–38.
 95. Moreau P, Attal M, Hulin C, Béné M-C, Broijl A, Caillot D, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA)+ bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
 96. Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, Jiménez A, González JD, Cejalvo MJ, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. Vol. 98, *Annals of hematology*. Germany; 2019. p. 2013–5.
 97. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013 Jan;19(1):69–74.
 98. Roussel M, Hebraud B, Lauwers-Cances V, Macro M, Leleu X, Hulin C, et al. Bortezomib and high-dose melphalan vs. high-dose melphalan as conditioning

- regimen before autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients: a phase 3 study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2014-02). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):398.
99. Sarıcı A, Erkurt MA, Bahçecioglu ÖF, Gök S, Kuku İ, Biçim S, et al. Filgrastim alone versus cyclophosphamide and filgrastim for mobilization in multiple myeloma patients. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(4).
 100. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):490–9.
 101. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Mar;37(7):589–97.
 102. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, Fraser R, Fei M, Devine SM, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
 103. Giralto S, Costa LJ, Maloney D, Krishnan A, Fei M, Antin JH, et al. Tandem Autologous-Autologous versus Autologous-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Patients with Multiple Myeloma: Long-Term Follow-Up Results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020 Apr;26(4):798–804.
 104. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May;366(19):1770–81.
 105. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Oct;35(29):3279–89.
 106. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett 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 Jan;20(1):57–73.
 107. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018 Feb;32(2):383–90.
 108. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019 Jan;393(10168):253–64.
 109. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013;27(3).

110. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, 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).
111. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11).
112. Fardella P, Lois V. Guías Prácticas Clínicas para Diagnóstico Y Tratamiento del Mieloma Múltiple. *Soc Chil Hematol.* 2019;
113. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug;359(9):906–17.
114. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(10):906–17.
115. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2017 Feb;389(10068):519–27.
116. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander NS, Singh AA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(18 suppl):LBA3–LBA3.
117. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(6):518–28.
118. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2020 Jan;395(10218):132–41.
119. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019 May;380(22):2104–15.
120. Dimopoulos MA, Špička I, Quach H, Oriol A, Hájek R, Garg M, et al. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Dec;38(34):4030–41.
121. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016 Jul;3(7):e340-51.

122. Goldschmidt H, Baertsch M-A, Schlenzka J, Becker N, Habermehl C, Hielscher T, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. *Leukemia*. 2021 Apr;35(4):1134–44.
123. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Tr. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015 Dec;21(12):2039–51.
124. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri AA, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Dec;54(12):2039–50.
125. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(2):142–52.
126. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr;374(17):1621–34.
127. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Aug;373(7):621–31.
128. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Mar;36(8):728–34.
129. Dimopoulos MA, Weisel K, Lonial S, White D, Moreau P, Mateos M-V, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival results from the phase 3 ELOQUENT-2 trial. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019;19(10):e15–6.
130. Harousseau J-L, Dimopoulos MA, Wang M, Corso A, Chen C, Attal M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1738–44.
131. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1327–37.
132. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(8):754–66.
133. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, 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 Jun;20(6):781–94.
134. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel DS, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study Candor (NCT03158688). *Blood.* 2019;134:LBA-6.
 135. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. In: *European Hematology Association 25th Annual Congress.* 2020.
 136. Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D, Roussou M, Migkou M, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. Vol. 131, *Blood.* United States; 2018. p. 464–7.
 137. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1630–42.
 138. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, et al. Weekly Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone (SVd) Versus Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Multiple Myeloma (MM) After 1–3 Prior Therapies: Initial Results of the Phase 3 BOSTON Study. 2020;
 139. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019 Sep;33(9):2266–75.
 140. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Nov;379(19):1811–22.
 141. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, 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. *Lancet (London, England).* 2019 Dec;394(10214):2096–107.
 142. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017 Aug;130(8):974–81.
 143. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari 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 Feb;21(2):207–21.
 144. Richardson PG, Brinchen S, Voorhees P, Plesner T, Mellqvist U-H, Reeves B, et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol.*

2020 May;7(5):e395–407.

145. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere*. 2021 Feb;5(2):e528–e528.
146. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.
147. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jan;3(1):28–35.
148. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. In: *Blood*. 2011.
149. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H, et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jan;20(1):e30–7.
150. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):269–77.

3 Alcance y objetivos

3.1 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de GPC nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información obtenida sobre la condición de salud, donde se brinda información relacionada con el abordaje terapéutico empleado en las fases de inducción, mantenimiento y recaída en personas mayores de 18 años de ambos sexos y con diagnóstico de MM, se evidenció que dentro del proceso de enfermedad para candidatos a TAMO se usa frecuentemente la terapia de acondicionamiento, movilización y consolidación, las cuales no están al alcance de este posicionamiento dado que no constituyen parte de tratamiento del MM, si no del trasplante de médula ósea.

Adicionalmente, se construyó un listado preliminar de medicamentos y de combinaciones propuestas para cada una de las fases, con lo cual se formuló la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador) y se llevó a cabo el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos para definir la pregunta en su versión final. El listado preliminar, incluyó todos los medicamentos (aprobados y no aprobados por el INVIMA) sobre los cuales se encontró evidencia de uso en las tres fases de tratamiento de MM, con el objeto de mostrar una revisión exhaustiva y completa del tema, pero se aclara que el posicionamiento solo incluirá medicamentos que cuenten con indicación por parte del INVIMA para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM. Por su contenido, este posicionamiento está dirigido a:

- Médicos hematólogos y de otras especialidades que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, químicos farmacéuticos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

3.2 Objetivo

Desarrollar el posicionamiento terapéutico de los tratamientos farmacológicos para manejo de pacientes con MM candidatos y no candidatos a TAMO, mediante un proceso de evaluación de su efectividad y seguridad, una evaluación económica y un ejercicio de valoración de su posición terapéutica realizada por especialistas clínicos para las fases de inducción, mantenimiento, primera y segunda recaída.

3.3 Pregunta de investigación final concertada con todos los actores

3.3.1 Pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad

La pregunta de investigación para la realización de la evaluación de efectividad y seguridad, se definió a partir de una búsqueda preliminar de la literatura en GPC, protocolos de manejo y RSL y se complementó por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador (ver Anexo A). Luego se concertó en un panel con diferentes actores (metodólogos, economistas y especialistas clínicos), cuyo desarrollo y conclusiones se presenta en el Anexo B.

Las preguntas no incluyen las fases de movilización, acondicionamiento ni consolidación en pacientes candidatos a TAMO, por lo tanto, se excluye de este posicionamiento terapéutico el filgastrim, plerixafor, busulfán, ifosfamida y carmustina ya que están indicados y han demostrado efectividad principalmente según la literatura en la fase de movilización con una reducción tumoral eficaz en pacientes con tumores sólidos y una quimio movilización de células madre hematopoyéticas dentro del trasplante autólogo, y como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (1–7). Además, de la evidencia encontrada, se excluyen del posicionamiento terapéutico el selinexor, balantamab, mafadotin e isatuximab, dado que no cuentan con registro sanitario INVIMA en Colombia para su comercialización (1).

Finalmente, es correcto no incluir venetoclax dentro del posicionamiento al no contar con indicación para el MM según registro sanitario vigente en Colombia. Respecto al corticosteroide prednisona, se debe incluir dentro del posicionamiento, ya que, a pesar de que no tenga una indicación específica para MM, su uso se encuentra dentro de los esquemas y combinaciones aprobadas en el país con bendamustina, daratumumab o bortezomib (1).

A continuación, se presentan las preguntas de investigación finales concertadas con todos los actores.

- ¿En pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea en fase de inducción y mantenimiento?
- ¿En pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante frágiles y no frágiles, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea para la terapia inicial y continua?
- ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera recaída?
- ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de segunda y más recaídas?

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en y la **¡Error! No se encuentra el origen de la**

referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. y ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. en formato PICO.

Tabla 3-1. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO

¿En pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea en fase de inducción y mantenimiento?	
Población	Personas adultas mayores de 18 años, hombres y mujeres con nuevo diagnóstico de MM activo candidatos a trasplante
Intervención (Tratamientos)	<p>Inducción: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDXd) Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd) Bortezomib, dexametasona (Vd)</p> <p>Mantenimiento: Bortezomib (V)</p>
Comparador(es)	Comparación entre las opciones existentes
Desenlaces	<p>Efectividad Supervivencia global /overall survival (SG) Supervivencia libre de progresión (SLP) Respuesta completa (RC) (1 año) Muy buena respuesta parcial (MBRP) Enfermedad mínima residual (EMR)</p> <p>Seguridad Muerte Anemia (grado 3 y 4) Neutropenia (grado 3 y 4) Neuropatía periférica (grado 3 y 4) Neurotoxicidad (grado 3 y 4) Infección cualquiera (grado 3 y 4)</p>

Fuente: elaboración propia

Tabla 3-2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO

¿En pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante frágiles y no frágiles, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea para la terapia inicial y continua?	
Población	Personas adultas mayores de 18 años, hombres y mujeres con nuevo diagnóstico de MM activo, no candidatos a trasplante
Intervención (Tratamientos)	<p>Terapia inicial no frágiles: Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd) Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP) Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)</p>

	<p>Lenalidomida, dexametasona (Rd) Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)</p> <p>Terapia inicial frágiles: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) Lenalidomida, dexametasona (Rd) Bortezomib, dexametasona (Vd) Bendamustina, prednisona (Bp) Melfalán, prednisona (MP)</p> <p>Terapia continua no frágiles: Bortezomib (V) Daratumumab (Dara)</p> <p>Terapia continua frágiles: Sin tecnologías disponibles con registro INVIMA</p>
Comparador(es)	Comparación entre las opciones existentes
Desenlaces	<p>Efectividad Supervivencia global /overall survival (SG) Supervivencia libre de progresión (SLP) Respuesta completa (RC) (1 año) Muy buena respuesta parcial (MBRP) Enfermedad mínima residual (EMR)</p> <p>Seguridad Muerte Anemia (grado 3 y 4) Neutropenia (grado 3 y 4) Neuropatía periférica (grado 3 y 4) Neurotoxicidad (grado 3 y 4) Infección cualquiera (grado 3 y 4)</p>

Fuente: elaboración propia

Tabla 3-3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO

¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera recaída?	
Población	Personas adultas mayores de 18 años, hombres y mujeres con MM refractario a primera línea de tratamiento o en recaída
Intervención (Tratamientos)	<p>Primera recaída: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) Carfilzomib, dexametasona (Kd) Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd) Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd) Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd) Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd) Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd) Pomalidomida, dexametasona (Pomd)</p>

	<p>Bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada, dexametasona (VDx(lp)d) Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd) Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)</p> <p>Depende de si ha recibido previamente: - Después de DaraVMP o DaraVTd - Después de DaraRd - Después de VRd</p> <p>Y si es refractario o sensible a: - Refractario a lenalidomida - Refractario a lenalidomida y bortezomib - Refractario a bortezomib - Sensible a lenalidomida - Sensible a bortezomib</p>
Comparador(es)	Comparación entre las opciones existentes.
Desenlaces	<p>Efectividad Supervivencia global /overall survival (SG) Supervivencia libre de progresión (SLP) Respuesta completa (RC) (1 año) Muy buena respuesta parcial (MBRP) Enfermedad mínima residual (EMR)</p> <p>Seguridad Muerte Anemia (grado 3 y 4) Neutropenia (grado 3 y 4) Neuropatía periférica (grado 3 y 4) Neurotoxicidad (grado 3 y 4) Infección cualquiera (grado 3 y 4)</p>

Fuente: elaboración propia

Tabla 3-4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO

¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de segunda y más recaídas?	
Población	Personas adultas mayores de 18 años, hombres y mujeres con MM refractario a primera línea de tratamiento o segunda
Intervención (Tratamientos)	<p>Segunda recaída: Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd) Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)</p> <p>Depende si es refractario a: - Refractario a lenalidomida y sensible a IP - Refractario a lenalidomida y bortezomib</p> <p>Otras opciones:</p>

	Carfilzomib, dexametasona (Kd) Carfilzomib (K) Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd) Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd) Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd) Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd) Pomalidomida, dexametasona (Pomd) Daratumumab en monoterapia (Dara) Talidomida (T)
Comparador(es)	Comparación entre las opciones existentes
Desenlaces	<p>Efectividad</p> Supervivencia global /overall survival (SG) Supervivencia libre de progresión (SLP) Respuesta completa (RC) (1 año) Muy buena respuesta parcial (MBRP) Enfermedad mínima residual (EMR)
	<p>Seguridad</p> Muerte Anemia (grado 3 y 4) Neutropenia (grado 3 y 4) Neuropatía periférica (grado 3 y 4) Neurotoxicidad (grado 3 y 4) Infección cualquiera (grado 3 y 4)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se presenta las preguntas de investigación final concertada con todos los actores:

1. ¿En pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea en fase de inducción y mantenimiento?
2. ¿En pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante frágiles y no frágiles, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea para la terapia inicial y continua?
3. ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera recaída?
4. ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de segunda y más recaídas?

3.3.2 Pregunta para la evaluación económica

Las preguntas de investigación para la realización de la evaluación económica, definida a partir de la pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad además de una búsqueda preliminar de la literatura económica, complementadas por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador y concertadas en el panel de expertos, siguiendo la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS (8) se presentan a continuación:

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), bortezomib y dexametasona (Vd), bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd), bortezomib, doxorubicina y dexametasona (VDxd) para la terapia de inducción en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM candidatos a trasplante?

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DaraVMP), bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), lenalidomida y dexametasona (Rd), y bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) para la terapia inicial en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante no frágiles?

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los medicamentos bortezomib (V) comparado con daratumumab (Dara) en monoterapia para la terapia continua en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante no frágiles?

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), bortezomib y dexametasona (Vd), lenalidomida y dexametasona (Rd), melfalán y prednisona (MP), bendamustina y prednisona (Bp) para la terapia inicial en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante frágiles?

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), carfilzomib y dexametasona (Kd), carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd), daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), elotuzumab, lenalidomida y dexametasona (EloRd), ixazomib, lenalidomida y dexametasona (IxaRd), pomalidomida y dexametasona (Pomd), pomalidomida, bortezomib y dexametasona (PomVd), daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DaraPomd) y bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada y dexametasona (VDx(lp)d) para el tratamiento de primera recaída para pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM sintomático en cualquier estadio de la enfermedad, candidatos y no candidatos a trasplante de células madre, en condición o no de fragilidad?

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd), daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DaraPomd), carfilzomib y dexametasona (Kd), carfilzomib en monoterapia (K), daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), elotuzumab, lenalidomida y dexametasona (EloRd), ixazomib, lenalidomida y dexametasona (RKd), pomalidomida y dexametasona (Pomd), daratumumab en monoterapia (Dara) y talidomida en monoterapia (T) para el tratamiento de segunda recaída o posteriores para pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM sintomático en cualquier estadio de la enfermedad, candidatos y no candidatos a trasplante de células madre, en condición o no de fragilidad?

No se planteó pregunta de evaluación económica para la fase de mantenimiento en pacientes candidatos a trasplante puesto que solo está definido el esquema bortezomib en monoterapia (V), no es posible realizar una comparación. Adicional a esto, tampoco es posible realizar evaluación económica para la terapia continua en adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante en condición de fragilidad, ya que no fueron definidos esquemas de tratamiento por las razones mencionadas anteriormente.

En relación con los desenlaces, siguiendo la recomendación del manual metodológico (8), se emplearon los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento

3.4.1 Población no incluida

No se incluyen pacientes con MM menores de 18 años dado que la ocurrencia de la enfermedad en este grupo poblacional es excepcional, con pocos casos reportados en el mundo (9,10). El tratamiento de los casos de MM en niños puede requerir intervenciones que se encuentran fuera del alcance definido para este posicionamiento.

No se incluyen pacientes con tratamiento para fase de acondicionamiento, movilización o consolidación en pacientes candidatos a TAMO, debido a que el presente posicionamiento está enfocado en el tratamiento farmacológico del MM sin incluir la alternativa del trasplante indicada para la población mencionada (11).

No se incluyen pacientes con diagnóstico de condiciones relacionadas con MM como GMSI o MML, debido a que su tratamiento no comprende el uso de los medicamentos evaluados en este posicionamiento.

3.4.2 Intervenciones no incluidas

No se incluirán en el ejercicio de posicionamiento terapéutico aquellas tecnologías de salud que:

- No tienen indicación aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés o en la fase de la enfermedad.

A continuación, se describen las combinaciones excluidas para este posicionamiento en base con la anterior premisa:

- **Selinexor, balantamab mafadotin, venetoclax e isatuximab:** no cuentan con registro sanitario del INVIMA para su comercialización en el país.
- **Venetoclax:** no cuenta con indicación INVIMA para uso en MM.
- **Pomalidomida, carfilzomib y dexametasona:** el uso de carfilzomib en combinación esta aprobado para uso con dexametasona (Kd) o con adición de

lenalidomida y dexametasona (KRd). Por lo tanto está restringido a otras combinaciones, tales como PomKd.

- **Ixazomib:** en monoterapia, dado que el registro sanitario menciona que debe ser utilizado con lenalidomida y dexametasona.
- **Daratumumab, carfilzomib y dexametasona:** se excluye del PT. El registro sanitario de daratumumab indica que debe usarse en combinación con otros esquemas diferentes, aunque se encuentra referenciado como de segunda y tercera línea con nivel de evidencia y grado de recomendación IA.
- **Elotuzumab, pomalidomida, dexametasona:** el elotuzumab en el INVIMA tiene indicación en combinación con lenalidomida y dexametasona.
- **Melfalan, talidomida, dexametasona:** esta combinación con talidomida no tiene indicación INVIMA para no candidatos a TMO en fase de inducción.

La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** describe las moléculas y combinaciones que fueron excluidas por la condición de registro sanitario del INVIMA, de acuerdo con el tipo de paciente y fase de la enfermedad.

Tabla 3-5. Moléculas excluidas por no tener registro sanitario Invima y combinaciones sin Indicación Invima para MM

Moléculas excluidas: isatuximab, venetoclax y selinexor por no tener registro INVIMA y combinaciones sin Indicación INVIMA		
Candidatos a trasplante		
Mantenimiento		Ixazomib (Ixa)
		Lenalidomida
No Candidatos a trasplante		
Inicial		Melfalán, prednisona, talidomida (MPT)
Mantenimiento		Lenalidomida
		Talidomida
Primera recaída		Combinación
Después de VRd	Sensible a lenalidomida	Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
		Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd)
		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
	Refractario a lenalidomida	Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
		Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd)
		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
	Refractario a lenalidomida y bortezomib	Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd)
		Pomalidomida, carfilzomib, dexametasona (PomKd)
	Sensible a bortezomib	Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd)

		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd) Venetoclax, bortezomib, y dexametasona (VenVd)
Después de DaraRd	Sensible a lenalidomida	Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd) Venetoclax, bortezomib, y dexametasona (VenVd)
	Refractario a lenalidomida	Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd) Venetoclax, bortezomib, y dexametasona (VenVd)
Después de DaraVMP y DaraVTd	Sensible a bortezomib	Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd) Venetoclax, bortezomib, y dexametasona (VenVd)
Segunda recaída		Combinación
Refractario a lenalidomida y bortezomib		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd) Isatuximab, pomalidomida y dexametasona (IsaPd) Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
		Isatuximab, pomalidomida y deexametasona (IsaPd)
		Isatuximab, carfilzomib, dexametasona (IsaKd)
Refractario a lenalidomida y sensible a IP		Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd) Selinexor, bortezomib, y dexametasona (SVd) Venetoclax, bortezomib, y dexametasona (VenVd)

Fuente: elaboración propia

3.4.3 Desenlaces no incluidos

Los desenlaces que no se incluirán son:

- Desenlaces mal contruidos.
- Desenlaces de seguridad que no sean críticos para la toma de decisiones.
- Desenlaces de eventos adversos que no sean de grado 3 o 4 de gravedad.

3.5 Referencias

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
2. Hart C, Blank C, Krause SW, Andreesen R, Hennemann B. Ifosfamide, epirubicin, and etoposide (IEV) mobilize peripheral blood stem cells more efficiently than cyclophosphamide/etoposide. *Ann Hematol.* 2007;86(8).
3. Engelhardt M, Winkler J, Waller C, Lange W, Mertelsmann R, Henschler R. Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-aodgkin's lymphoma patients after combination chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(6).
4. Hosing C, Smith V, Rhodes B, Walters K, Thompson R, Qazilbash M, et al. Assessing the charges associated with hematopoietic stem cell mobilization and remobilization in patients with lymphoma and multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion.* 2011;51(6).
5. Clavio M, Garrone A, Pierri I, Michelis GL, Balocco M, Albarello A, et al. Ifosfamide, epirubicin, etoposide (IEV) and autologous peripheral blood progenitor cell transplant: A feasible and effective salvage treatment for lymphoid malignancies. *Oncol Rep.* 2005;14(4).
6. Wang TF, Fiala MA, Cashen AF, Uy GL, Abboud CN, Fletcher T, et al. A phase II study of V-BEAM as conditioning regimen before second auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11).
7. Chen AI, Negrin RS, McMillan A, Shizuru JA, Johnston LJ, Lowsky R, 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).
8. Salud I de ET en. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014. 36 p.
9. Crusoe E de Q, da Silva AMM, Agareno J, Chauffaille M de L, Bonfim C, Moraes Hungria VT. Multiple Myeloma: A Rare Case in an 8-Year-Old Child. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2015 Jan;15(1):e31–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265014004078>
10. Bernstein S, Perez-Atayde A, Weinstein H. Multiple myeloma in a child. *Cancer.* 1985 Oct 15;56:2143–7.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309–22.

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se llevaron a cabo procesos secuenciales de búsqueda, evaluación, extracción, síntesis y análisis de información.

Inicialmente fueron definidos los esquemas terapéuticos para cada una de las cuatro poblaciones de interés y validados con la experta clínica del posicionamiento, posteriormente estos esquemas fueron ajustados teniendo como premisa la indicación de uso para MM por el INVIMA. De esta manera se realizaron búsquedas en bases de datos y se tuvieron en cuenta las recomendaciones de los expertos clínicos con relación a los desenlaces de interés y particularidades del tratamiento en la práctica clínica.

4.1.1 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Basado en una búsqueda de literatura previa, se construyó un listado preliminar de desenlaces tanto de efectividad como de seguridad reportados en RSL y estudios primarios publicados en los últimos tres años. Este listado de desenlaces fue construido *a priori*, con el objetivo de conocer los desenlaces más frecuentemente encontrados en los estudios. El listado preliminar fue revisado y complementado por la experta temática del grupo desarrollador. Posteriormente, se hizo la calificación de la importancia de los desenlaces. Este proceso fue realizado por los expertos clínicos, durante el primer panel, quienes valoraron cada desenlace de forma independiente y asignaron una puntuación en una escala de 9 puntos según las recomendaciones del manual GRADE.

Tabla 4-1. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Fuente: elaboración propia.

Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos. Los desenlaces importantes no fueron considerados para el proceso de revisión. De acuerdo con las calificaciones asignadas se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder las preguntas del posicionamiento. Detalles sobre la votación individual pueden ser consultados en el Anexo C.

Tabla 4-2. Clasificación de los desenlaces por relevancia

Desenlace	Relevancia
Efectividad	
Supervivencia global /overall survival (SG)	Crítico
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Crítico
Respuesta completa (RC)	Crítico
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	Crítico
Enfermedad mínima residual (EMR)	Crítico
Tasa de respuesta global (TRG)	Importante
Seguridad	
Muerte	Crítico
Anemia (grado 3 y 4)	Crítico
Neutropenia (grado 3 y 4)	Crítico
Neuropatía periférica (grado 3 y 4)	Crítico
Neurotoxicidad (grado 3 y 4)	Crítico
Infección cualquiera (grado 3 y 4)	Crítico
Trombocitopenia (grado 3 y 4)	Importante
Linfopenia (grado 3 y 4)	Importante
Eventos adversos trombóticos (grado 3 y 4)	Importante

Fuente: elaboración propia.

4.1.2 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.1.2.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Para MM se incluyeron cuatro tipo de poblaciones de interés: pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante de médula ósea en fase de inducción y mantenimiento, pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante de médula ósea (frágiles y no frágiles), pacientes con MM sintomático refractario o en primera recaída y pacientes con MM sintomático refractario o en segunda recaída. Se contemplaron únicamente pacientes adultos de cualquier sexo independiente de la clasificación de riesgo citogenético.

Tipo de intervención

Se incluyeron medicamentos empleados en fase de inducción y fase de mantenimiento o en terapia inicial y continua según correspondiese. Se contemplaron los siguientes esquemas de tratamiento por cada población:

Tabla 4-3 Tipo de intervenciones empleadas en el tratamiento de pacientes con MM

Población	Fase	Esquemas de tratamiento
Candidatos a Trasplante de MO	Inducción	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
		Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd)
		Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)

No candidatos a trasplante	Mantenimiento	Bortezomib, dexametasona (Vd)
		Bortezomib (V)
	Terapia inicial	No Frágiles
		Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)
		Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)
		Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
		Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)
		Lenalidomida, dexametasona (Rd)
		Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
		Frágiles
		Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
		Bortezomib/dexametasona (Vd)
		Melfalán, prednisona (MP)
		Bendamustina, prednisona (Bp)
		Lenalidomida, dexametasona (Rd)
	Continua	No Frágiles
		Bortezomib (V)
		Daratumumab (Dara)
	Pacientes en Recaída	Primera recaída
Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)		
Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)		
Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)		
Pomalidomida, y dexametasona (Pomd)		
Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)		
Carfilzomib, dexametasona (Kd)		
Bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada, dexametasona (VDx(lp)d)		
Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)		
Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)		
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)		
Segunda Recaída	Segunda Recaída	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)
		Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)
		Carfilzomib/dexametasona (Kd)
		Carfilzomib (K)
		Elotuzumab/lenalidomida/dexametasona (EloRd)
		Ixazomib/lenalidomida/dexametasona (IxaRd)
		Lenalidomida/ciclofosfamida/dexametasona (RCd)
		Pomalidomida, dexametasona (Pomd)
		Daratumumab en monoterapia (Dara)
		Talidomida en monoterapia (T)

Fuente: elaboración propia.

Comparador

Se contemplaron todos los comparadores considerados en los estudios para los tratamientos previamente definidos. No se impusieron restricciones por indicación

INVIMA a los comparadores con el fin de identificar la mejor evidencia disponible. De modo que, en caso de ser encontrada evidencia de otras opciones de tratamiento más efectivas y seguras a las definidas, se pudiera tener dentro del alcance de este posicionamiento. No se tuvo en cuenta la variación de dosis entre tratamientos.

Tipos de desenlaces

Se tuvieron en cuenta eventos de efectividad y seguridad calificados por expertos clínicos como críticos, según se describió previamente.

Efectividad	Seguridad
<ul style="list-style-type: none">• Supervivencia global /overall survival (SG)• Supervivencia libre de progresión (SLP)• Respuesta completa (RC)• Muy buena respuesta parcial (MBRP)• Enfermedad mínima residual (EMR)	<ul style="list-style-type: none">• Muerte• Anemia (grado 3 y 4)• Neutropenia (grado 3 y 4)• Neuropatía periférica (grado 3 y 4)• Neurotoxicidad (grado 3 y 4)• Infección cualquiera (grado 3 y 4)

Las publicaciones en cualquier idioma disponibles en texto completo fueron incluidas. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen, póster o presentación de congresos no fueron considerados, dado que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Ante la gran cantidad de estudios disponibles se tomó la decisión de priorizar estudios integrativos (RSL con o sin metaanálisis (MA) y metaanálisis en red (MAR)), de calidad metodológica alta para la síntesis de evidencia. Los estudios primarios que compusieron los MA y MAR también fueron consultados para la verificación de datos de las comparaciones directas, en caso de las comparaciones indirectas y de red, los datos fueron tomados directamente de las estimaciones realizadas por los autores. De la misma forma la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios primarios fue tomada de las RS con MA y MAR.

Criterios de exclusión

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán, que no estén disponibles en texto completo, resúmenes o presentación de congresos, que sean revisiones narrativas, que tengan alto riesgo de sesgo o publicación anterior a cinco años.

4.1.2.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se consultaron las referencias de los estudios encontrados.

Se accedió a las plataformas mediante los siguientes links.

- MEDLINE a través de PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Embase a través de www.embase.com.
- La biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.
- LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

4.1.2.3 Estrategias de búsqueda

Para la formulación de las estrategias de búsqueda, se identificaron los términos clave a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (2).

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda orientada a RSL y MA. Posteriormente se realizaron búsquedas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dirigidas a las intervenciones de la PICO que no se incluyeron en las revisiones identificadas. En el Anexo D se presentan los términos y las estrategias de búsquedas empleadas.

4.1.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Previa eliminación de duplicados, la tamización de referencias por revisión de título y resumen se llevó a cabo por dos revisores independientes usando el software Rayyan, al cual se incorporaron las referencias identificadas en las bases de datos consultadas. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Posteriormente, se realizó la selección por revisión de texto completo, en la que dos revisores independientes confirmaron el cumplimiento de los criterios de elegibilidad para los estudios que fueron positivos a la tamización. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los revisores que participaron en la tamización y la selección por revisión de texto completo fueron MC, JA, LL, JF, HV y KC.

Los resultados del proceso de tamización y selección se presentan empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración PRISMA (3), ver Anexo E. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión, Ver Anexo F y G.

4.1.4 Extracción de información

Dos revisores de manera independiente realizaron la extracción de los datos relevantes de los estudios seleccionados, utilizando un formato en Excel, previamente diseñado y puesto a prueba mediante una prueba piloto. Las

diferencias entre los evaluadores se realizaron mediante revisión conjunta y consenso. Los revisores que participaron en la extracción de información fueron MC, JA, LL, JF, HV y KC.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Heterogeneidad
- Tipo de evidencia (directa / indirecta / red)
- Número de estudios incluidos
- Número de pacientes
- Número de estudios que evalúan el desenlace
- Riesgo de sesgo
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Subgrupo poblacional
- Fase de tratamiento
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación
- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto
- Valor de p
- Tiempo de seguimiento
- Fuente de financiación
- Declaración de intereses

4.1.5 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio seleccionado se llevó a cabo por dos revisores independientes. Los revisores que participaron en la evaluación de riesgo de sesgo fueron MC, JA, LL, JF, HV y KC.

En el caso de las RSL se utilizó la herramienta ROBIS (4), mientras para los ECA se usó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane en su segunda versión RoB-2.

4.1.6 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE Working Group, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación (ver contenido de cada dominio en el glosario); dicha certeza se puede

clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (5,6). Cuando se realizó un metaanálisis en red (MAR), se utilizó la aproximación GRADE para metaanálisis en red y se resumieron los resultados de cada desenlace y comparación adaptando las tablas de Yepes et al 2019 (7), los resultados de las evaluaciones GRADE se pueden ver en los Anexos J y K.

4.1.7 Síntesis de la evidencia

Inicialmente se realiza una síntesis cualitativa de los estudios encontrados. Por otro lado, para la síntesis de la evidencia se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y las comparaciones directas evaluadas en los mismos. La información de cada estudio se describe por medio de tablas de estudios incluidos (Anexo F y G) con las variables presentadas en el apartado 4.1.4.

Luego se indica si fue posible realizar un MAR y se describe cómo se construyó dicha red para cada uno de los desenlaces de efectividad y seguridad, donde la presentación de resultados se realizó por medio del perfil de evidencia GRADE adaptado de la tabla de Yepes et al, 2019 para cada uno de los desenlaces.

Si no fue posible llevar a cabo un MAR, se presentan las razones y se describe la información para cada una de las comparaciones directas encontradas, por medio de perfiles de evidencia GRADE para comparaciones directas correspondientes a los desenlaces de efectividad y seguridad.

4.1.8 Construcción del metaanálisis

Se realizó de la siguiente manera: se generó un diagrama de red para evaluar la posibilidad de realizar este MA, seguido de un análisis de transitividad comparando las poblaciones, intervenciones, diseños de estudio y otros posibles modificadores del efecto. Si se cumplió el supuesto de transitividad se procedió a realizar el metaanálisis usando una aproximación frecuentista, estimando el MA por el método de máxima verosimilitud restringida. Para evaluar el supuesto de consistencia se empleó el modelo de interacción de diseño por tratamiento de Higgins. Para hacer un ranking de tratamientos se calculó el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). Los análisis fueron realizados mediante el lenguaje de programación R y su entorno de desarrollo *integrado Rstudio*, versión 1.4.1717 usando el paquete netmeta. El script empleado se puede ver en el Anexo L.

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

La búsqueda en bases de datos arrojó un total de 1.010 registros; tras remover los duplicados se tamizaron 810 referencias mediante revisión de título y resumen, para esto se empleó el software Rayyan (8); luego de este proceso se revisó el texto completo de 184 estudios que fueron seleccionados y se incluyeron 51 estudios para la evaluación de riesgo de sesgo, de los cuales 19 estudios fueron seleccionados para la síntesis cualitativa y cuantitativa (9–27). En el material Anexo E se presenta el diagrama PRISMA del proceso llevado a cabo en la selección de

estudios y en los Anexos F y G se encuentran las listas de las RSL y los ECAs incluidos y excluidos.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de alta sensibilidad, de información que permitiera identificar estudios relevantes para las tecnologías no encontradas en la búsqueda inicial; de esta manera se identificaron 5.539 referencias en las bases de datos Embase y MEDLINE. Después de la remoción de los duplicados se obtuvieron 392 referencias, las cuales fueron tamizadas en título y resumen, se excluyeron 387, y solo 5 cumplieron con los criterios de elegibilidad. Estas fueron revisadas en texto completo y se excluyeron cuatro (tres por no representar la intervención de interés y una por no corresponder con la población de interés) de esta manera solamente un estudio (ECA) fue incluido en la síntesis de evidencia (28).

Derivado de las búsquedas de literatura se obtuvieron 20 estudios primarios para la síntesis de evidencia.

4.2.1.1 Síntesis narrativas

A continuación se realiza una breve síntesis narrativa de las RSL con MA o MAR teniendo en cuenta el tipo de población empleada en el estudio:

Mieloma múltiple elegibles a trasplante

Zeng et al. (2017) (29) publicaron una RSL y MER que incluyó 14 ECAs para un total de 4.763 pacientes. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia temprana y la supervivencia de los regímenes de inducción para pacientes elegibles para trasplante con MM no tratado. El criterio de valoración del estudio fue la tasa de respuesta global (TRG), la SLP y la SG. Un total de 13 ECAs evaluó la TRG por medio de un MAR, la heterogeneidad presentada no fue significativa ($I^2=24\%$). En la comparación por pares con los otros regímenes VTd (bortezomib/ talidomida/ dexametasona) demostró una TGR significativamente más alta que los demás regímenes a excepción de VdCR (bortezomib/ dexametasona/ ciclofosfamida/ lenalidomida) y VRd, para los cuales dicha superioridad no fue significativa. Se encontraron diferencias significativas en los pacientes tratados con esquemas tales como VDxd (bortezomib/ doxorubicina/ dexametasona) (OR 3.8, IC95% 2.1 a 6.8), Vd (bortezomib/ dexametasona) (OR 3.3, IC95% 1.8 a 6.2), VCd (bortezomib/ ciclofosfamida/ dexametasona) (OR 4.8, IC95% 2.4 a 9.5) y VRd (bortezomib/ lenalidomida/ dexametasona) (OR 6.7, IC95% 2.3 a 19), cuando se compararon con los pacientes tratados con ciclofosfamida más dexametasona (Cd). Para el criterio de valoración de SG, se incluyó ocho ECA con un total de 10 regímenes de tratamiento en el MAR ($I^2 = 1\%$). El esquema VTdC (bortezomib/ talidomida/ dexametasona/ ciclofosfamida), se clasificó como el mejor régimen. Por el contrario, la SG más corta se vio en el régimen de Cd. El régimen de VTd fue significativamente superior a VAd (vincristina/ doxorubicina/ dexametasona) (HR 1.9, IC95% 1 a 3.4) y a TDxd (talidomida/ doxorubicina/ dexametasona) (HR 1.8, IC95% 1 a 3.1). De igual modo, VDxd también fue significativamente superior a VAd (HR 1.3, IC95% 1 a 1.7). Con respecto a la SLP, sirvieron de insumo para el MAR los 14 ECAs incluidos ($I^2 = 18\%$). El esquema TDxd se clasificó como el mejor

régimen de tratamiento para SLP de acuerdo con la probabilidad mostrada por el rankograma. VDxd (HR 1.8, IC95% 1 a 3.2), Vd (bortezomib/ dexametasona) (HR 1.6, IC95% 1 a 2.6), VTd (HR 1.3, IC95% 1.1 a 1.7), VBMCP-VBAD-B (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona/ vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona/ bortezomib) (HR 1.7, IC95% 1.4 a 2), TDxd (HR 2, IC95% 1.1 a 3.6) y VTdC (HR 1.8, IC95% 1.0 a 3.3) fueron significativamente superiores cuando se compararon con Td (talidomida/ dexametasona) (29).

Sekine et al. (2019) (13), publicaron una RSL y MER, que incluyó 21 ECAs para un total de 6.474 pacientes y 11 regímenes de tratamientos de primera línea. El objetivo de esta RSL fue definir entre las opciones terapéuticas disponibles los mejores enfoques de tratamiento de primera línea para pacientes elegibles para trasplante autólogo. Los desenlaces evaluados fueron SLP, SG, TRG, la tasa de RC, así como los resultados de toxicidad (tasa de eventos adversos hematológicos, gastrointestinales, cardíacos, neurológicos, infecciosos o trombóticos de grado 3 y/o 4). Los resultados de SLP favorecieron significativamente a VTd, VDxd, TDxd, CLd y TT2 más T sobre los regímenes que no contienen talidomida, lenalidomida o bortezomib. Además, estos mismos regímenes de tratamiento dieron como resultado una SLP significativamente más larga que los regímenes basados en Td. En cuanto al análisis de SG, CLd se clasificó como el mejor régimen de tratamiento y mostró una SG superior a los regímenes basados en Td, VAd y Z-Dex (idarrubicina-dexametasona). Con respecto a la TRG, el régimen VTd resultó en tasas de respuesta significativamente mejores que todos los tratamientos excepto para VTdC y VDxd. Los regímenes de tratamiento VTd (HR 1.25, IC95% 1.14 a 1.36), VTdC (HR 1.17, IC95% 1.03 a 1.31), VDxd (HR 1.16, IC95% 1.08 a 1.25), TDxd (HR 1.11, IC95% 1.03 a 1.20), y los basados en Td (talidomida/ dexametasona) (HR 1.16, IC95% 1.08 a 1.23), dieron como resultado una TRG significativamente superior que los regímenes basados en VAd. De igual modo, estos mismos regímenes también fueron significativamente superiores al régimen de tratamiento Z-Dex. Por otra parte, en cuanto a la tasa de respuesta completa, VTd mostró una superioridad significativa sobre los regímenes TT2 más T (HR 1.53, IC95% 1.01 a 2.38), Td (HR 1.40, IC95% 1.17 a 1.69), VAd (HR 2.22, IC95% 1.49 a 3.33), Z-Dex (HR 4.34, IC95% 1.51 a 14.4) y Dex (HR 3.03, IC95% 1.35 a 6.66). VDxd funcionó significativamente mejor que los regímenes TT2 más T, basados en VAd, Z-Dex y Dex. TDxd fue superior a los regímenes basados en Td, VAd, Z-Dex y Dex. El régimen basado en TT2 más T y Td dieron como resultados índices RC superiores en comparación con VAd y Z-Dex. En cuanto a los eventos adversos, se encontró un mayor riesgo de EA de tipo trombóticos con el régimen TDxd, neurológicos con VDxd, infecciosos con Dex, hematológicos con Z-Dex, gastrointestinales con VTd y cardíacos con VDxd (13).

Mieloma múltiple no elegibles a trasplante

Weisel et al. (2017) (16), publicó una RSL con MER, incluyó estudios de pacientes con MM recién diagnosticado, mayores de 65 años o que no fueron elegibles a trasplante de células madre. De un total de 6.550 resúmenes identificados en las diferentes fuentes bibliográficas, se seleccionaron 18 publicaciones sobre 17

ensayos clínicos para la síntesis de evidencia. Se condujo un MA usando ECAs que evaluaran la eficacia relativa de Rd contra otros regímenes sobre los siguientes desenlaces: SLP, SG y seguridad (EA grado 3/4, EA serios y discontinuación debido a EA). El análisis primario en red fue compuesto de cinco ensayos clínicos evaluando Rd, VMP, TMP y MP. Los análisis de SG mediante modelos MAR de efectos fijos documentaron un riesgo significativamente menor de muerte con el tratamiento con Rd hasta la progresión en comparación con todos los regímenes de tratamiento probados VMP (HR 0.66, IC95% 0.46 a 0.93); TMP (HR 0.75, IC95% 0.62 a 0.90); MP (HR 0.46, ICr 0.34 a 0.60). En cuanto a la SLP, un análisis de efectos fijos de los resultados mostró un riesgo significativamente menor de progresión o muerte con el tratamiento de Rd hasta la progresión en comparación con todos los regímenes de tratamientos evaluados VMP (HR 0.70, IC95% 0.49 a 0.99); MPT (HR 0.69, IC95% 0.59 a 0.80); MP (HR 0.39, ICr 0.31 a 0.50). No se realizó MAR sobre resultados de seguridad. Sin embargo, se encontró que el Rd, un régimen completamente oral y sin alquilantes, evita/reduce el riesgo de algunos eventos adversos de grado 3/4 asociados con melfalán oral y terapias triples, como neuropatía periférica, fatiga y EA gastrointestinales (diarrea) con VMP; o infección, fatiga, neuropatía periférica, neurotoxicidad, gastrointestinales (diarrea, estreñimiento) y tromboembolismo venoso con MPT. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EA informados de los 11 estudios incluidos en el análisis de sensibilidad fue en general mayor en las combinaciones triples en comparación con regímenes dobles. En conclusión, los autores determinaron que la combinación de Rd fue asociada a mejores resultados en SLP y SG, comparado contra otros tratamientos de primera línea como VMP, MTP y MP; con un mejor perfil de seguridad (16).

Mieloma múltiple recidivante o en recaída

Balmaceda et al. (2021) (30), publicó una RSL con MA que incluyó ECAs realizados entre 2015 y 2019 y tuvo bajo riesgo de sesgo. Este estudio evaluó riesgo de infección, neumonía y neutropenia grado III/IV en pacientes con MM en tratamiento con inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38 en primera línea, consolidación, mantenimiento, refractarios o en recaída. Se incluyeron 31 estudios y se evidenció un riesgo de infección, neumonía y neutropenia grado III o mayor en todas las fases evaluadas. Las tasas de infección, neumonía y neutropenia fueron clínicamente significativas en pacientes que están en tratamiento de primera línea y en pacientes refractarios o en recaída, mientras que, en la fase de mantenimiento, la presencia de infecciones, neumonía y neutropenia fueron bajas, pero no despreciables. Finalmente, el uso de regímenes terapéuticos que emplean tripletas no mostró mayor probabilidad de desarrollo de infección grado III o mayor al ser comparados contra esquemas de tratamiento con dupletas (30).

Maiese et al. (2018) (31), mediante una RSL y MAR con bajo riesgo de sesgo, estimó la eficacia relativa del tratamiento en pacientes con MM previamente tratados (refractarios/recaída). ECAs o estudios de cohortes con más de un brazo y largos periodos de seguimiento fueron incluidos. Mediante un modelo con enfoque bayesiano que empleó métodos de comparación de tratamientos mixtos evaluó la

SLP y TRG. Se incluyó un total de 27 ECAs en el MAR y se comparó el tratamiento de DaraRd y DaraVd contra otras terapias para tratamiento de MMRR. Con los datos disponibles, se formaron dos redes de evidencia sin conexión entre sí. Para la SLP, la red 1 mostró que DRd tuvo un bajo riesgo de progresión o muerte al ser comparado con KRd (HR 0.60, IC95% 0.43 a 0.82); EloRd (HR 0.59, IC95% 0.42 a 0.82); IRd (HR 0.58, IC95% 0.41 a 0.81); y con Rd (HR 0.41, IC95% 0.31 a 0.53), y la red 2 mostró que DVs tuvo un bajo riesgo de progresión o muerte al ser comparado con Vd (HR 0.31, IC95% 0.24 a 0.39); PaVd (HR 0.49, IC95% 0.36 a 0.67); y con Kd (HR 0.59, IC95% 0.42 a 0.82). Adicionalmente, DRd (0.997) y DVd (0.999) mostraron una mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento que todos los demás evaluados en las respectivas redes, así como tener una mejor TRG cuando se compararon con otros tratamientos. Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados con una terapia previa, fueron similares a los resultados de los análisis primarios. Este estudio sugirió que DRd y DVd tienen mayor probabilidad de brindar una SLP mayor en pacientes que han recibido al menos una terapia previa para el tratamiento de MM (31).

Weisel et al. (2019) (17), publicaron un MER con bajo riesgo de sesgo que incluyó ECAs fase II y fase III. Este estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia de regímenes de tratamiento libres de inmunomoduladores y evaluó la SLP, SG y TRG. Un total de 52 artículos fueron incluidos, para el análisis de los datos se combinó estimaciones directas e indirectas de efectos relativos del tratamiento en un solo análisis, se empleó un enfoque bayesiano y Vd fue el tratamiento de referencia. El análisis de datos mostró que DVd prolonga la SLP cuando se compara contra Vd (HR 0.33, IC95% 0.26 a 0.42), CVd (HR 0.46, IC95% 0.26 a 0.82) y Kd (HR 0.62, IC95% 0.45 a 0.86). DVd tiene una probabilidad del 100% de ser el mejor tratamiento. Con relación a la SG, DVd tiene ventaja estadística cuando se compara contra Vd (HR 0.63, IC95% 0.42 a 0.95) y una tendencia a mejorarla cuando se compara contra CVd (HR 0.54, IC95% 0.24 a 1.23) y Kd (HR 0.80 IC95% 0.48 a 1.34), de igual manera la TRG también fue mejor en pacientes que recibieron DVd. El análisis de subgrupos mostró que en pacientes que han recibido una línea de tratamiento previa la SLP mejoró cuando DVd se comparó contra Vd (HR 0.21, IC95% 0.15 a 0.30) y Kd (HR 0.47, IC95% 0.29 a 0.77). No se evidenció ventaja en términos de SLP en pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento. Este MAR demostró que DVd tiene una alta probabilidad de ser el mejor tratamiento en pacientes con MMRR en términos de SLP y TRG (17).

Dimopoulos et al. (2018) (21), llevó a cabo una RS con MAR, que incluyó 8 ECAs fase II y III con pacientes con diagnóstico de RRMM. Comparó dos o más regímenes de tratamiento con inmunomodulador. Evaluó los siguientes esquemas de tratamiento: Rd, KRd, EloRd, IxaRd, Pomd. Los 4 estudios incluidos fueron evaluados como de calidad moderada. En el análisis de resultados solo se usaron resultados de 4 estudios (2.729 pacientes). Se realizaron tres análisis por subgrupos: 1 - primera o segunda recaída o más, 2 - terapia previa con bortezomib, 3 - terapia previa con lenalidomida para el desenlace de SLP. Finalmente, este estudio solo evaluó características de efectividad y no de seguridad y tuvo

financiación de Janssen. Los resultados indicaron que las combinaciones de tripletas son más efectivas que las combinaciones de dupletas. DaraRd fue la mejor combinación para SLP en pacientes con RRMM que otros regímenes que contenían Rd, KRd, EloRd e lxaRd. Se observaron tendencias similares para la supervivencia global. El estudio concluye la superioridad del régimen DRd para pacientes con RRMM en sobrevida y respuesta al tratamiento. Los resultados de los análisis de subgrupos fueron consistentes con los resultados del caso base (21).

Kiss et al. (2021) (32), publicaron una RS con MA de ECAs que tuvo por objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de esquemas con Dara a los tratamientos para el MM. Incluyó dos grupos de pacientes: con MMRR y MMRD que fueron tratados con esquemas de tratamiento con y sin Dara. En total incluyó nueve estudios (12 publicaciones) 5 de MMRD y 7 de MMRR. Los datos sobre cada grupo de pacientes MMRD y MMRR se recopilaron y analizaron por separado. Se extrajo información sobre los subtipos de riesgo citogenético alto y estándar. En pacientes con MMRD, fue más probable la negatividad de la EMR (OR 3.61 IC95% 2.33 a 5.61) y menor la muerte o progresión de la enfermedad (HR 0.47 IC95% 0.39 a 0.57) con las terapias con Dara en comparación con el tratamiento control. Con respecto a los pacientes con MMRR, la negatividad de EMR fue más probable entre pacientes recibiendo Dara (OR 5.43 IC 2.76 a 10.66) y la muerte o la progresión de la enfermedad fue menos probable (HR 0.50 IC95% 0.37 a 0.67) con Dara en comparación con el control. Los autores concluyen que la adición de Dara ha demostrado una alta eficacia clínica y un perfil de toxicidad aceptable para el tratamiento de MM recién diagnosticado y MM recidivante o en recaída. Este estudio fue financiado por fuentes gubernamentales y no tuvo participación alguna de la industria privada (32).

Ramasamy et al. (2021) (12), realizó una RS con MAR de ECAs que incluyó pacientes con MMRD o MM no tratado que no eran candidatos a trasplante. Se incorporaron en el análisis primario ocho estudios y 19 en el análisis de la red que evaluaron siete regímenes de tratamiento: DaraRd, MP, MPT, Rd, VRd, VMP y VMPDara. Los estudios incluidos en el análisis primario fueron evaluados con bajo riesgo de sesgo. Este trabajo recibió financiación de Celgene Corporation. Los autores concluyen que el análisis respalda los hallazgos de los estudios primarios identificados, indica que el tratamiento de primera línea con Rd brinda beneficios de SG y SLP en comparación con los regímenes actualmente aprobados disponibles para pacientes con MMRD no candidatos a trasplante. Además, establece RVd como una opción terapéutica emergente prometedora que amplía la SG y la SLP en comparación con Rd para estos pacientes (12).

Ye et al. (2021) (18), realizó búsquedas en las bases de datos de ECAs e incorporó estudios que incluyeran al menos uno de los tres anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos contra CD38, SLAMF7 y PD-1/PD-L1 en combinación con bortezomib/inmunomoduladores más dexametasona/prednisona para el tratamiento de MM. Se incluyeron 11 ECA elegibles con 5.367 pacientes en el metaanálisis. El análisis estadístico se realizó con el software StataMP14 y un software de comparaciones de tratamientos indirectos. Los autores calcularon hazard ratios

(HR) para la SG y SLP y el riesgo relativo (RR) para la TRG, RC o mejor, MBRP o mejor, respuesta parcial, enfermedad estable y EA de grado 3 o superior entre los tres grupos. Los 11 ECAs proporcionaron datos para SLP. La SLP del grupo CD38 frente al grupo SLAMF7, del grupo CD38 frente al grupo PD-1/PD-L1 y del grupo SLAMF7 frente al grupo PD-1/PD-L1 fueron (HR 0.66, IC95% 0.54 a 0.80); (HR 0.31, IC95% 0.22 a 0.45) y (HR 0.47, IC95% 0.32 a 0.69), respectivamente. Para SG del grupo CD38 frente al grupo SLAMF7 las medidas fueron (HR 0.81, IC95% 0.58 a 1.12). La RC o mejor en el grupo CD38 frente al grupo SLAMF7 fue de RR 2.25, IC95% 1.28 a 3.95. Para el evento adverso neutropenia en el grupo CD38 frente al grupo SLAMF7 el RR fue 1.81, IC 5% 1.41 a 2.34 (18).

Piechotta *et al.* (2019) (11) evaluó y comparó la efectividad y la seguridad de las combinaciones de múltiples fármacos como bortezomib (V), lenalidomida (R) y talidomida (T) en adultos con MMRD no elegibles para trasplante, realizando búsquedas en CENTRAL y MEDLINE, en resúmenes de congresos y registros de ECAs. Este estudio, incluyó ECAs que compararon tratamientos combinados de V, R y T, más melfalán y prednisona (MP) o dexametasona (d) para el tratamiento de primera línea de adultos con MM no elegible para trasplante. Se incluyeron 25 estudios (148 referencias) con 11.403 participantes y 21 regímenes de tratamiento. Las terapias continuas se indican con una "c". El tratamiento con Rd presentó una SG con un HR de 0.63, IC95% 0.40 a 0.99) y una mediana de SG de 5.,2 meses (35.2 a 87.0); para TMP un HR de 0.75, IC 95% 0.58 a 0.97), y una mediana de SG de 46.4 meses (35.9 a 60.0); y para VRdCc un HR de 0.49, IC95% 0.26 a 0.92], mediana de SG de 71.0 meses, (37.8 a 133.8) probablemente aumenta la supervivencia en comparación con la mediana de SG informada de 34.8 meses con MP. El tratamiento con VMP puede dar lugar a un gran aumento de la SG, en comparación con MP (HR 0.70, IC95%: 0.45 a 1.07), mediana de SG de 49.7 meses (32.5 a 77.3). En cuanto a la SLP el tratamiento con Rd presentó un (HR de 0.65, IC 95 % 0.44 a 0,96, mediana de SLP: 24.9 meses (16.9 a 36.8)); TMP (HR 0.63, IC del 95 %: 0,50 a 0.78, mediana de SLP: de 25.7 meses (20.8 a 32.4)); con VMP (HR 0.56, IC95% 0.35 a 0.90, mediana de SLP de 28.9 meses (18.0 a 46.3)); y con VRdC (HR 0.34, IC95 % 0.20 a 0.58, mediana de SLP de 47.6 meses (27.9 a 81.0)), lo que puede dar lugar a un gran aumento de la SLP en comparación con MP (mediana de SLP informada de 16.2 meses). Para los EA el riesgo de polineuropatías puede ser menor con Rd en comparación con el tratamiento con MP (RR 0.57, IC95% 0.16 a 1.99), riesgo de Rd: 0.5 % (0.1 a 1.8), riesgo medio informado de MP 0,9% (10 de 1.074 pacientes afectados). Tratamiento con TMP (RR 4.44, IC95% 1.77 a 11.11), riesgo 4,0% (1.6 a 10.0) y VMP (RR 88.22, IC95% 5.36 a 1451.11), riesgo 79.4% (4.8 a 1306.0). Finalmente, la calidad de vida se informó en cuatro estudios para siete regímenes de tratamiento diferentes (MP, MPc, Rd, RMP, RMPc, TMP, TMPc) y se midió con cuatro herramientas diferentes. Todos los estudios informaron una mejoría de la calidad de vida después del inicio del tratamiento contra el mieloma para todos los regímenes de tratamiento evaluados (11).

Li et al. (2018) (25), sintetizaron cuantitativamente los datos de ECAs sobre la terapia de mantenimiento en MM. Se realizaron búsquedas de literatura en bases de datos electrónicas y actas de congresos para identificar estudios relevantes, los cuales fueron seleccionados mediante criterios previamente definidos. Los autores realizaron un MA que comparó nuevas terapias de mantenimiento contra las terapias convencionales, así como un análisis de subgrupos por estado de trasplante y agente principal. Realizaron un análisis secuencial de ensayos para determinar la idoneidad del tamaño de la muestra para los MA generales y de subgrupos. Mediante un MAR compararon y clasificaron los regímenes incluidos. Un total de 22 ECAs con 9.968 pacientes con MM y 15 regímenes fueron incluidos. Se detectó una heterogeneidad significativa para la SLP, pero no para la SG. Los metaanálisis mostraron que el mantenimiento que contenía nuevos agentes mejoró significativamente la SLP pero no la SG (tasa de riesgo para SLP (HR 0.59, IC95% 0.54 a 0.64); para SG (HR 0.93, IC95% 0.87 a 1.00), en comparación con los controles. Los análisis de subgrupos revelaron que las terapias basadas en lenalidomida son mejores que las basadas en talidomida (HR 0.50 y 0.66, respectivamente; $P = 0,001$). El MAR reveló que la mayoría de los regímenes de mantenimiento que contenían nuevos agentes fueron significativamente mejores que la simple observación en términos de SLP pero no de SG. El agente único de lenalidomida fue el más efectivo, considerando tanto SLP como SG (25).

Giri et al. (2020) (22) publicaron un MER en el que se evaluó la efectividad y seguridad de diferentes regímenes de primera línea para pacientes con nuevo diagnóstico de MM quienes no son candidatos a trasplante o son mayores. Se evaluaron los desenlaces SLP, SG, TRG y toxicidad grado 3/4. Se incluyeron 27 ECA fase II/III con 12.194 pacientes. La mayoría de los estudios tuvieron riesgo bajo para aleatorización de la asignación, cegamiento de la asignación, desgaste y reporte selectivo. No obstante, la mayoría fueron de etiqueta abierta y sin enmascaramiento de la medición del desenlace. Se evaluaron los esquemas DaraVMP, DaraRd, VMPTVT, VRd, VTP, VTd, VMP, bortezomib/melfalán/prednisolona/siltuximab (VMPS), MPR, VD, MPTT, MPT, CPR, CTd, MelDex, Rd, Rd18, Mel100, Td, MP, MPR, d-IFN, d. Para la SLP, los cuatro regímenes más efectivos fueron: VMPSDara (SUCRA 0.96), DaraRd (SUCRA 0.84), VMPTVT (SUCRA 0.83) y VRd (SUCRA 0.73). Dentro de estos, el perfil de toxicidad fue más favorable para DaraRd. Se concluye que, para la primera línea de tratamiento en estos pacientes, mayor efectividad se acompaña de mayor toxicidad y se debe tomar la decisión teniendo en cuenta este balance. Se declara que no hubo financiación relevante (22).

Sun et al. (2017) (15) publicaron un MA de ECA fase III, en el que se evaluó la efectividad y seguridad de esquemas con tripletas de medicamentos versus dupletas para el tratamiento de pacientes con MMRR. Se evaluaron los desenlaces SLP, SG, TRG, RC, respuesta completa muy buena y toxicidad grado 3/4. Se incluyeron 5 ECAs con 3.179 pacientes. La calidad de los estudios incluidos varió de alta a moderada con puntaje en la escala de Jadad de cinco en dos estudios y de tres en tres estudios. No se compararon esquemas específicos. Los resultados indican que las combinaciones triples mejoraron la SG en comparación con las

combinaciones dobles (HR, 0.81, IC95% 0.71 a 0.94, p 0.004). Los resultados para SLP también favorecieron las tripletas (HR 0.68, IC95% 0.62 a 0.74, p < 0.001). Se encontró en las tripletas mayor incidencia de eventos adversos grado 3/4 (RR 1.11, IC95% 1.05 a 1.18, P = 0.001) y trombocitopenia grado 3/4 (RR 1.64, IC95% 1.13 a 2.38, P = 0.009) en comparación con el uso de dupletas. No se encontraron diferencias en la frecuencia de infecciones grado 3/4, neutropenia, anemia y EA fatales. En conclusión, el uso de tripletas en esta población evidencia mayor efectividad, pero mayor toxicidad en comparación con la dupletas. Se declara que no hubo financiación (15).

Sekine et al. (2019) (33) llevaron a cabo MAR para comparar la efectividad y seguridad de diferentes esquemas de tratamiento para pacientes con MMRD quienes no son candidatos a trasplante. Se evaluaron los desenlaces SLP, SG, respuesta completa, TRG y toxicidad. Se incluyeron 29 ECA con 14.533 pacientes reclutados. Todos los estudios tuvieron bajo a moderado riesgo de sesgo evaluado mediante la herramienta RoB, mostrando que la mayor limitación fue el no enmascaramiento de los participantes y los evaluadores. Se compararon 25 esquemas de tratamiento. Los esquemas con lenalidomida y bortezomib mostraron mejor SG en comparación con esquemas basados en talidomida (Rd/CTD, HR 0.7, IC95% 0.53 a 0.93; VMP/TD HR 0.45, IC95% 0.29 a 0.69). En cuanto a la SLP, daratumumab (D) más V (Dara-VMP) mostró resultados superiores a los esquemas que contienen R (Dara-VMP/MPR, HR 0.52, IC95% 0.34 a 0.77), V más T (Dara-VMP/VTd, HR 0.56, IC95% 0.37 a 0.65) y T (Dara-VMP/CTD, HR 0.34, IC95% 0.23 a 0.49). Se encontró mayor frecuencia de eventos adversos grado 3-4 para RD y CPR (trombóticos); VTd, VTP y VMPT-VT (neurológicos); Rd y VAd (infecciosos); MPRR y VAd (hematológicos); Vd y VTd (gastrointestinales); VAd, VMPCc y Rd (cardiovasculares). Se concluye que se evidencia beneficio clínico de la incorporación de estrategias que combinen agentes novedosos (anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras e inhibidores del proteasoma) en tripletas o cuatripletas, o aquellas que comprendan el uso a largo plazo de lenalidomida como tratamientos estándar de primera línea. Además, se establece el lugar de Dara como alternativa para el tratamiento inicial. Se declara que no hubo financiación (33).

Blommestein et al. (2019) (10) realizó un MAR para pacientes con MM no candidatos a trasplante que sintetiza evidencia directa e indirecta y permite una comparación de todos los tratamientos. Se identificaron ECAs relevantes mediante una RSL en EMBASE®, MEDLINE® y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde enero de 1999 hasta marzo de 2016. Sintetizó datos de resultados de eficacia en la SPL en un MAR de efectos aleatorios. En total, se identificaron 24 estudios que incluían 21 tratamientos. Según los resultados de este estudio, el HR para la SLP fue favorable para todos los tratamientos con MM en no candidatos a trasplante en comparación con la dexametasona (HR que oscilan entre 0.19 a 0.90). Daratumumab-bortezomib, melfalán, prednisona y bortezomib, melfalán, prednisona, talidomida con mantenimiento de bortezomib-talidomida se identificaron como los tratamientos más efectivos (HR 0.19, IC95% 0.08 a 0.45 y

HR 0.22, IC95% 0.10 a 0.51) respectivamente. El HR y el IC del 95 % para los tratamientos actualmente recomendados, VRd, y Rd en comparación con d, fueron 0.31 (0.16 a 0.59), 0.39 (0.20 a 0.75), y 0.44 (0.29-0.65), respectivamente (10).

Giri et al. (2020) (23), evaluó el beneficio asociado con la adición de Dara a los regímenes de tratamiento del MM de alto riesgo definido citogenéticamente como presencia de t(4;14), t(14;16) o del(17p), se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, registros de ensayos clínicos y bibliotecas de reuniones desde el inicio hasta el 2 de enero de 2020, se incluyeron ECAs de fase III que compararon regímenes básicos de MM con el mismo régimen más Dara en MMRD o en MMRR. Dos investigadores extrajeron los datos del estudio de forma independiente. Los log-HR relativos se agruparon utilizando un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se evaluó mediante el Cochran Q y el estadístico *I*². De 5.194 estudios seleccionados, 6 ensayos fueron elegibles, incluidos 3 ensayos para MMRD (2.528 pacientes; 358 con MM de alto riesgo y 3 ensayos para MMRR (1.533 pacientes; 222 con MM de alto riesgo). Entre los pacientes con MMRD de alto riesgo, la adición de Dara a los regímenes básicos se asoció con una mejor SLP (HR 0.67, IC 95% 0.47 a 0.95 P = 0.02), con poca evidencia de heterogeneidad (Cochran Q, P = 0.77; *I*²: 0%). Se observaron resultados similares entre los pacientes con MMRR de alto riesgo (HR 0.45, IC95% 0.30 a 0.67, P <0.001), con una heterogeneidad (Cochran Q, P = 0.63; *I*²: 0 %). Este estudio sugiere que la incorporación de Dara a los regímenes básicos puede estar asociada con una mejor SLP entre los pacientes con MMRD de alto riesgo o MMRR (23).

Liu et al. (2017) (26) llevó a cabo una RS y MAR que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de las terapias iniciales para pacientes adultos mayores con MM. Se incluyeron 19 ECAS para un total de 7.235 participantes y evaluaron 17 regímenes de tratamiento. Todos los estudios incluidos tuvieron alta calidad. El análisis mostró que en comparación con MP, todos los regímenes presentaron tasas más altas de RC/respuesta casi completa, sin embargo, Rd administrada en 18 ciclos (RR 7.14, IC95% 4,39 a 11,6), así como Rd administrada de manera continua (RR 7.28, IC95% 4.48 a 11.83) y VMPS (RR 7.35, IC95% 4.42 a 12.23) fueron más eficaces que VMP (RR 5.25, IC95% 3.35 a 7.76), Vd (RR 4.6, IC95% 2.86 a 7.42), CPR (RR 2.08, IC95% 1.25 a 3.45), MPT (RR 4.71, IC95% 2.98 a 7.43), MPR (RR 2.65, IC95% 1.83 a 3.84) y Td (RR 1.97, IC95% 1.2 a 3.25). Así mismo, se obtuvieron resultados similares para la TRG en comparación con MP, mostrando que Rd administrado de manera continua (RR 2.45, IC95% 2 a 2.99), Rd en 18 ciclos (RR 2.39, IC95% 1.95 a 2.92), VMPT-VT (RR 2.11, IC95% 1.79 a 2.49) y VMPS (RR 2.12, IC95% 1.69 a 2.68) se clasificaron como los cuatro mejores regímenes para este desenlace seguidos por MPT (RR 2.03, IC95% 1.69 a 2.44), Vd (1.93, IC95% 1.58 a 2.35), VMP (RR 1.93, IC95% 1.66 a 2.24) y Rd en 9 ciclos (RR 1.38, IC95% 1.14 a 1.68). Para la SLP, en comparación con MP, se evidenció que Rd administrado de manera continua (HR 0.41, IC95% 0.21-0.79), MPR-R (HR 0.58, IC95% 0.41-0.84) y MPT-T (HR 0.72, IC95% 0.55-0.95) fueron mejores. Rd administrado de manera continua dio como resultado una mejor SLP que CPR, CTd, que Rd en 9 ciclos, MP, MPR y Td. Este estudio concluyó que los dos tratamientos iniciales Rd 1en 8 ciclos y Rd

administrado de manera continua, especialmente este último, tuvieron mejor resultado en eficacia y pronóstico. Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigación de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (26).

Cao et al. (2021) (20), un MA que evaluó la eficacia y seguridad de la adición de Dara a los esquemas de tratamiento de pacientes con diagnóstico de MMRR, después de haber recibido uno o dos regímenes previos con inhibidores de proteosoma o inmunomoduladores. Se incluyeron 3 ensayos clínicos fase III con un total de 1.497 pacientes. Los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo para aleatorización y cegamiento de la asignación, así como para reporte incompleto de datos y reporte selectivo, aunque no hubo cegamiento de participantes y personal, ni en la medición de desenlaces. El grupo de intervención incluyó 833 pacientes y fue tratado con DaraKd, DaraVd o DaraRd, mientras que el grupo control incluyó 644 pacientes y recibió Kd, Vd o Rd. La respuesta total se observó en 723 (86.8%) pacientes en el grupo de intervención y 474 (71,4%) pacientes del grupo control. La adición Dara incrementó la respuesta total (RR 1.21, IC95% 1.15 a 1.28, $P < 0.001$). Por otro lado, la RC fue alta en el grupo de Dara lográndose en 294 (35.3%) pacientes del grupo de intervención y 101 (15.2%) del grupo control (RR 2.43, IC95% 2.00 a 2.96, $P < 0.001$). Un total de 584 (70.1%) pacientes del grupo de intervención y 279 (42.0%) de pacientes del grupo control lograron MBRP o mejor, donde los pacientes tratados con adición de Dara mostraron una alta tasa de respuesta (RR 1.63, IC95% 1.48 a 1.80, $P < 0,001$). No hubo evidencia de heterogeneidad en los análisis para SLP entre los grupos de intervención y control cuando se realizaron análisis por subgrupos de edad, estadio de la enfermedad (ISS) y perfil genético entre otros. Los pacientes que recibieron Dara tuvieron alta incidencia de linfopenia (RR 1.65, IC95% 1.11 a 2.47), neuropatía periférica (RR 1.33 IC95% 1.02 a 1.73, $P = 0.04$) e infección del tracto respiratorio superior (RR 1.40 IC95% 1.12 a 1.74, $P = 0.04$). Se concluye que la inclusión de Dara en la terapia en pacientes con MMRR es benéfica y tiene un perfil de seguridad aceptable. La SLP es consistente independientemente de las características basales del paciente o de los agentes terapéuticos previos (20).

4.2.2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

Se incluyeron 51 RSL para evaluación del riesgo de sesgo, la cual se realizó por duplicado aplicando la herramienta ROBIS. Se encontró 19 estudios con bajo riesgo de sesgo en la evaluación global; 8 estudios con riesgo de sesgo no claro y 24 estudios con alto riesgo de sesgo. Los dominios en los cuales se encontraron mayores preocupaciones fueron el dominio 3 (recolección de datos y evaluación de los estudios) en el 55% ($n = 28$) de los estudios y en el dominio 4 (síntesis y resultados) en el 47% ($n = 27$) de las RSL evaluadas.

En 11 estudios evaluados se encontró bajo riesgo de sesgo en los 4 dominios de ROBIS y con igual calificación por los dos revisores. No se presentaron discrepancias con necesidad de resolución por un tercer revisor.

Para la evaluación del riesgo de sesgo del ECA identificado en la búsqueda dirigida, se utilizó la herramienta de evaluación RoB2 de Cochrane. Este estudio, evaluó la bendamustina más dexametasona comparado con melfalán más dexametasona en pacientes con nuevo diagnóstico, tuvo una valoración global de riesgo de sesgo no claro principalmente por algunas preocupaciones en los dominios 1 y 2 de la herramienta (método de aleatorización y ocultamiento de la asignación respectivamente).

En el Anexo H se presenta la evaluación completa del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos para la evaluación de efectividad y seguridad.

4.2.3 Síntesis de evidencia

Para dar respuesta a las cuatro preguntas planteadas en este posicionamiento, se incluyeron 20 estudios de los cuales 19 fueron RSL con MA y MAR (9–27) y un ECA (28). Para el estudio de Ramasamy *et al.* 2020 (12), se realizó nuevamente el MAR incluyendo el ECA identificado por búsqueda dirigida, para los desenlaces de SLP y SG para pacientes con MM no candidatos a trasplante, este último autor incluye la bendamustina que es una molécula incluida en la pregunta PICO para este grupo de pacientes.

A continuación, se presenta información general de los estudios incluidos que fueron empleados para dar respuesta a cada una de las preguntas planteadas; las características de estos se describen de manera más detallada en el Anexo I.

4.2.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea

Primer pregunta: ¿En pacientes con MM sintomáticos candidatos a trasplante, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento en las fases de inducción y mantenimiento?

Para responder la pregunta relacionada con la efectividad y la seguridad de diferentes regímenes de inducción, en el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de MM quienes son candidatos a trasplante, se seleccionó un MAR publicado por Zeng *et al.* en 2017 (19). Este estudio tuvo el objetivo de comparar la efectividad temprana y la supervivencia de los esquemas de inducción para pacientes elegibles para trasplante con MM no tratado. Los desenlaces evaluados fueron SG, SLP y TRG.

Este MAR incluyó 14 ECAs (34–47) con 4.763 participantes, en los que se compararon cabeza a cabeza, 14 esquemas terapéuticos entre sí. Los esquemas evaluados fueron los siguientes: d, VDxd, Td, VAd, Vd, VTd, VCd, VRd, TDxd, VTdC, Cd, Rd y VBMCP-VBAD-B. La configuración de la red es presentada en los perfiles de evidencia correspondientes.

La evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos en este MAR mostró en todos los casos preocupaciones relacionadas con el enmascaramiento de los

participantes y de los evaluadores del desenlace. En siete estudios se identificaron preocupaciones relacionadas con el ocultamiento de la asignación.

4.2.5 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM no candidatos a trasplante de médula ósea

Segunda pregunta: ¿En pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante frágiles y no frágiles, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera línea para la terapia inicial y continua?

Para responder la segunda pregunta, con relación a la efectividad de diferentes regímenes de inducción (terapia inicial), en el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de MM quienes no son candidatos a trasplante, se realizó un MAR con los desenlaces de efectividad de 9 estudios primarios para SLP y de 10 para SG, provenientes del estudio integrativo de Ramasamy *et al.* en 2020 (12) y se complementó con el estudio de Pönisch *et al.* en 2006 (28). Los desenlaces de supervivencia fueron evaluados a 1 año de seguimiento dado la mayor información reportada en este periodo de tiempo.

4.2.6 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM en primera recaída

Tercera pregunta: ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de primera recaída?

Para la tercera pregunta se evaluaron 11 esquemas de tratamiento: VDxd, VRd, Kd, KRd, DaraVd, DaraRd, DaraPomd, EloRd, IxaRd, PomVd y Pomd.

Para la combinación VDxd no se encontraron ECAs que permitieran obtener evidencia comparada para los desenlaces de interés, por lo tanto, se realizó una búsqueda dirigida específicamente para esta combinación. Se encontraron cuatro estudios (48–51) que fueron descartados después de su lectura: Takamatsu *et al.* 2013 (48) es un estudio fase 2 en pacientes con RRMM tratados con VDxd en el que se evaluaron RC, SLP y SG con una muestra de 26 pacientes, es un estudio de un solo brazo; Takamatsu, *et al.* 2010 (49) es un estudio fase 1, precursor del estudio de Takamatsu *et al.* 2013, en el cual se evaluaron 11 pacientes para determinar la dosis de bortezomib. Por su parte Callander *et al.* 2014 (50) es un estudio de prevención de la neuropatía periférica inducida por bortezomib en pacientes con RRMM tratados con VDxd, donde estudiaron 32 pacientes y se ofrecen datos de linfopenia y neuropatía grado 3-4 pero el estudio no fue aleatorizado; finalmente Lee *et al.* 2010 (51) es un estudio de fase 2 de un solo brazo de 40 pacientes con RRMM tratados con VDxd-Td.

Para las demás combinaciones fue recuperada evidencia proveniente de MAR, MA y ECAs. Los desenlaces de efectividad más frecuentemente reportados fueron la SLP y la SG, entre los EA los más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, la neuropatía periférica y la anemia grado 3 y 4.

Con relación a los desenlaces de efectividad, la combinación con mejores resultados con relación a su comparador fueron los esquemas con Dara (DaraRd, DaraVd, DaraPomd), EloRd, Pomd y KRd.

Con relación a los desenlaces de seguridad, para las infecciones del tracto superior y neumonía, para la mayoría de los estudios no se encontró diferencias, solamente para la comparación KRd vs Rd, se presentaron menos eventos de infección de tracto respiratorio superior en el grupo de Rd. La revisión de Balmaceda *et al.* 2021 (9), concluye que el riesgo de infección (grado 3 o más) es mayor entre pacientes que reciben tratamientos que contienen Pomd y regímenes con Dara como DaraRd y DaraVd. Con relación a la neuropatía periférica en grado 3 y 4, para la comparación DaraVd vs Vd se obtuvieron resultados a favor de DaraVd y para la comparación Kd vs Vd también se encontró evidencia a favor de Kd, para las demás comparaciones no se encontraron diferencias entre las intervenciones para este desenlace y finalmente para anemia grado 3 y 4 no hubo diferencia entre los esquemas comparados, excepto para Kd vs Vd donde los pacientes tratados con Vd presentaron menos eventos.

4.2.7 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad para pacientes con MM en segunda recaída

Cuarta pregunta: ¿En pacientes con MM sintomático refractario o en recaída, cuál es la efectividad y la seguridad del tratamiento de segunda recaída y más recaídas?

Para la cuarta pregunta del posicionamiento que evalúa la efectividad y seguridad de los tratamientos para el MM en segunda recaída se encontró un total de tres MAR, Dimopoulos *et al.* 2018 (21); Maiese *et al.* 2018 (31) y Weisel *et al.* 2019 (17), y cinco RSL, Balmaceda *et al.* 2021 (52); Cao *et al.* 2021 (20); Giri *et al.* 2020 (23); Kiss *et al.* 2021 (32) y Sun *et al.* 2017 (53). Las combinaciones de moléculas más frecuentemente evaluadas por los estudios fueron DaraVd, DaraRd, EloRd, IxaRd y DaraPomd para la población en segunda recaída. Los desenlaces de efectividad medidos fueron SLP, SG, MBRP, RC y EMR, mientras que los de seguridad fueron neutropenia, neuropatía periférica, muerte y anemia.

Tabla 4-4. Moléculas con resultados estadísticamente significativos

Tratamiento	SLP	SG	EMR	RC	MBRP	Neutropenia	Anemia
DaraVd	x	x	x	x			
DaraPomd	x		x	x	x		
DaraRd	x	x		x			x
Kd	x	x		x	x		X
IxaRd	x			x	x		
KRd	x						
EloRd	x					x	

Fuente: elaboración propia

4.2.7.1 Síntesis de evidencia de efectividad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea

4.2.7.1.1 Resultados de efectividad para supervivencia libre de progresión (SLP)

La SLP fue evaluada en 8 de los 14 estudios incluidos (36–38,40,41,43,44,47). La distribución de la red se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Los esquemas terapéuticos que mostraron SLP significativamente mayor, en comparación con Td, fueron: VDxd (HR 0.54, IC95% 0.31 a 0.96), Vd (HR 0.61, IC95% 0.38 a 0.99), VTd (HR 0.74, IC95% 0.59 a 0.93), VBMCP-VBAD-B (HR 0.60, IC95% 0.49 a 0.74), TDxd (HR 0.49, IC95% 0.28 a 0.87) y VTdC (HR 0.54, IC95% 0.31 a 0.97).

En cuanto a los esquemas incluidos en la pregunta PICO, solo VDxd y Vd tuvieron evaluación de SLP. La comparación VDxd vs Vd no mostró diferencia significativa en términos de SLP (HR 0.89, IC95% 0.65 a 1.2). En comparación con Td, VDxd tuvo un beneficio levemente mayor que Vd en la SLP (HR 0.54, IC95% 0.31 a 0.96 vs HR 0.61, IC95% 0.38 a 0.99) (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). A diferencia de Vd, VDxd mostró mejor SLP en comparación con VAd (HR 0.74, IC95% 0.62 a 0.89).

La certeza en la evidencia fue moderada para la comparación VDxd vs VAd, debido a que la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado. Para las demás comparaciones la calidad de la evidencia fue muy baja, debido al riesgo de sesgo identificado, imprecisión y evidencia indirecta.

Tabla 4-5. Supervivencia libre de progresión en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

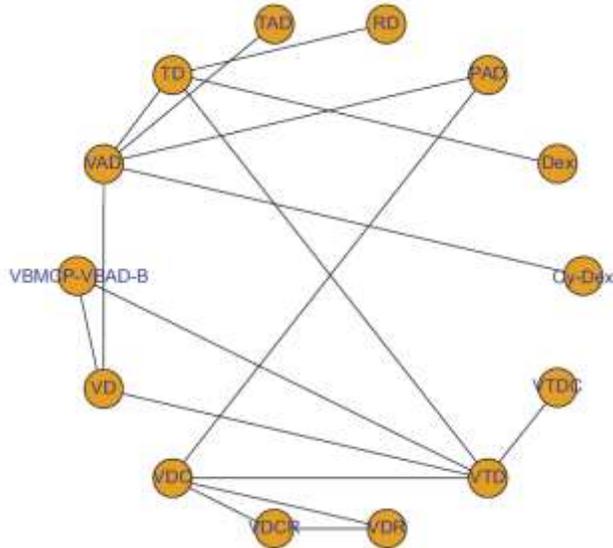
Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)
<i>NMA-SoF table</i>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea

Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd

Comparador(es) (referencia): Cy-dex (Cd) y entre ellos mismos



Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763		Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)			
		VDxd	Vd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.309 participantes)	VAD (Evidencia directa; 1 ECA; 827 participantes)	VTD (Evidencia indirecta; 5 ECA; 2.352 participantes)
Supervivencia libre de progresión (SLP)					
VDxd	No aplica	HR 0.89 (0.65 a 1.2)	HR 0.74 (0.62 a 0.89)	HR 0.73 (0.44 a 1.2)	Sonneveld, 2012 (38) Harousseau, 2010 (43) Moreau, 2011 (37) Mai, 2015 (42) Moreau, 2016 (46)
		0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	
		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{b,c}	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada ^a	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	
		Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	
Vd	HR 1.1 (0.83 a 1.5) 0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	No aplica	HR 0.84 (0.65 a 1.1)	HR 0.83 (0.55 a 1.3)	Sonneveld, 2012 (38) Harousseau, 2010 (43) Moreau, 2011 (37)
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{b,c}		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,c}	
	Ranking (IC 95%) NR		Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	

Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)				
	Td (Evidencia indirecta; 5 ECA; 2.261 participantes)	TDxd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.383 participantes)	Cd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.139 participantes)	VTCD (Evidencia indirecta; 6 ECA; 2.450 participantes)	Estudios
Supervivencia libre de progresión (SLP) (Continuación)					
VDxd	HR 0.54 (0.31 a 0.96)	HR 1.1 (0.85 a 1.4)	HR 0.81 (0.55 a 1.2)	HR 1.0 (0.48 a 2.1)	Sonneveld, 2012 (38)
	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	Cavo, 2005 (45) Lokhorst, 2010 (47) Mellqvist, 2008 (40)
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,d}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	Ludwig, 2015 (44) Harousseau, 2010 (43)
	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Moreau, 2011 (37) Mai, 2015 (42) Moreau, 2016 (46)
Vd	HR 0.61 (0.38 a 0.99)	HR 1.3 (0.91 a 1.7)	HR 0.92 (0.60 a 1.4)	HR 1.1 (0.58 a 2.2)	Harousseau, 2010 (43)
	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	Cavo, 2005 (45) Rosiñol, 2012 (36)
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,d}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	Moreau, 2011 (37)
	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Lokhorst, 2010 (47) Mellqvist, 2008 (40) Ludwig, 2015 (44)
NMA-SoF definiciones de la tabla * Líneas solidas reportan comparaciones directas ** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.). *** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control. NR: Dato no reportado por el estudio. VDxd : bortezomib, doxorubicina, dexametasona. VRD : bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VCd : bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona. Vd : bortezomib, dexametasona. VAD : vincristina, doxorubicina, dexametasona. VTD : bortezomib, talidomida, dexametasona. Td : talidomida, dexametasona. TDxd : talidomida, doxorubicina, dexametasona. Cd : ciclofosfamida, dexametasona. VTCD : bortezomib, talidomida, ciclofosfamida, dexametasona.					
Pies de página explicando las calificaciones					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

- a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.
- b. La estimación proviene de comparaciones indirectas entre varios estudios.
- c. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.
- d. El intervalo de confianza incluye valores de tamaño del efecto alto y bajo

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.7.1.2 Resultados de efectividad para supervivencia global (SG)

La SG fue evaluada en 8 de los 14 estudios incluidos (36–38,40,41,43,44,47). La distribución de la red se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Los resultados de este estudio mostraron que las demás comparaciones no tuvieron diferencias significativas en términos de SG

La certeza en la evidencia para todas las comparaciones fue muy baja, debido a que la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado; así como imprecisión y evidencia indirecta.

Tabla 4-6. Supervivencia global en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)				
<i>NMA-SoF table</i>				
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos</p>				
<p>Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>			
	<p>VDxd</p>	<p>Vd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.309 participantes)</p>	<p>VAD (Evidencia directa; 1 ECA; 827participantes)</p>	<p>VTD (Evidencia directa; 5 ECA; 2.352 participantes)</p>

Supervivencia global (SG)						
VDxd	No aplica	HR 0.82 (0.49 a 1.4)	HR 0.77 (0.6 a 1.0)	HR 1.4 (0.75 a 2.8)	Sonneveld, 2012 (38) Harousseau, 2010 (43) Moreau, 2011 (37) Mai, 2015 (42) Moreau, 2016 (46)	
		0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)		
		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}		
		Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR		
Vd	No aplica	HR 1.2 (0.72 a 2.0)	HR 0.94 (0.6 a 1.5)	HR 1.7 (0.82 a 3.7)	Sonneveld, 2012 (38) Harousseau, 2010 (43) Moreau, 2011 (37)	
		0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)		
		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{b,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,c}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,c}		
		Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR		
Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)					
	Td (Evidencia indirecta; 5 ECA; 2.261 participantes)	TDxd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.383 participantes)	Cd (Evidencia indirecta; 2 ECA; 1.139 participantes)	VTCD (Evidencia indirecta; 6 ECA; 2.450 participantes)	Estudios	
Supervivencia global (SG) (Continuación)						
VDxd		HR 1.2 (0.58 a 2.5)	HR 0.81 (0.56 a 1.2)	HR 0.75 (0.36 a 1.6)	HR 1.7 (0.64 a 4.3)	Sonneveld, 2012 (38)
		0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	Cavo, 2005 (45) Lokhorst, 2010 (47)
		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	Mellqvist, 2008 (40) Ludwig, 2015 (44)			
		Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Harousseau, 2010 (43) Moreau, 2011 (37) Mai, 2015 (42)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

					Moreau, 2016 (46)
Vd	HR 1.5 (0.64 a 3.3)	HR 0.98 (0.58 a 1.6)	HR 0.91 (0.40 a 2.1)	HR 2.0 (0.72 a 5.6)	Harousseau, 2010 (43)
	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	Cavo, 2005 (45)
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b,c}	Rosiñol, 2012 (36)			
	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR	Moreau, 2011 (37)
					Lokhorst, 2010 (47)
					Mellqvist, 2008 (40)
					Ludwig, 2015 (44)

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: dato no reportado por el estudio. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona. **Vd**: bortezomib, dexametasona. **VAD**: vincristina, doxorubicina, dexametasona. **VTD**: bortezomib, talidomida, dexametasona. **Td**: talidomida, dexametasona. **TDxd**: talidomida, doxorubicina, dexametasona. **Cd**: ciclofosfamida, dexametasona. **VTCD**: bortezomib, talidomida, ciclofosfamida, dexametasona.

Pies de página explicando las calificaciones

a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

b. La estimación proviene de comparaciones indirectas entre varios estudios.

c. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.

d. El intervalo de confianza incluye valores de tamaño del efecto alto y bajo

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.7.1.3 Resultados de efectividad para respuesta completa (RC)

La RC no fue evaluada por el MAR seleccionado. A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Ninguna de las comparaciones evaluadas mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de RC.

La certeza en la evidencia para todas las comparaciones fue muy baja, debido a imprecisión y riesgo de sesgo de los estudios incluidos, dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

Tabla 4-7. Respuesta completa en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)
<i>NMA-SoF table</i>

Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea

Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd

Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos

Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763		Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)			
		VRD (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)	VDxd (Evidencia directa; 1 ECA; 1.139 participantes) (42)	VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35) (42)	Explicaciones
Respuesta completa (RC)					
VRD	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 1.12 (0.47 a 2.63)	Kumar, 2012 (35)	
			2.5 más por 100 (De 11.2 menos a 34.6 más)		
			⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}		
			Ranking (IC 95%) NR		
VDxd	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 0.52 (0.25 a 1.06)	Mai, 2015 (42)	
			4 menos por 100 (De 6.3 menos a 0.5 más)		
			⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}		
			Ranking (IC 95%) NR		
VCd	RR 0.89 (0.38 a 2.08)	RR 1.9 (0.94 a 3.87)	No aplica	Kumar, 2012 (35) Mai, 2015 (42)	
	2.6 menos por 100 (De 14.8 menos a 25.7 más)	3.9 más por 100 (De 0.3 menos a 12.6 más)			
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}			

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR		
NMA-SoF definiciones de la tabla				
* Líneas solidas reportan comparaciones directas				
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).				
*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.				
NR: Dato no reportado por el estudio. VRD : bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VDxd : bortezomib, doxorubicina, dexametasona. VCd : bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.				
Pies de página explicando las calificaciones				
a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.				
b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.				

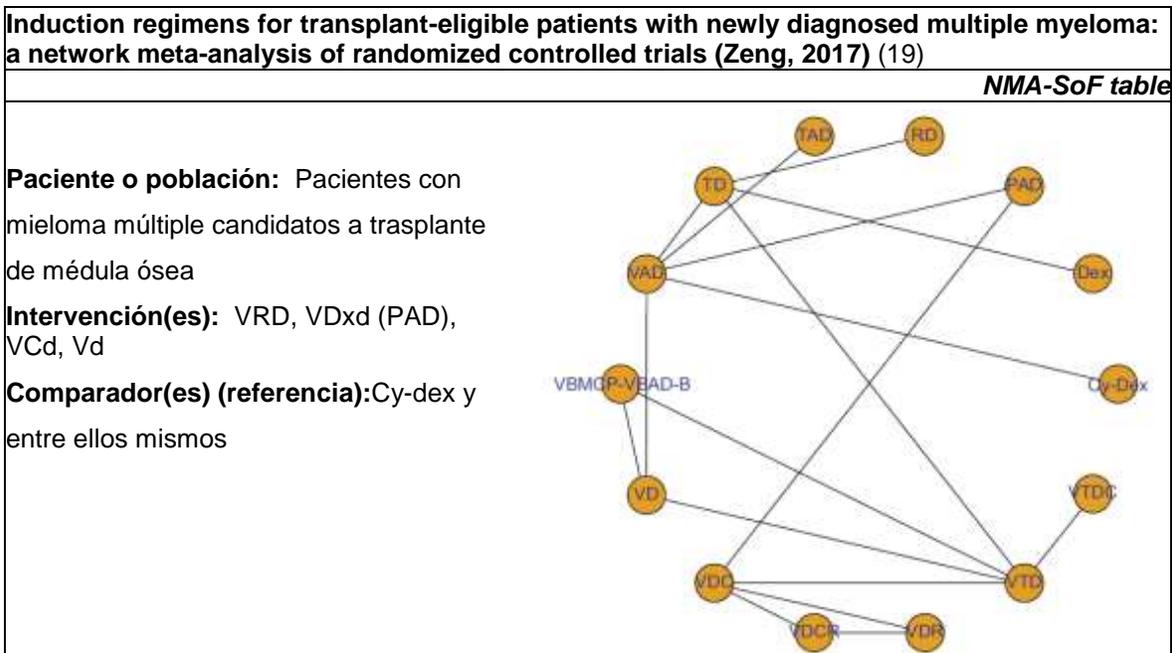
Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.7.1.4 Resultados de efectividad para muy buena respuesta parcial (MBRP)

La mayor o igual MBRP no fue evaluada por el MAR seleccionado. A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Ninguna de las comparaciones evaluadas mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de mayor o igual MBRP.

La certeza en la evidencia para todas las comparaciones fue muy baja, debido a imprecisión y riesgo de sesgo de los estudios incluidos, dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

Tabla 4-8. Muy buena respuesta parcial en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante



Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)				
Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763	VRD (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)	VDxd (Evidencia directa; 1 ECA; 1.139 participantes) (42)	VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35) (42)	Estudios
Muy buena respuesta parcial (MBRP)				
VRD	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 1.20 (0.75 a 2.13) 7.9 más por 100 (De 9.8 menos a 44.5 más) ⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b} Ranking (IC 95%) NR	Kumar, 2012 (35)
VDxd	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 0.92 (0.73 a 1.17) 3 menos por 100 (De 10 menos a 6.3 más) ⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b} Ranking (IC 95%) NR	Mai, 2015 (42)
VCd	RR 0.78 (0.46 a 1.32) 11 menos por 100 (De 27 menos a 16 más) ⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b} Ranking (IC 95%) NR	RR 1.08 (0.85 a 1.36) 2.7 más por 100 (De 5.1 menos a 12.3 más) ⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b} Ranking (IC 95%) NR	No aplica	Kumar, 2012 (35) Mai, 2015 (42)
NMA-SoF definiciones de la tabla				
* Líneas solidas reportan comparaciones directas				
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).				
*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.				
NR: Dato no reportado por el estudio. VRD : bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VDxd : bortezomib, doxorubicina, dexametasona. VCd : bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.				
Pies de página explicando las calificaciones				
a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.				
b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.				

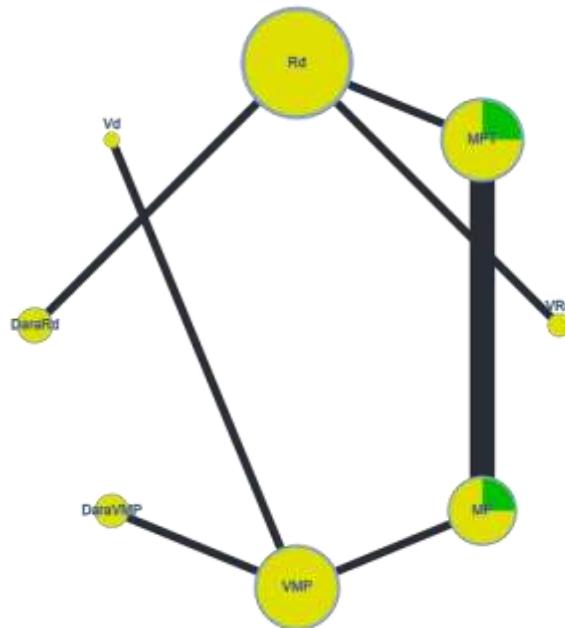
Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.7.2 Síntesis de evidencia de efectividad de tratamiento en pacientes con MM no candidatos a trasplante de células madre

4.2.7.2.1 Resultados de efectividad para supervivencia libre de progresión (SLP)

En un MAR de elaboración propia, se incluyeron 9 ensayos clínicos, los cuales evaluaron SLP a 1 año en pacientes con MM no elegibles a trasplante, frágiles y no frágiles, comparando los siguientes ocho esquemas terapéuticos: DaraVMP, DaraRd, VMP, Rd, Vd, VRd, MPT y MP (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En comparación con MP, la SLP en 1 año desde la aleatorización fue evaluada a través de comparaciones directas e indirectas.

Figura 4-1. Red de comparaciones en desenlace SLP a 1 año de pacientes con MM no candidatos a trasplante



El tamaño de los nodos corresponde al tamaño de la muestra (n), el color de los nodos al riesgo de sesgos de los estudios que incluyen esa combinación terapéutica y el grosor de las líneas al número de estudios.

Fuente: elaboración propia

La terapia con DaraRd en pacientes con MM de recién diagnóstico no candidatos a trasplante de médula ósea, fue superior y estadísticamente significativa al compararse contra Rd (RR 1.22; IC95% 1.12 a 1.33), Vd (RR 1.43; IC95% 1.01 a 2.01), VMP (RR 1.3; IC95% 1.04 a 1.63), MPT (RR 1.31; IC95% 1.15 a 1.5) y MP (1.55; IC95% 1.32 a 1.83). Comparado contra el comparador (combinación de MP), se identificó que todas las terapias fueron superiores en SLP a 1 año ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

No se encontró heterogeneidad estadística en estas comparaciones ($I^2 = 1\%$, valor $p = 0.36$; $\tau = 0.008$).

Tabla 4-9. Comparaciones con respecto a la supervivencia libre de progresión en 12 meses. Valores en RR (IC 95%)

DaraRd	1.25 (0.99, 1.57)	1.22 (1.12, 1.33)	1.43 (1.01, 2.01)	1.3 (1.04, 1.63)	1.12 (0.99, 1.27)	1.31 (1.15, 1.5)	1.55 (1.32, 1.83)
0.8 (0.64, 1.01)	DaraVMP	0.98 (0.79, 1.22)	1.15 (0.88, 1.5)	1.04 (0.99, 1.1)	0.9 (0.71, 1.14)	1.05 (0.87, 1.27)	1.25 (1.06, 1.47)
0.8 (0.75, 0.89)	1.02 (0.82, 1.27)	Rd	1.17 (0.84, 1.63)	1.07 (0.87, 1.31)	0.92 (0.84, 1.01)	1.07 (0.97, 1.19)	1.27 (1.17, 1.46)
0.7 (0.5, 0.99)	0.87 (0.67, 1.14)	0.85 (0.61, 1.19)	Vd	0.91 (0.7, 1.18)	0.79 (0.56, 1.11)	0.92 (0.67, 1.26)	1.09 (0.8, 1.47)
0.77 (0.62, 0.96)	0.96 (0.91, 1.01)	0.94 (0.76, 1.16)	1.1 (0.85, 1.43)	VMP	0.86 (0.69, 1.08)	1.01 (0.84, 1.21)	1.2 (1.03, 1.4)
0.89 (0.79, 1.01)	1.11 (0.88, 1.41)	1.09 (0.99, 1.2)	1.27 (0.9, 1.8)	1.16 (0.92, 1.46)	VRd	1.17 (1.01, 1.34)	1.39 (1.17, 1.64)
0.76 (0.67, 0.87)	0.95 (0.79, 1.15)	0.93 (0.84, 1.03)	1.09 (0.8, 1.5)	0.99 (0.83, 1.19)	0.86 (0.74, 0.99)	MPT	1.19 (1.08, 1.3)
0.64 (0.55, 0.76)	0.8 (0.68, 0.94)	0.79 (0.68, 0.9)	0.92 (0.68, 1.24)	0.84 (0.72, 0.98)	0.72 (0.61, 0.85)	0.84 (0.77, 0.92)	MP

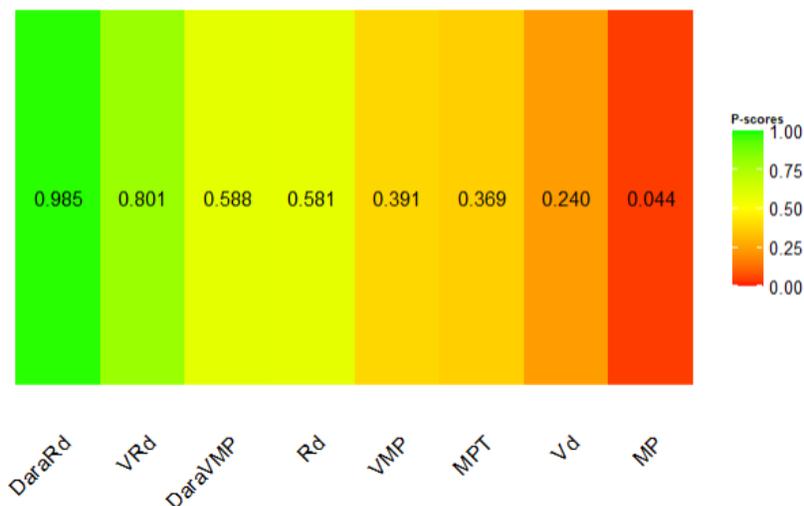
Abreviaturas: DaraRD: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; DaraVMP: daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; MP: melfalán-prednisona; MPT: melfalán-talidomida-prednisona; Rd: lenalidomida-dexametasona; Vd: bortezomib-dexametasona; VMP: bortezomib-melfalán-prednisona; VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona

En negrilla se identifican los RR estadísticamente significativos (valor p <0.05).

Fuente: elaboración propia

El ranking para SLP de los esquemas terapéuticos por p-score, posiciona el DaraRd, VRd y DaraVMP en los primeros puestos, consecutivamente, de mayor a menor (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), certeza de la evidencia calificada como moderada.

Figura 4-2. Ranking de esquemas terapéuticos por p-score, según SLP, en MM no candidatos a trasplante.



Fuente: elaboración propia

No se identificó sesgos de publicación, según lo visualizado en el gráfico de embudo (funnel plot) es simétrico.

Tabla 4-10. Efectividad para la SLP

<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): DaraRd, DaraVMP, Rd, Vd, VRd, VMP, MPT, MP</p> <p>Comparador(es) (referencia): MP y entre ellos mismos</p> <p>Tiempo de seguimiento: 12 meses</p>									
Nº estudios: 9 ECA Total Participantes: 5.222	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)								
	Dara Rd	Dara VMP	Rd	Vd	VRd	VMP	MPT	MP	Explicaciones
Supervivencia libre de progresión (SLP)									
DaraRd	No aplica	RR 1.25 (0.99, 1.57) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.22 (1.12, 1.33) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.43 (1.01, 2.01) (Evidencia)	RR 1.12 (0.99, 1.27) (Evidencia)	RR 1.3 (1.04, 1.63) (Evidencia)	RR 1.31 (1.15, 1.50) (Evidencia)	RR 1.55 (1.32, 1.82) (Evidencia)	DaraRD comparada con diferentes moléculas mejoran la SLP de pacientes sin tratamiento previo, con certeza

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

		indirecta de red)		indirecta de red)	indirecta de red)	indirecta de red)	indirecta de red)	indirecta de red)	de la evidencia de moderada a baja
		NR	151 más por 1000 (de 83 más a 227 más)	NR	NR	NR	NR	NR	
		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1				
		Ranking 0.985	Ranking 0.985	Ranking 0.985	Ranking 0.985	Ranking 0.985	Ranking 0.985	Ranking 0.985	
DaraVMP	RR 0.8 (0.64, 1.01) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 0.98 (0.79, 1.22) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.15 (0.88, 1.50) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.9 (0.71, 1.14) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.04 (0.99, 1.10) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.05 (0.87, 1.27) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.25 (1.06, 1.47) (Evidencia indirecta de red)	DaraVMP comparada con diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SLP contra MP, con certeza de la evidencia moderada a baja
	NR		NR	NR	NR	34 más por 1000 (de 9 menos a 86 más)	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo 1	
	Ranking 0.588		Ranking 0.588	Ranking 0.588	Ranking 0.588	Ranking 0.588	Ranking 0.588	Ranking 0.588	
Rd	RR 0.8 (0.75, 0.89) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.02 (0.82, 1.27) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.17 (0.84, 1.63) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.92 (0.83, 1.01) (Evidencia directa e indirecta de red; 1 ECA)	RR 1.07 (0.87, 1.31) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.05 (0.87, 1.27) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.27 (1.11, 1.46) (Evidencia indirecta de red)	Rd comparada con diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SLP contra MP, con certeza de la evidencia moderada a baja
	NR	NR	NR	66 menos por 1000 (de 140 menos a 8 más)	NR	NR	NR		
	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	Riesgo de sesgo 1	Riesgo de sesgo 1		Riesgo de sesgo 1	Riesgo de sesgo 1	Riesgo de sesgo 1	Riesgo de sesgo 1	Riesgo de sesgo 1	
	Ranking 0.581	Ranking 0.581		Ranking 0.581	Ranking 0.581	Ranking 0.581	Ranking 0.581	Ranking 0.581	
Vd	RR 0.7 (0.5, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.87 (0.67, 1.14) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.85 (0.61, 1.19) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 0.79 (0.56, 1.11) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.91 (0.7, 1.18) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 0.91 (0.7, 1.18) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.09 (0.81, 1.47) (Evidencia indirecta de red)	Vd no mejora la SLP comparado diferentes moléculas, con certeza de la evidencia moderada a baja
	NR	NR	NR		NR	38 menos por 1000 (de 128 menos a 77 más)	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1		⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1				
	Ranking 0.24	Ranking 0.24	Ranking 0.24		Ranking 0.24	Ranking 0.24	Ranking 0.24	Ranking 0.24	
VRd	RR 0.89 (0.79, 1.01) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.11 (0.88, 1.41) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.09 (0.99, 1.2) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.27 (0.9, 1.8) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.16 (0.92, 1.46) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.17 (1.01, 1.34) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.39 (1.17, 1.64) (Evidencia indirecta de red)	VRd comparada con diferentes moléculas, muestra mejoría significativa de SLP contra MPT y MP, con certeza de la evidencia moderada a baja
	NR	NR	68 más por 1000 (de 8 menos a 151 más)	NR		NR	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1		⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo 1	
	Ranking 0.801	Ranking 0.801	Ranking 0.801	Ranking 0.801		Ranking 0.801	Ranking 0.801	Ranking 0.801	

VMP	RR 0.77 (0.62, 0.96) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.96 (0.91, 1.01) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.94 (0.76, 1.16) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.1 (0.85, 1.43) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.86 (0.69, 1.08) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.01 (0.84, 1.21) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.2 (1.03, 1.39) (Evidencia mixta de red; 1 ECA)	VMP comparada con diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SLP contra MP, con certeza de la evidencia moderada a baja	
	NR	NR	NR	NR	NR		NR	90 más por 1000 (de 13 más a 175 más)		
	⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁		⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁		⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁					
	Ranking 0.391		Ranking 0.391	Ranking 0.391						
MPT	RR 0.76 (0.67, 0.87) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.95 (0.79, 1.15) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.93 (0.84, 1.03) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.09 (0.8, 1.5) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.86 (0.74, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.99 (0.83, 1.19) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.19 (1.08, 1.3) (Evidencia mixta; 3 ECA)	MPT comparada con diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SLP contra MP, con certeza de la evidencia alta a baja	
	NR	NR	42 menos por 1000 (de 95 menos a 18 más)	NR	NR	NR		125 más por 1000 (de 53 más a 198 más)		
	⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo _{1A}	⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁			⊕⊕○○ Bajo Riesgo de sesgo ^{1,2}				
	Ranking 0.369		Ranking 0.369							
MP	RR 0.64 (0.55, 0.76) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.8 (0.68, 0.94) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.79 (0.68, 0.9) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.92 (0.68, 1.24) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.72 (0.61, 0.85) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.84 (0.72, 0.98) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 0.84 (0.77, 0.92) (Evidencia mixta; 3 ECA)	No aplica	MP no muestra superioridad frente a las diferentes moléculas, con certeza de la evidencia moderada a baja	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	NR	NR	NR	NR	NR	86 menos por 1000 (de 151 menos a 11 menos)	126 menos por 1000 (de 181 menos a 63 menos)		
	⊕⊕⊕⊕ O Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕⊕ Bajo Riesgo de sesgo ^{1,2}						
	Ranking 0.044	Ranking 0.044	Ranking 0.044	Ranking 0.044	Ranking 0.044	Ranking 0.044	Ranking 0.044		

Pies de página explicando las calificaciones

1. Ausencia de enmascaramiento de la intervención.
2. Uno de los estudios primarios tiene riesgo de sesgo bajo aportando mejor calidad de la evidencia

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

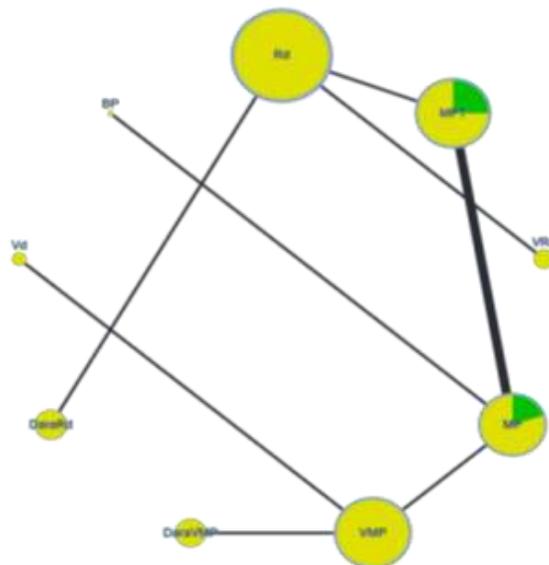
Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.7.2.2 Resultados de efectividad para supervivencia global (SG)

El MAR de elaboración propia incluyó 10 ECA que evaluaron SG a 1 año para las comparaciones entre DaraVMP, DaraRd, VMP, Rd, Vd, VRd, MPT, MP y BP (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En comparación con MP, la SG en 1 año desde la aleatorización fue evaluada a través de comparaciones directas e indirectas por medio de RR e IC95%.

Figura 4-3. Red de comparaciones en SG de pacientes con MM no candidatos a trasplante



El tamaño de los nodos corresponde al tamaño de la muestra (n), el color de los nodos al riesgo de sesgos de los estudios que incluyen esa combinación terapéutica y el grosor de las líneas al número de estudios.
Fuente: elaboración propia

La evaluación muestra una diferencia que favorece a la combinación DaraVMP, comparado con el resto de las combinaciones incluidas. Comparado con MP, se encontró una diferencia que favorece a DaraRd (RR 1.15; IC95% 1.04 a 1.28), DaraVMP (RR 1.36; IC95% 1.2 a 1.53), Rd (RR 1.1; IC95% 1.01 a 1.2) y VRd (RR 1.12; IC95% 1.01 a 1.24). No se evidenció heterogeneidad significativa entre las comparaciones de los estudios con MP como referencia ($I^2 = 4.8\%$, valor $p = 0.35$, $\tau = 0.13$). ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

Tabla 4-11. Comparaciones con respecto a la supervivencia global en 12 meses.

DaraRd	0.85 (0.72, 0.99)	1.04 (0.99, 1.1)	1.17 (0.98, 1.4)	1.06 (0.93, 1.21)	1.03 (0.95, 1.11)	1.09 (1.00, 1.18)	1.17 (0.97, 1.42)	1.15 (1.04, 1.28)
1.18 (1.004, 1.39)	DaraVMP	1.23 (1.06, 1.43)	1.38 (1.18, 1.61)	1.26 (1.14, 1.38)	1.21 (1.03, 1.43)	1.28 (1.12, 1.48)	1.39 (1.14, 1.69)	1.36 (1.2, 1.53)
0.96 (0.91, 1.01)	0.81 (0.7, 0.95)	Rd	1.12 (0.94, 1.33)	1.02 (0.91, 1.15)	0.99 (0.93, 1.04)	1.04 (0.98, 1.11)	1.13 (0.94, 1.35)	1.1 (1.01, 1.2)
0.86 (0.72, 1.03)	0.73 (0.62, 0.85)	0.89 (0.75, 1.06)	Vd	0.91 (0.81, 1.03)	0.88 (0.74, 1.06)	0.93 (0.79, 1.09)	1.01 (0.81, 1.25)	0.99 (0.85, 1.14)
0.94 (0.83, 1.07)	0.8 (0.73, 0.88)	0.98 (0.87, 1.10)	1.1 (0.97, 1.24)	VMP	0.97 (0.85, 1.1)	1.02 (0.92, 1.13)	1.1 (0.93, 1.31)	1.08 (0.99, 1.17)
0.97 (0.9, 1.05)	0.82 (0.7, 0.97)	1.01 (0.96, 1.07)	1.13 (0.95, 1.36)	1.03 (0.91, 1.18)	VRd	1.06 (0.98, 1.15)	1.14 (0.95, 1.38)	1.12 (1.01, 1.24)
0.92 (0.85, 0.99)	0.78 (0.68, 0.9)	0.96 (0.9, 1.02)	1.07 (0.91, 1.26)	0.98 (0.88, 1.08)	0.95 (0.87, 1.03)	MPT	1.08 (0.91, 1.28)	1.06 (0.99, 1.13)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

0.85 (0.71, 1.03)	0.72 (0.59, 0.88)	0.89 (0.74, 1.06)	0.99 (0.8, 1.23)	0.91 (0.76, 1.08)	0.88 (0.73, 1.06)	0.93 (0.78, 1.1)	Bp	0.98 (0.84, 1.14)
0.87 (0.78, 0.97)	0.74 (0.65, 0.83)	0.91 (0.83, 0.99)	1.02 (0.88, 1.18)	0.93 (0.86, 1.001)	0.9 (0.81, 0.99)	0.95 (0.89, 1.01)	1.02 (0.87, 1.19)	MP

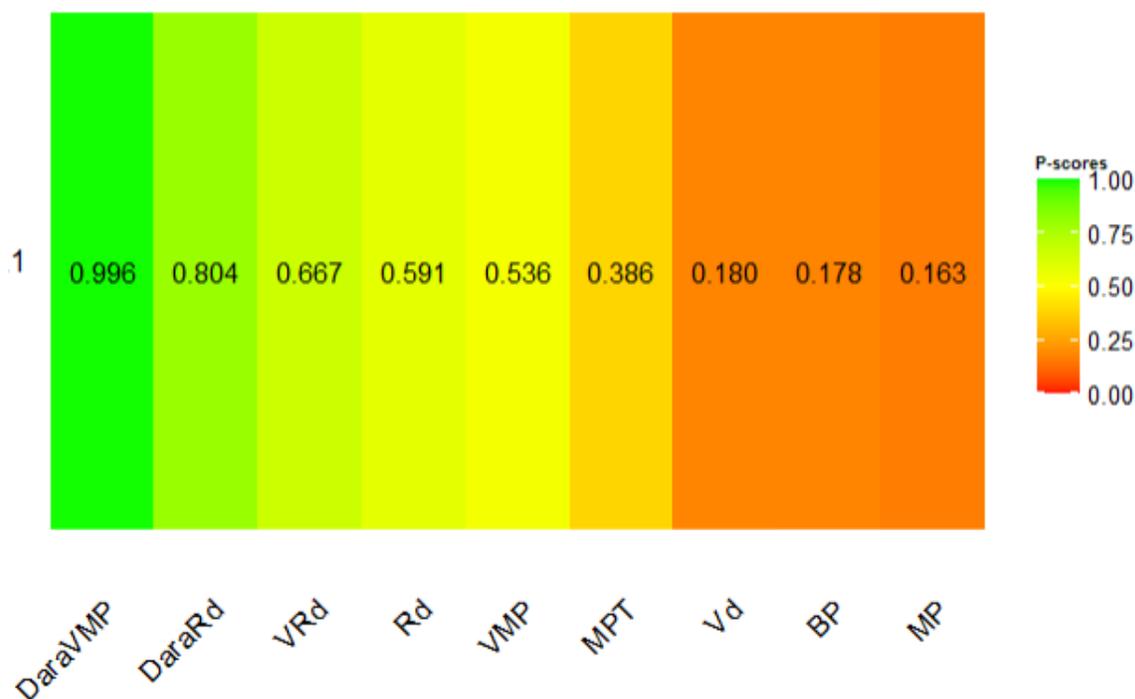
Abreviaturas: Bp: bendamustina-prednisona; DaraRD: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; DaraVMP: daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; MP: melfalán-prednisona; MPT: melfalán-talidomida-prednisona; Rd: lenalidomida-dexametasona; Vd: bortezomib-dexametasona; VMP: bortezomib-melfalán-prednisona; VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona

En negrilla se identifican los RR estadísticamente significativos (valor $p < 0.05$), Valores en RR (IC 95%).

Fuente: elaboración propia

El ranking de los esquemas terapéuticos por p-score para posicionar las intervenciones según la SG, genera posicionamiento del DaraVMP, DaraRd y VRd en los tres primeros puestos respectivamente. (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

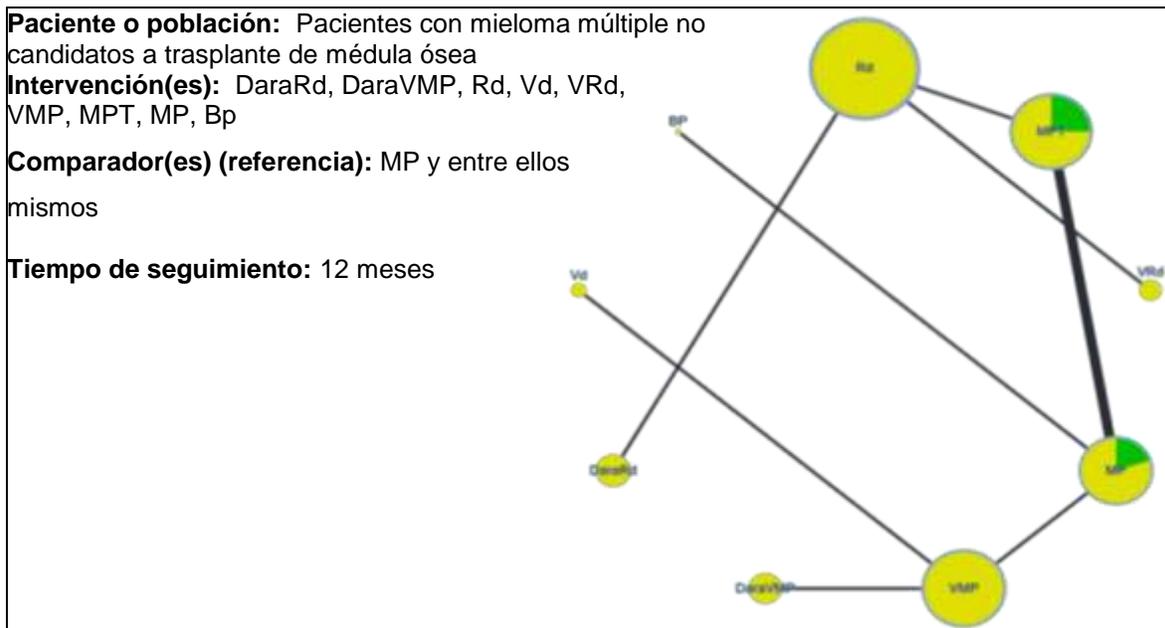
Figura 4-4. Ranking de esquemas terapéuticos por p-score, según SG, en MM no candidatos a trasplante



Fuente: elaboración propia

No se identificó sesgo de publicación, según lo visualizado en el gráfico de embudo (funnel plot).

Tabla 4-12. Efectividad para la SG



Nº estudios: 10 ECA Total Participantes: 5353	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)										
	DaraRd	Dara VMP	Rd	Vd	VRd	VMP	MPT	Bp	MP	Explicaciones	
Supervivencia global (SG)											
DaraRd	No aplica	RR 0.85 (0.72, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.04 (0.99, 1.1) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.17 (0.98, 1.4) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.03 (0.95, 1.11) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.06 (0.93, 1.21) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.09 (1.004, 1.18) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.17 (0.97, 1.42) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.15 (1.04, 1.28) (Evidencia indirecta de red)	DaraRd comparada con MPT y MP mejoran la SG de pacientes sin tratamiento previo, con certeza de la evidencia de moderada a baja	
		NR	35 más por 1000 (de 9 menos a 88 más)	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
		⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹		⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹
		Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948	Ranking 0.948		Ranking 0.948
DaraVMP	RR 1.18 (1.004, 1.39) (Evidencia)	No aplica	RR 1.23 (1.06, 1.43) (Evidencia)	RR 1.38 (1.18, 1.61) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.21 (1.03, 1.43) (Evidencia)	RR 1.26 (1.14, 1.38) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.28 (1.12, 1.48) (Evidencia)	RR 1.39 (1.14, 1.69) (Evidencia)	RR 1.36 (1.2, 1.53) (Evidencia)	DaraVMP comparada con diferentes moléculas, muestra	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	indirecta de red)		indirecta de red)		indirecta de red)		indirecta de red)	indirecta de red)	indirecta de red)	mejoría significativa de SG sobre todas las moléculas evaluadas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR		NR	NR	NR	169 más por 1000 (de 91 más a 247 más)	NR	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado o Riesgo de sesgo ₁		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁							
	Ranking 0.996		Ranking 0.996							
Rd	RR 0.96 (0.91, 1.01) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.81 (0.7, 0.95) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.12 (0.94, 1.33) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.99 (0.93, 1.04) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.02 (0.91, 1.15) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.04 (0.98, 1.11) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.13 (0.94, 1.35) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.1 (1.01, 1.2) (Evidencia indirecta de red)	Rd comparada con diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SG contra MP, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR		NR	9 menos por 1000 (de 66 menos a 38 más)	NR	NR	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁						
	Ranking 0.591	Ranking 0.591		Ranking 0.591	Ranking 0.591	Ranking 0.591	Ranking 0.591	Ranking 0.591	Ranking 0.53	
Vd	RR 0.86 (0.72, 1.03) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.73 (0.62, 0.85) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.89 (0.75, 1.06) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 0.88 (0.74, 1.06) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.91 (0.81, 1.03) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 0.93 (0.79, 1.09) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.01 (0.81, 1.25) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.99 (0.85, 1.14) (Evidencia indirecta de red)	Vd no mejora la SG comparado diferentes moléculas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR		NR	72 menos por 1000 (de 151 menos a 24 más)	NR	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ₁					
	Ranking 0.22	Ranking 0.22	Ranking 0.22		Ranking 0.22	Ranking 0.22	Ranking 0.22	Ranking 0.22	Ranking 0.22	
VRd	RR 0.97 (0.9, 1.04)	RR 0.82 (0.7, 0.97)	RR 1.01 (0.96, 1.07)	RR 1.13 (0.95, 1.36)	No aplica	RR 1.03 (0.91, 1.18)	RR 1.06 (0.98, 1.15)	RR 1.14 (0.95, 1.38)	RR 1.12 (1.01, 1.24)	VRd comparada con

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

	1.05 (Evidencia indirecta de red)	(Evidencia indirecta de red)	(Evidencia mixta; 1 ECA)	(Evidencia indirecta de red)		(Evidencia indirecta de red)	diferentes moléculas, solo muestra mejoría significativa de SG contra MP, con certeza de la evidencia de moderada a baja			
	NR	NR	9 más por 1000 (de 37 menos a 65 más)	NR		NR	NR	NR	NR	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹				
	Ranking 0.667	Ranking 0.667	Ranking 0.667	Ranking 0.667		Ranking 0.667	Ranking 0.667	Ranking 0.667	Ranking 0.667	
VMP	RR 0.94 (0.83, 1.07) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.8 (0.73, 0.88) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.98 (0.87, 1.10) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.1 (0.97, 1.24) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.97 (0.85, 1.1) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.02 (0.92, 1.13) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.1 (0.93, 1.31) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.08 (0.99, 1.17) (Evidencia directa e indirecta de red; 1 ECA)	VMP comparada con diferentes moléculas, no muestra mejoría sobre otras moléculas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR	NR	NR		NR	NR	62 más por 1000 (de 8 menos a 132 más)	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹		⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	
	Ranking 0.536	Ranking 0.536	Ranking 0.536	Ranking 0.536	Ranking 0.536		Ranking 0.536	Ranking 0.536	Ranking 0.35	
MPT	RR 0.92 (0.85, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.78 (0.68, 0.9) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.96 (0.9, 1.02) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 1.07 (0.91, 1.26) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.95 (0.87, 1.03) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.98 (0.88, 1.08) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 1.08 (0.91, 1.28) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.06 (0.99, 1.13) (Evidencia mixta; 3 ECA)	MPT no muestra superioridad frente a las diferentes moléculas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	34 menos por 1000 (de 85 menos a 17 más)	NR	NR	NR		NR	65 más por 1000 (de 73 menos a 227 más)	
	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕⊕⊕ Moderado		⊕⊕⊕⊕ Moderado	⊕⊕○○ Bajo Riesgo de sesgo ^{1,2}	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	Riesgo de sesgo ¹	Riesgo de sesgo ¹	Riesgo de sesgo ¹		Riesgo de sesgo ¹	Riesgo de sesgo ¹		Riesgo de sesgo ¹		
	Ranking 0.386		Ranking 0.386	Ranking 0.386						
Bp	RR 0.85 (0.71, 1.03) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.72 (0.59, 0.88) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.89 (0.74, 1.06) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.99 (0.8, 1.23) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.88 (0.73, 1.06) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.91 (0.76, 1.08) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.93 (0.78, 1.1) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 0.98 (0.84, 1.14) (Evidencia mixta, 1 ECA)	BP no muestra superioridad frente a las diferentes moléculas, con certeza de la evidencia alta a baja
	NR 17 menos por 1000 (de 135 menos a 118 más)									
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹ ⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹									
	Ranking 0.178 Ranking 0.178									
MP	RR 0.87 (0.78, 0.97) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.74 (0.65, 0.83) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.91 (0.83, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 1.02 (0.88, 1.18) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.9 (0.81, 0.99) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.93 (0.86, 1.001) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 0.95 (0.89, 1.01) (Evidencia mixta; 3 ECA)	RR 1.02 (0.87, 1.19) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	MP no muestra superioridad frente a las diferentes moléculas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR	NR	NR	59 menos por 1000 (de 117 menos a 1 más)	43 menos por 1000 (de 95 menos a 9 más)	NR		
	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕⊕ Bajo Riesgo de sesgo ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ Moderado Riesgo de sesgo ¹							
	Ranking 0.163 Ranking 0.163									

Pies de página explicando las calificaciones

- Ausencia de enmascaramiento de pacientes y el personal.
- Uno de los estudios primarios tiene riesgo de sesgo no claro de cegamiento de los evaluadores a la asignación del tratamiento

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

Adaptado de Yepes et al (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

En cuanto a la evidencia proporcionada para la combinación de Bp comparado con el esquema de MP, se muestra la evaluación GRADE en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**; la certeza de la evidencia es muy baja, la SG de Bp vs MP tuvo una tasa de supervivencia a 5 años del 29% en el brazo Bp, en comparación con el 19 % en el brazo MP. La mediana de sobrevida no difiere entre aquellos que reciben Bp y MP (32 vs 33 meses, valor P= no significativo).

Tabla 4-13. Efectividad para la SG en MM no candidatos a trasplante con esquema de BP

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
Bp vs MP	RR 0.98 (0.84, 1.14) * Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Pönish, 2006 (21)

* Datos calculados de sobrevida a 1 año.

Fuente: elaboración propia

4.2.7.2.3 Resultados de efectividad para muy buena respuesta parcial (MBRP)

Los resultados de los estudios integrativos encontrados no reportaron datos de MBRP.

4.2.7.2.4 Resultados de efectividad para la respuesta completa (RC)

Para el desenlace de efectividad de la RC se seleccionó el MAR de Sekine *et al.* 2019, el cual evaluó varios esquemas terapéuticos de interés para el ejercicio de posicionamiento. A la fecha de publicación de la RSL de Sekine *et al.* 2019, no se disponía de los resultados del estudio MAIA, por lo cual no se dispuso de datos relacionados con la combinación DaraRd. Se encontró una diferencia en RC que favorece a Dara-VMP versus Rd (RR 3.28; IC95% 1.6 a 6.61), VMP (RR1.73; IC95% 1.4 a 2.16), MPT (RR 5.17; IC95% 2.68 a 10.72) y MP (RR 13.6; IC95% 7.74 a 26.18); la certeza de la evidencia fue moderada. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

En cuanto a la Bp, el estudio de Pönish, *et al.* 2006, encontró una proporción de RC en el grupo de Bp del 32% (n/N = 22/68) comparado con el 13% de MP (n/N = 8/63), con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.007), sin embargo, no reportan medida de asociación.

Tabla 4-14. Efectividad para la RC

<p>Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials</p> <p>(Bayesiano) NMA-SoF table</p>

	NR	NR		NR	NR	NR	NR	evidencia de moderada a baja
	NR	NR		NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	
	Ranking 0.716	Ranking 0.716		Ranking 0.716	Ranking 0.716	Ranking 0.716	Ranking 0.716	
VRd	NR	RR 1.72 (1.02, 3) (Evidencia indirecta de red)	RR 0.9 (0.21, 3.82) (Evidencia indirecta de red)	No aplica	RR 0.91 (0.37, 2.19) (Evidencia indirecta de red)	RR 2.72 (1.51, 5.07) (Evidencia mixta; 1 ECA)	RR 7.16 (3.67, 14.5) (Evidencia indirecta de red)	VRd muestra superioridad significativa en RC, comparado con Rd, MPT y MP, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	
	Ranking 0.725	Ranking 0.725	Ranking 0.725	Ranking 0.725	Ranking 0.725	Ranking 0.725	Ranking 0.725	
VMP	NR	NR	RR 1.02 (0.31, 3.25) (Evidencia indirecta de red)	NR	No aplica	RR 2.99 (1.61, 6.01) (Evidencia indirecta de red)	RR 7.84 (4.6, 14.6) (Evidencia indirecta de red)	VMP muestra superioridad significativa en RC, comparado con MPT y MP, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	
	Ranking 0.734	Ranking 0.734	Ranking 0.734	Ranking 0.734	Ranking 0.734	Ranking 0.734	Ranking 0.734	
MPT	NR	NR	NR	NR	NR	No aplica	RR 2.63 (1.9, 3.71) (Evidencia indirecta de red)	MPT muestra superioridad significativa en RC, comparado con MP, con certeza de la evidencia de moderada
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	
	Ranking 0.278	Ranking 0.278	Ranking 0.278	Ranking 0.278	Ranking 0.278	Ranking 0.278	Ranking 0.536	
MP	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No aplica	MP no muestra superioridad frente a las diferentes moléculas, con certeza de la evidencia de moderada a baja
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Ranking 0.104	Ranking 0.104	Ranking 0.104	Ranking 0.104	Ranking 0.104	Ranking 0.104	Ranking 0.104	
Pies de página explicando las calificaciones								
1. Tiene riesgo de sesgo alto de cegamiento de los pacientes e investigadores a la asignación del tratamiento, sin embargo, los autores reducen el riesgo global y reportan análisis la información.								
2. Uno de los estudios primarios tiene riesgo de sesgo no claro de cegamiento de los evaluadores a la asignación del tratamiento								

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

4.2.7.3 Síntesis de evidencia de efectividad de las terapias de tratamiento en pacientes con MM en primera recaída

4.2.7.3.1 Supervivencia libre de progresión (SLP)

Para este desenlace se encontró y evaluó el estudio de Dimopoulos *et al.* (2018) (21) el cual compara varias tecnologías de interés para la población y fase descrita. En este estudio se encontró un mejor resultado de DaraRd con respecto a KRd (HR 0.52, IC95% 0.31 a 0.86); la certeza en la evidencia fue moderada. Así mismo mostró una diferencia a su favor cuando se comparó con EloRd, IxaRd, Pomd, PomdC y Rd como se muestra en los resultados de la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

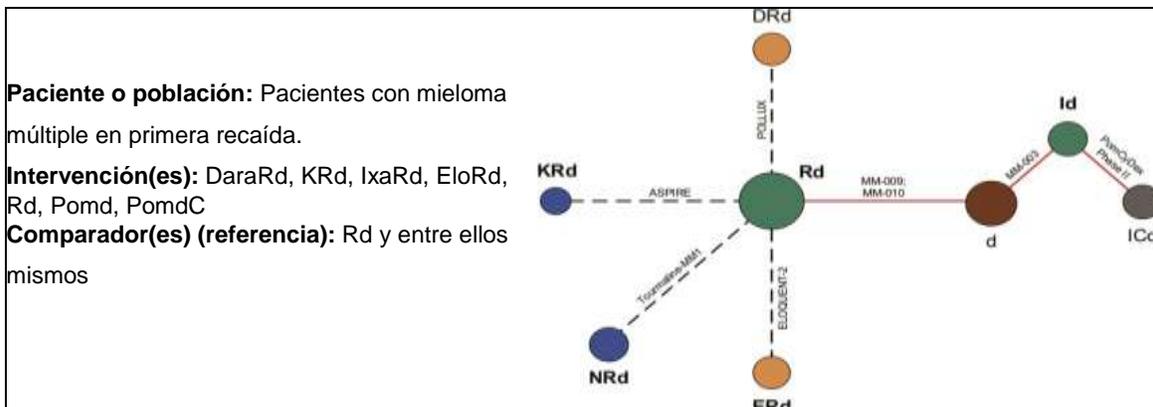
La combinación Rd no hace parte del objetivo de este posicionamiento, pero se muestran los resultados de sus comparaciones por ser parte del MAR de Dimopoulos *et al.* (2018) (21) siendo un nodo importante.

Se encontraron y evaluaron otros estudios integrativos como Maiese *et al.* (2018) (27) que tiene una configuración de red similar y no hay diferencias notables en los resultados, favoreciendo a la combinación DaraRd cuando se compara con las tecnologías descritas; sin embargo, también se incorpora el análisis de una segunda red en la cual se encontró un mejor resultado de DaraVd con respecto a Kd con un (HR 0.42, IC95% 0.25 a 0.71) tratándose de una estimación de red con certeza de la evidencia moderada (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En otro estudio, Dimopoulos *et al.* (2021) (54), se comparó DaraPomd contra Pomd que también son tecnologías de interés para este posicionamiento. Se encontró un resultado que favorece a DaraPomd con respecto a Pomd (HR 0.63, IC95% 0.47 a 0.85); la certeza en la evidencia fue moderada. Se trata de una estimación directa de un ECA con 304 sujetos de estudio (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 4-15 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis Dimopoulos 2018 (21)
(Bayesiano) NMA-SoF table
Supervivencia libre de progresión (PFS)



Nº estudios: 8 ECA Total Participantes: 3.958	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)				
	KRd	IxaRd	EloRd	Rd	Pomd
DaraRd Ranking 1 (99.9%)	HR 0.52 (IC95% 0.31 a 0.86)	HR 0.43 (IC95% 0.25 a 0.74)	HR 0.48 (IC95% 0.29 a 0.80)	HR 0.36 (IC95% 0.23 a 0.55)	HR 0.27 (IC95% 0.18 a 0.41)
	⊕⊕⊕○ Moderada a	⊕⊕⊕○ Moderada a	⊕⊕⊕○ Moderada a	⊕⊕⊕○ Moderada a	⊕⊕⊕○ Moderada a
	Red	Red	Red	Red	Red
KRd Ranking 3 (0%)		HR 0.93 (IC95% 0.69 a 1.26)	HR 1.02 (IC95% 0.77 a 1.33)	HR 0.69 (IC95% 0.53 a 0.91)	HR 0.50 (IC95% 0.37 a 0.69)
		⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b
		Red	Red	Red	Red
IxaRd Ranking 3 (0%)	HR 1.20 (IC95% 0.78 a 1.84)		HR 1.11 (IC95% 0.71 a 1.72)	HR 0.83 (IC95% 0.59 a 1.16)	HR 0.54 (IC95% 0.38 a 0.76)
	⊕⊕○○ Baja a, b		⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b
	Red		Red	Red	Red
EloRd Ranking 2 (0.1%)	HR 1.08 (IC95% 0.72 a 1.61)	HR 0.92 (IC95% 0.68 a 1.25)		HR 0.75 (IC95% 0.56 a 1.00)	HR 0.50 (IC95% 0.36 a 0.68)
	⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b		⊕⊕○○ Baja a, b	⊕⊕○○ Baja a, b
	Red	Red		Red	Red
Pomd				HR 1.37 (IC95% 1.07 a 1.77)	
				⊕⊕○○ Baja a, b	
				Red	

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas sólidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

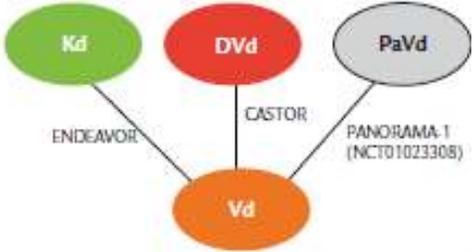
NR: Dato no reportado por el estudio

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

- a. Imprecisión, el TOI no se cumple.
- b. Evidencia indirecta.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

Tabla 4-16 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída

Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis Maiese 2018 (27).		
(Bayesiano) NMA-SoF table		
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple en primera recaída. Intervención(es): DaraVd, Kd, Vd. Comparador(es) (referencia): Vd, y entre ellos mismos</p> 		
<p>Nº estudios: 3 ECA Total Participantes: 2.195</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>	
	Vd	Kd
<p>DaraVd Ranking 1 (99.9%)</p>	<p>HR 0.19 (IC95% 0.12 a 0.29) 282 menos por 1.000 (De 349 menos a 183 menos) ⊕⊕⊕⊕ Moderada^a Red</p>	<p>HR 0.42 (IC95% 0.25 a 0.71) ⊕⊕⊕⊕ Moderada^a Red</p>
<p>Vd</p>		<p>HR 1.89 (IC95% 1.48 a 2.41) ⊕⊕⊕⊕ Moderada^{a, b} Red</p>
<p>Kd</p>	<p>HR 0.45 (IC95% 0.33 a 0.61) 220 menos por 1.000 (De 280 menos a 148 menos) ⊕⊕⊕⊕ Moderada^{a, b} Red</p>	
<p>NMA-SoF definiciones de la tabla * Líneas solidas reportan comparaciones directas ** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.). *** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control. NR: Dato no reportado por el estudio</p>		
<p>Pies de página explicando las calificaciones En términos de factores pronósticos el valor de p NR; estudio indicó que los 2 grupos de tratamiento estaban generalmente bien equilibrados en las características basales de la enfermedad, pero no especifican claramente. a. Riesgo de sesgo</p>		

b. Evidencia indirecta.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

Tabla 4-17 Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	<p>HR 0.63 (IC95% 0.47 a 0.85) Estimación directa Favorece a DaraPomd</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderada^a</p>	<p>Dimopoulos 2021(55) encontrado en el estudio de Kiss, 2021 (24)</p>

Fuente: elaboración propia

a.Evidencia indirecta.

4.2.7.3.2 Supervivencia Global (SG)

Para el desenlace de SG no se encontraron estudios que evaluaran las comparaciones de interés en pacientes con primera recaída exclusivamente. De esta manera, se tomaron los datos de pacientes con recaída general. Para este análisis fueron contemplados dos MAR Dimopoulos *et al.* 2018 (21) y Weisel *et al.* 2019 (56). En los dos MAR se evaluaron esquemas de tratamiento diferentes.

En el estudio de Dimopoulos *et al.* (2018) se incluyeron DaraRd, EloRd, lxaRd, KRd y Pomd. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** de comparaciones múltiples es posible ver que: DaraRd mostró ser superior que Rd (HR 0.63, IC95% 0.42 a 0.95) y que Pomd (HR 0.37, IC95% 0.27 a 0.82); EloRd mostró ser mejor que Rd (HR 0.77, IC95% 0.61 a 0.97) y que Pomd (HR 0.58, IC95% 0.37 a 0.89); KRd mostró ser mejor que Pomd (HR 0.59, IC95% 0.38 a 0.92) y Pomd mostró ser mejor que d (HR 0.72, IC95% 0.56 a 0.93). Las comparaciones DaraRd vs Rd, como EloRd vs Rd y Pomd vs d tuvieron un nivel de evidencia moderada.

En el segundo MAR fueron comparados los esquemas DaraVd y Kd. Solamente la comparación DaraRd vs Vd mostró efecto (HR 0.63, IC95% 0.42 a 0.95) a favor de DaraRd pero con una certeza de la evidencia baja. Las otras comparaciones no mostraron diferencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Finalmente, se recuperó evidencia para otras tres comparaciones Kd vs Vd, que se mostró favorable para Kd; Pomd vs d favorable para Pomd (HR 0,74, IC95% 0.56 a 0.97) con moderada certeza de la evidencia y de KRd vs Rd, favorable para KRd (HR 0.79, IC95% 0.63 a 0.99) con nivel moderado de certeza de evidencia (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En síntesis, para el desenlace de SG, puede decirse que los esquemas DaraRd, EloRd y Pomd y KRd mostraron mejores resultados que sus respectivos comparadores con un nivel de certeza de la evidencia moderada.

Tabla 4-18. Supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. Dimopoulos, 2018 (21).

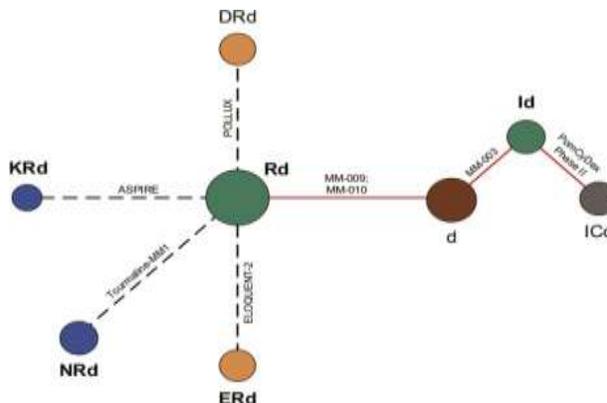
(Bayesiano) NMA-SoF table

Supervivencia global (SG)

Población: Pacientes con mieloma múltiple en primera recaída (datos de recaída general)

Intervención(es): DaraRd, EloRd, IxaRd, KRd, Pomd

Comparador(es) (referencia): Rd y entre ellos mismos



Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)

Nº estudios: 8 ECA
Total Participantes: 2.729

	Rd	IxaRd	KRd	EloRd	Pomd	d	Explicaciones
DaraRd	HR 0.63 (0.42 a 0.95) (Estimación directa; 569 participantes)	HR 0.7 (0.42 a 1.15) (Estimación de red; 2.729 participantes)	HR 0.8 (0.5 a 1.28) (Estimación de red; 2.729 participantes)	HR 0.82 (0.51 a 1.3) (Estimación de red; 2.729 participantes)	HR 0.37 (0.27 a 0.82) (Estimación de red; 2.729 participantes)		DaraRd se mostró mejor que Rd y que Pomd. Para los otros comparadores no se mostró diferencia
	NR	NR	NR	NR	NR		
	⊕⊕⊕⊕ ^c Moderada	⊕○○○ ^{a,b} Muy baja	⊕○○○ ^{a,b} Muy baja	⊕○○○ ^{a,b} Muy baja	⊕⊕○○ ^a baja		
	98.7%	91.9%	83.1%	80%	NR		
EloRd	HR 0.77 (0.61 a 0.97)	HR 0.85			HR 0.58 (0.37 a 0.89)		EloRd se mostró mejor que Rd y que

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

	(Estimación directa; 646 participantes)	(0.58 a 1.25) (Estimación de red; 2.729 participantes)			(Estimación de red; 2.729 participantes)		Pomd. Para el comparador IxaRd no mostró diferencia
	NR	NR			NR		
	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕○○○ ^{a,b} Muy baja			⊕⊕○○ ^a baja		
	98.7%	79.8%			NR		
IxaRd	HR 0.9 (0.67 a 1.22) (Estimación directa; 722 participantes)				HR 0.68 (0.41 a 1.10) (Estimación de red; 2.729 participantes)		IxaRd no mostró diferencia con relación a los comparadores
	NR				NR		
	⊕⊕○○ ^b Baja				⊕⊕○○ ^a Baja		
	74.3%				NR		
KRd	HR 0.73 (0.52 a 1.02) (Estimación directa; 792 participantes)	HR 0.87 (0.6 a 1.27) (Estimación de red; 2.729 participantes)		HR 1.03 (0.74 a 1.42) (Estimación de red; 2.729 participantes)	HR 0.59 (0.38 a 0.92) (Estimación de red; 2.729 participantes)		KRd se mostró mejor que Pomd
	NR	NR		NR	NR		
	⊕⊕○○ ^b Baja	⊕○○○ ^{a,b} Muy baja		⊕○○○ ^{a,b} Muy baja	⊕⊕○○ ^a Baja		
	74.3%	NR		NR	NR		
Pomd	HR 1.33 (0.92 a 1.92) (Estimación de Red; 2.729 participantes)				HR 0.72 (0.56 a 0.93) (Estimación directa; 302 participantes)		Pomd se mostró mejor que d
	NR				NR		
	⊕⊕○○ ^b Baja				⊕⊕⊕○ Moderada		
	NR				NR		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio

a. Información proveniente de una comparación de red, no existen estudios clínicos que evalúen directamente esta comparación de esquemas terapéuticos

b. Intervalo de confianza no significativo (imprecisión)

c. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

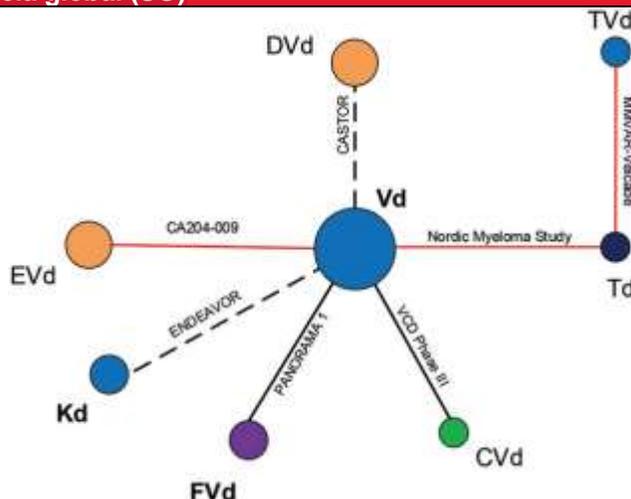
0Tabla 4-19 supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída

A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Weisel, 2019 (56)

(Bayesiano) NMA-SoF table

Supervivencia global (SG)

Población: Pacientes con mieloma múltiple en primera recaída (datos de recaída general)
Intervención(es): DaraVd, Kd
Comparador(es) (referencia): Vd y entre ellos mismos



Nº estudios: 7 ECA
Total Participantes: Nr
Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)

	Vd	VCd	EVd	TVd	Td	Kd	FVd	Explicaciones
DaraVd	HR 0.63 (0.42 a 0.95) (Estimación de red)	HR 0.54 (0.23 a 1.24) (Estimación de red)	HR 1.03 (0.48 a 2.23) (Estimación de red)	HR 0.94 (0.45 a 1.94) (Estimación de red)	HR 0.66 (0.36 a 1.23) (Estimación de red)	HR 0.8 (0.48 a 1.34) (Estimación de red)	HR 0.67 (0.43 a 1.05) (Estimación de red)	DaraRd se mostró mejor que Vd para SG. Para los otros comparadores no hubo diferencia
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	⊕⊕○○ b,d,e	⊕○○○ a,b,e	⊕○○○ a,b,e	⊕○○○ a,b,e	⊕○○○ a,b,e	⊕○○○ a,b,e	⊕○○○ a,b,e	
	Baja 98,6%	Muy baja 92,9%	Muy baja NR	Muy baja NR	Muy baja NR	Muy baja 80,5%	Muy baja 95,9%	
Kd	HR 0.79 (0.58 a 1.08)	HR 0.67 (0.31 a 1.48)					HR 0.84 (0.58 a 1.21)	Kd no mostro diferencia en relación a los comparadores

(Estimación directa, primario ENDEAVOR 929 pacientes)	(Estimación de red)					(Estimación de red)
NR	NR					NR
⊕○○○ b,c,e	⊕○○○ a,b,e					⊕○○○ a,b,e
Muy baja 93,2%	Muy baja 83,9%					Muy baja 82,6%

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio

a. Información proveniente de una comparación de red, no existen estudios clínicos que evalúen directamente esta comparación de esquemas terapéuticos

b. Intervalo de confianza no significativo (imprecisión)

c. En la evaluación de riesgo de sesgo realizada por el MAR el estudio tiene calificación global de calidad baja. Los datos presentados para SG corresponden a un análisis interino con solamente el 33% de las muertes requeridas para el análisis final

d. Información proveniente de una comparación de red, los estudios clínicos primarios Castor 2016 y Castor 2018 no aportan datos de SG

e. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov; 115:1-13)

Tabla 4-20 supervivencia global (SG) en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
Kd vs Vd	HR 0.71 (0.64 a 0.96) Estimación de Red Favorece a Kd	⊕⊕○○ ^a Baja	Maiese, 2018 (57)
Pomd vs d	HR 0,74 (0.56 a 0.97) Estimación directa Favorece a Pomd	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	San Miguel, 2013 MM-003 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)
KRd vs Rd	HR 0.79 (0.63 a 0.99) Estimación de Red/Directa Favorece a KRd	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Sun, 2017 (59) ASPIRE (60) de Dimopoulos, 2018 (21)

a. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.7.3.3 Enfermedad mínima residual (EMR)

Para este desenlace el estudio de Dimopoulos *et al.* (2021) (55) encontró un mejor resultado para DaraPomd con respecto a Pomd (OR 4.7, IC95% 1.3 a 16.9); la certeza en la evidencia fue baja. Se trata de una estimación directa de un ECA que incluyó 304 sujetos. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** No se encontraron otros estudios que permitieran obtener evidencia comparativa entre las tecnologías objeto de interés de este posicionamiento terapéutico.

Tabla 4-21. Enfermedad mínima residual en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 4.7 (IC95% 1.3 a 16.9) Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	Dimopoulos 2021(55) de Kiss, 2021 (24)

b. Evidencia indirecta

c. Imprecisión

Fuente: elaboración propia

4.2.7.3.4 Respuesta completa (RC)

Para este desenlace el estudio de Dimopoulos *et al.* (2021) (55) encontró un mejor resultado para DaraPomd con respecto a Pomd (OR 6.7, IC95% 2.3 a 19.9); la certeza en la evidencia fue moderada. Se trata de una estimación directa de un ECA que incluyó 304 sujetos. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** En otro estudio, Richardson *et al.* 2019 (61) encontrado en Balmaceda 2021 (30), encontró una medida de efecto que favorece a PomVd con respecto a Vd. No se encontraron otros estudios que permitieran obtener evidencia comparativa entre las tecnologías objeto de interés de este posicionamiento terapéutico.

Tabla 4-22. Respuesta completa en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 6.7 (IC95% 2.3 a 19.9) Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕O ^a Moderada	Dimopoulos 2021 (55) de Kiss, 2021 (24)
PomVd vs Vd	OR 4.2 (IC95% 2.0 a 9.0) Estimación directa Favorece a PomVd	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Richardson 2019 (61), encontrado en Balmaceda 2021 (30)

Fuente: elaboración propia

a. Evidencia indirecta

b. No se cumple el TOI calculado en 3698. Se baja en 1 nivel.

c. Se trata de pacientes en recaída general (se incluyeron en los análisis pacientes de primera o de segunda recaída)

4.2.7.3.5 Muy buena respuesta parcial (MBRP)

Para este desenlace, el estudio de Dimopoulos *et al.* (2021) (55) encontró un mejor resultado de DaraPomd con respecto a Pomd (OR 4.3, IC95% 2.6 a 7.3); la certeza en la evidencia fue moderada. Se trata de una estimación directa de un ECA que incluyó 304 sujetos. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** En otro estudio, Richardson 2019 (61) encontrado en Balmaceda 2021 (30), encontró una medida de efecto que favorece a PomVd comparado con Vd como se muestra en la misma tabla. No se encontraron otros estudios que permitieran obtener evidencia comparativa entre las tecnologías objeto de interés de este posicionamiento terapéutico.

Tabla 4-23. Muy buena respuesta parcial en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 4.3 (IC95% 2.6 a 7.3) Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕O ^a Moderada	Dimopoulos 2021 (55) encontrado mediante Kiss, 2021 (24)
PomVd vs Vd	OR 3.50 (IC95% 2.31 a 5.20) Estimación directa Favorece a PomVd	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Richardson 2019 (61), encontrado en Balmaceda 2021 (30)

Fuente: elaboración propia

- a. Evidencia indirecta
- b. No se cumple el TOI calculado en 3698. Se baja en 1 nivel.
- c. Se trata de pacientes en recaída general (se incluyeron en el análisis pacientes de primera o de segunda recaída)

4.2.7.4 Síntesis de evidencia de efectividad de las terapias de tratamiento en pacientes con MM en segunda recaída

Para la cuarta pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico con diferentes moléculas en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de MM, se seleccionó los estudios de MAR de Weisel *et al*, Maiese *et al* y Dimopoulos *et al*. (17,21,31) y los MA de Sun *et al*, Cao *et al.*, Balmaceda *et al.* y Kiss *et al.* (20,30,32,53). Las moléculas que muestran diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces fueron en mayor frecuencia Dara con Vd, Pomd y Rd; Kd, IxaRd, KRd y EloRd, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

4.2.7.4.1 Resultados de efectividad para la supervivencia libre de progresión (SLP)

Para el desenlace de efectividad de SLP en pacientes en segunda recaída se evaluaron las intervenciones KRd, DaraRd, EloRd, IxaRd comparado con Rd y entre ellos mismos. Con una alta certeza de la evidencia se encontró un HR de 0.69 (IC 95% 0.54 a 0.87) a favor de KRd vs Rd con un ranking de 100%. DaraRd presentó una diferencia estadísticamente significativa a favor de DaraRd vs Rd (HR 0.38, IC95% 0.25 a 0.58, con ranking 100% y certeza moderada). Del mismo modo se encontraron diferencias a favor de DaraRd al compararse contra IxaRd (HR 0.5, IC 95% 0.33 a 0.74, ranking 100%, certeza baja); EloRd (HR 0.58, IC 95% 0.35 a 0.97, ranking 99.9%, certeza baja); KRd (HR 0.55, IC 95% 0.34 a 0.89, ranking 100%, certeza moderada), y Pomd (HR 0.27, IC 95% 0.18 a 0.41, ranking 100%, certeza baja).

Por otra parte, EloRd encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de este al compararse contra Rd (HR 0.65, IC 95% 0.49 a 0.87, ranking 99.8%, certeza moderada) y al compararse con Pomd (HR 0.5, IC 95% 0.36 a 0.68, ranking 100%, certeza baja). No se encontraron diferencias al compararse contra IxaRd (HR 0.92, IC 95% 0.68 a 1.25, ranking 71.2%, certeza muy baja) y KRd (HR 0.95, (0.65 a 1.37), ranking 61.6%, certeza baja).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Para IxaRd se encontró diferencias significativas a favor al compararse contra Rd (HR 0.74, IC 95% 0.59 a 0.94, ranking 99.4%, certeza moderada) y Pomd (HR 0.54, IC 95% 0.38 a 0.76, ranking 100%, certeza baja).

Finalmente, para Pomd se encontró una diferencia estadísticamente significativa en contra al compararse con Rd (HR 1.37, IC 95% 1.07 a 1.77, ranking 0.6%, certeza baja) ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

Tabla 4-24. Efectividad para la SLP

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis (21)							
(Bayesiano) NMA-SoF table							
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple en segunda recaída</p> <p>Intervención(es): KRd, DaraRd, EloRd, IxaRd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Rd y entre ellos mismos</p> <p>Tiempo de seguimiento: 24 meses</p>							
<p>Nº estudios: 12 ECA</p> <p>Total Participantes: 82.396</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>						
	Rd	IxaRd	EloRd	KRd	Pomd	d	Explicaciones
Supervivencia libre de progresión (SLP)							
DaraRd	<p>HR 0.38 (0.25 a 0.58) (Evidencia directa; 1 ECA; 536 participantes)</p>	<p>HR 0.5 (0.33 a 0.74) (Evidencia indirecta de red; 2 ECA; 1.328 participantes)</p>	<p>HR 0.58 (0.35 a 0.97) (Evidencia indirecta de red; 2 ECA; 1.182 participantes)</p>	<p>HR 0.55 (0.34 a 0.89) (Evidencia indirecta de red; 2 ECA; 1.328 participantes)</p>	<p>HR 0.27 (0.18 a 0.41) (Evidencia indirecta de red; 3 ECA; 1.695 participantes)</p>	-	<p>DaraRD comparada con diferentes moléculas mejora la SLP de pacientes en segunda recaída con una certeza de la evidencia de moderada a baja</p>
	31 menos por 100 (De 40 menos a 19 menos)	NR	NR	NR	NR	-	
	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ^{1,2}	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ¹ Evidencia indirecta ⁴	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ^{1,3}	-	
	Ranking(95 % IC) 100%	Ranking(95 % IC) 100%	Ranking(95 % IC) 99.9%	Ranking(95 % IC) 100%	Ranking(95 % IC) 100%	-	

EloRd	HR 0.65 (0.49 a 0.87) (Evidencia directa; 1 ECA; 646 participantes) +HR 0.59 (0.25,1.41) °HR 0.68 (0.55,0.85) ~HR 0.7 (0.57,0.87) ^HR 0.83 (0.57,1.2)	HR 0.92 (0.68 a 1.25) (Evidencia indirecta de red, 2 ECA; 1368 participantes)	-	HR 0.95 (0.65 a 1.37) (Evidencia directa; 2 ECA; 1438 participantes) +HR 0.74 (0.28,1.94) °HR 0.97 (0.71,1.33) ~HR 1.01 (0.75,1.38) ^HR 1.14 (0.69,1.88)	HR 0.50 (0.36 a 0.68) (Evidencia indirecta de red, 3 ECA; 2796 participantes)	-	EloRd muestra superioridad frente a Rd y Pomd
	15 menos por 100 (De 24 menos a 5 menos)	NR	-	NR	NR	-	
	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	⊕○○○ Muy baja Riesgo de sesgo ^{1,2} Evidencia indirecta ⁴ Imprecisión seria ⁵	-	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ¹ Imprecisión seria ⁵	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ¹ Evidencia indirecta ⁴	-	
	Ranking(95 % IC) 99.8% +88.5% °100%% ~100%% ^84.1%	Ranking(95 % IC) 71.2%	-	Ranking(95 % IC) 61.6% +73.2% °57.1% ~46.2% ^30.5%	Ranking(95 % IC) 100%	-	
IxaRd	HR 0.74 (0.59 a 0.94) (Evidencia directa; 1 ECA; 722 participantes)	-	-	-	HR 0.54 (0.38 a 0.76) (Evidencia directa; 3 ECA; 2.417 participantes)	-	IxaRd muestra superioridad frente a Rd y Pomd
	7 menos por 100 (De 11 menos a 2 menos)	-	-	-	NR	-	
	⊕⊕⊕○ Moderado Riesgo de sesgo ¹	-	-	-	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ^{1,3} Evidencia indirecta ⁴	-	
	Ranking(95 % IC) 99.4%	-	-	-	Ranking(95 % IC) 100%	-	
KRd	HR 0.69 (0.54 a 0.87)	-	-	-	-	-	KRd muestra superioridad

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

	(Evidencia directa; 1 ECA; 792 participantes)						frente a Rd con una alta certeza de la evidencia
	12 menos por 100 (De 21 menos a 4 menos)	-	-	-	-	-	
	⊕⊕⊕⊕ Alta	-	-	-	-	-	
	Ranking(95 % IC) 100%	-	-	-	-	-	
Pomd	HR 1.37 (1.07 a 1.77) (Evidencia indirecta; 3 ECA; 2.150 participantes)	-	-	-	-	-	Pomd no muestra superioridad frente a Rd
	NR	-	-	-	-	-	
	⊕⊕○○ Baja Riesgo de sesgo ^{1,3} Evidencia indirecta ⁴	-	-	-	-	-	
	Ranking(95 % IC) 0.6%	-	-	-	-	-	
Pies de página explicando las calificaciones							
<ol style="list-style-type: none"> 3. En términos de factores pronósticos el valor de p NR; estudio indicó que los 2 grupos de tratamiento estaban generalmente bien equilibrados en las características basales de la enfermedad, pero no especifican claramente. 4. Uno de los estudios primarios tiene riesgo de sesgo no claro de cegamiento de los evaluadores a la asignación del tratamiento 5. El estudio de pomalidomida reporta riesgo no claro de generación de la secuencia, cegamiento de los evaluadores y datos de resultado incompleto. 6. Resultado para recaída general sin declarar cuantas líneas previas de tratamiento 7. Imprecisión seria: intervalo de confianza en la medida del MAR atraviesa el umbral de no efecto. 							
NMA-SoF definiciones de la tabla							
* Líneas solidas reportan comparaciones directas							
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).							
*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.							

Fuente: elaboración propia

Al evaluar las comparaciones para el desenlace de SLP se encontró que DaraPomd vs Pomd tenía una certeza alta con un HR de 0.63 (IC 95% 0.47 a 0.85) favoreciendo a DaraPomd. La comparación de DaraVd vs Vd también mostró diferencias estadísticamente significativas (HR 0.39 [0.28 a 0.53]) con certeza moderada. Con el mismo nivel de certeza se encontraron diferencias al comparar Kd vs Vd (HR 0.45 IC95% 0.33 a 0.61), DaraRd vs KRd (HR 0.27 IC95% 0.18 a 0.41), EloRd vs Rd (HR 0.65, IC95% 0.49 a 0.87), IxaRd vs Rd (HR 0.74, IC 95% 0.59 a 0.94), IxaRd vs

Pomd (HR 0.54, IC 95% 0.38 a 0.76), ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-25. Evaluación de efectividad para el desenlace de sobrevida libre de progresión

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVd vs Vd	HR 0.39 (0.28 a 0.53)¹ Estimación de MA Favorece a DaraVd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss 2021 (32)
DaraPomd vs Pomd	HR 0.63 (0.47 a 0.85) Estimación de MA Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Kiss 2021 (32)
Kd vs Vd	HR 0.45 (0.33 a 0.61)¹ Estimación directa Favorece a Kd	⊕⊕⊕○ Moderado	Maiese, 2018 (31)
K vs Dp	HR 1.09 (0.843 a 1.41) Estimación directa No significativo	⊕⊕⊕○ Moderado	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
DaraRd vs Pomd	HR 0.27 (0.18 a 0.41) Estimación en red Favorece DaraRd	⊕⊕○○ Bajo	Dimopoulos, 2018 (21)
DaraRd vs IxaRd	HR 0.5 (0.33 a 0.74) Estimación en red Favorece DaraRd	⊕⊕○○ Bajo	Dimopoulos, 2018 (21)
DaraRd vs EloRD	HR 0.58 (0.35 a 0.97) Estimación en red Favorece DaraRd	⊕⊕○○ Bajo	Dimopoulos, 2018 (21)
DaraRd vs KRd	HR 0.55 (0.34 a 0.89) Estimación en red Favorece DaraRd	⊕⊕⊕○ Moderado	Dimopoulos, 2018 (21)
EloRd vs Rd	HR 0.65 (0.49 a 0.87) Estimación en red Favorece EloRd	⊕⊕⊕○ Moderado	Dimopoulos, 2018 (21)
IxaRd vs Rd	HR 0.74 (0.59 a 0.94) Estimación en red Favorece IxaRd	⊕⊕⊕○ Moderado	Dimopoulos, 2018 (21)
IxaRd vs Pomd	HR 0.54 (0.38 a 0.76) Estimación en red Favorece IxaRd	⊕⊕⊕○ Moderado	Dimopoulos, 2018 (21)
Pomd vs Rd	HR 1.37 (1.07 a 1.77) Estimación en red Favorece a Rd	⊕⊕○○ Bajo	Dimopoulos, 2018 (21)
T vs D	HR 0.74 (0.55 a 1) Estimación directa Favorece a T	⊕⊕○○ Bajo	Maiese, 2018 (31)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

¹ desenlace medido para recaída general.

² desenlace medido solamente para población con primera recaída.

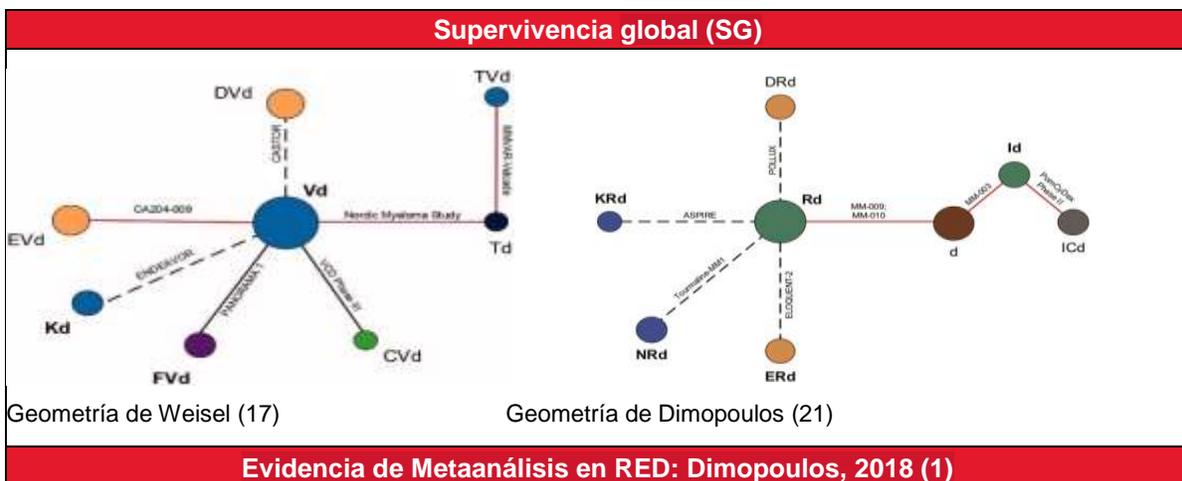
Fuente: elaboración propia

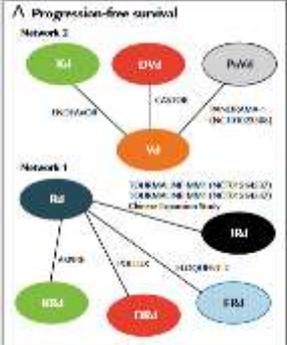
4.2.7.4.2 Resultados de efectividad para la supervivencia global (SG)

Para el desenlace de efectividad de la SG se seleccionaron los MAR de Dimopoulos *et al*, Weisel *et al*. y Maiese *et al*. (17,21,31), la combinación de moléculas que más se comparó contra otras fue DaraRd y DaraVd. DaraRd comparada con diferentes moléculas muestra que la SG aumenta en pacientes en segunda recaída y es estadísticamente significativa contra Rd (HR 0.63, IC95% 0.42 a 0.95) y Pomd (HR 0.37, IC95% 0.27 a 0.82) con una baja certeza de la evidencia por riesgo de sesgo y evidencia indirecta, ya que los autores no especificaron exactamente el número de líneas de tratamiento previas. El ranking del estudio posiciona a Dara Rd con un 99.6% contra Pomd y con un 98.7% contra Rd.

EloRd comparada con diferentes moléculas muestra que la SG aumenta en pacientes en segunda recaída y es estadísticamente significativa contra Rd (HR 0.71, IC95% 0.54 a 0.92, ranking de 98.7%, moderada certeza por riesgo de sesgo) y con Pomd (HR 0.58, IC 95% 0.37 a 0.89, con baja certeza de evidencia por ser evidencia para recaída general y riesgo de sesgo, con un ranking de 99.4%). IxaRd se comparó con Rd y Pomd mostrando que la SG aumenta en pacientes en segunda recaída sin ser estadísticamente significativo. Weisel *et al*. (17) comparó la combinación de DaraVd contra diferentes moléculas y mostró que la SG aumenta en pacientes en segunda recaída y es estadísticamente significativa contra Vd (HR 0.63, IC95% 0.42 a 0.95, con baja certeza por riesgo de sesgo); DaraVd contra las demás moléculas con una evidencia indirecta de red que no muestra diferencia, son medidas indirectas para segunda recaída con una certeza muy baja. Maiese, *et al* 2018 (31) compara Kd contra Vd y en el estudio primario se encuentra una medida específica para segunda recaída con un (HR 0.76, IC95% 0.59 a 0.99, con alta certeza de la evidencia). Esta información se detalla en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-26. Efectividad para la supervivencia global



Intervención	Comparadores						Estudio
	Rd	IxaRd	Pomd	KRd	EloRd		
DaraRd	HR 0.63 (0.42 a 0.95)¹	HR 0.7 (0.42 a 1.15) ¹	HR 0.37 (0.27 a 0.82)¹	HR 0.8 (0.5 a 1.28) ¹	HR 0.82 (0.51 a 1.3) ¹		Dimopoulos, 2018 (21)
Estimación	Evidencia directa	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta		
Certeza de la evidencia	⊕⊕○○ Baja	⊕○○○ Muy baja	⊕⊕○○ Baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja		
EloRd	HR 0.71 (0.54 a 0.92)	HR 0.85 (0.58 a 1.25) ¹	HR 0.58 (0.37 a 0.89)¹				Dimopoulos, 2018 (21)
Estimación	Evidencia directa	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta				
Certeza de la evidencia	⊕⊕⊕○ Moderado	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja				
Pomd	HR 1.33 (0.92 a 1.92) ¹						Dimopoulos, 2018 (21)
Estimación	Indirecta de red						
Certeza de la evidencia	⊕⊕○○ Baja						
IxaRd	HR 0.9 (0.67 a 1.22) ¹		HR 0.68 (0.41 a 1.10) ¹				Dimopoulos, 2018 (21)
Estimación	Evidencia directa		Evidencia indirecta				
Certeza de la evidencia	⊕○○○ Muy baja		⊕○○○ Muy baja				
Evidencia de Metaanálisis en RED: Weisel (3)							
Intervención	Comparadores						Estudio
	Vd	VCd	EVd	TVd	Td	Kd	
DaraVd	HR 0.63 (0.42a 0.95)¹	HR 0.54 (0.23 a 1.24) ¹	HR 1.03 (0.48 a 2.23) ¹	HR 0.94 (0.45 a 1.94) ¹	HR 0.66 (0.36 a 1.23) ¹	HR 0.8 (0.48 a 1.34) ¹	Weisel, 2019 (17)
Estimación	Evidencia directa	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	Evidencia indirecta	
Certeza de la evidencia	⊕⊕○○ Baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja	
Evidencia de Metaanálisis en RED: Maiese (31)							
Kd	HR 0.791 (0.64a 0.96)¹						
	Evidencia directa						
	17 menos por 1000 (30 menos a 3 menos)						
	⊕⊕⊕○ Moderado Supuesto de recaída general						
Evidencia en MA y ECA							
Comparación		Estimación		Certeza de la evidencia		Estudio	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

K vs d	HR 0.975 (0.760 a 1.249) Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
Kd vs Vd	HR 0.76 (0.59 a 0.99) Estimación directa Favorece a Kd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Dimopoulos, 2016 (63) de Maiese, 2018 (31)
Pomd vs d	HR 0.44 (0.14 a 1.40) ¹ Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	San Miguel, 2013 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)
T vs d	HR 0.86 (0.55 a 1.35) ^{1,2} Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Kropff. 2012 (64) de Maiese, 2018 (31)
T vs d	HR 1.03 (0.66 a 1.59) ^{1,3} Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Kropff. 2012 (64) de Maiese, 2018 (31)
T vs d	HR 0.84 (0.52 a 1.34) ^{1,4} Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Kropff. 2012 (64) de Maiese, 2018 (31)

¹ Desenlace medido para recaída general.

² Talidomida 100mg

³ Talidomida 200mg

⁴ Talidomida 400mg

Fuente: elaboración propia, a partir de: (17,21,30,31,64,65)

4.2.7.4.3 Resultados de efectividad para la muy buena respuesta parcial (MBRP)

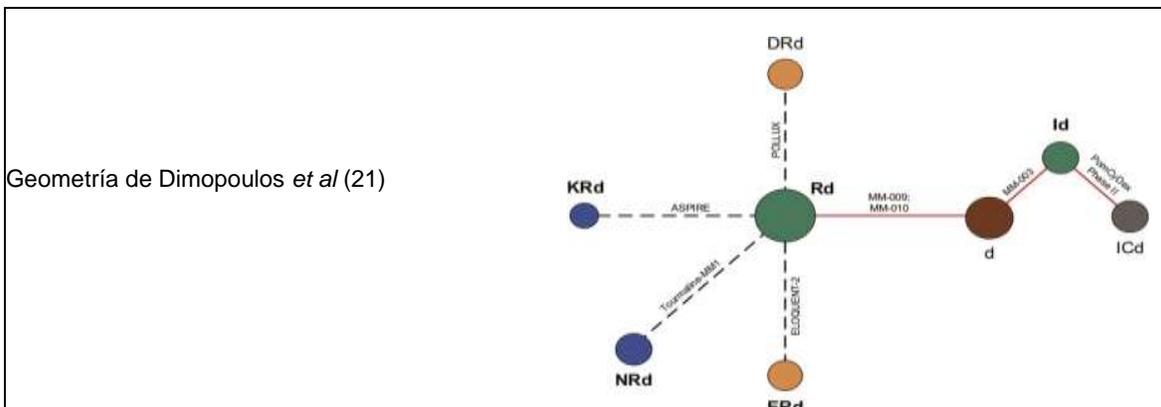
Los resultados de MAR compararon Pomd vs d encontrando un HR 7.38 con IC 95% de 0.96 a 56.72 con un nivel de certeza muy baja (21).

En las comparaciones de MA se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar DaraPomd vs Pd (OR 4.3, IC 95% 2.6 – 7.3, a favor de DaraPomd) y Kd vs Vd (OR 2.96, IC 95% 2.27 – 3.9, a favor de Kd) con una certeza alta. Adicionalmente, al comparar DaraVd vs Vd (RR 2.04, IC 95% 1.62 – 2.55, a favor de DaraVd), IxaRd vs Rd (OR 2.96, IC 95% 2.27 – 3.9, a favor de IxaRd) se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una certeza moderada y muy baja respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones K vs d EIoRd vs Rd y Pomd vs D con certeza moderada y baja. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-27. Efectividad para la MBRP

Efectividad MBRP



Nº estudios: 12 ECA Total Participantes: 82.396	Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)						
	d	IxaRd	EloRd	KRd	Pomd	Rd	Referencias

Muy buena respuesta parcial (MBRP)							
Pomd	HR 7.38 (0.96 a 56.72) ¹ Evidencia directa ⊕○○○ Muy baja	-	-	-	-	-	Dimopoulos, 2018 (21)

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVd vs Vd	RR 2.04 (1.62 a 2.55) ¹ Evidencia directa Favorece DaraVd	⊕⊕⊕○ Moderado	Cao, 2021 (20)
DaraPomd vs Pd	OR 4.3 (2.6 a 7.3) ¹ Evidencia directa Favorece DaraPomd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Cao, 2021 (20)
Kd vs Vd	OR 2.96 (2.27 a 3.9) ¹ Evidencia directa Favorece a Kd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Maiese, 2018 (31)
K vs d	OR 1.01 (0.31 a 3.32) Evidencia directa No significativo	⊕⊕⊕○ Moderado	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
EloRd vs Rd	RR 1.17 (0.92 a 1.48) ¹ Evidencia directa No significativo	⊕⊕⊕○ Moderado	Sun, 2017 (53)
IxaRd vs Rd	OR 2.96 (2.27 a 3.9) ¹ Evidencia directa A favor de IxaRd	⊕○○○ Muy baja	Sun, 2017 (53)
Pomd vs D	OR 7.4 (0.96 a 56.73) Evidencia directa No significativo	⊕⊕○○ Baja	Dimopoulos, 2018 (21)

¹ desenlace medido para recaída general.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

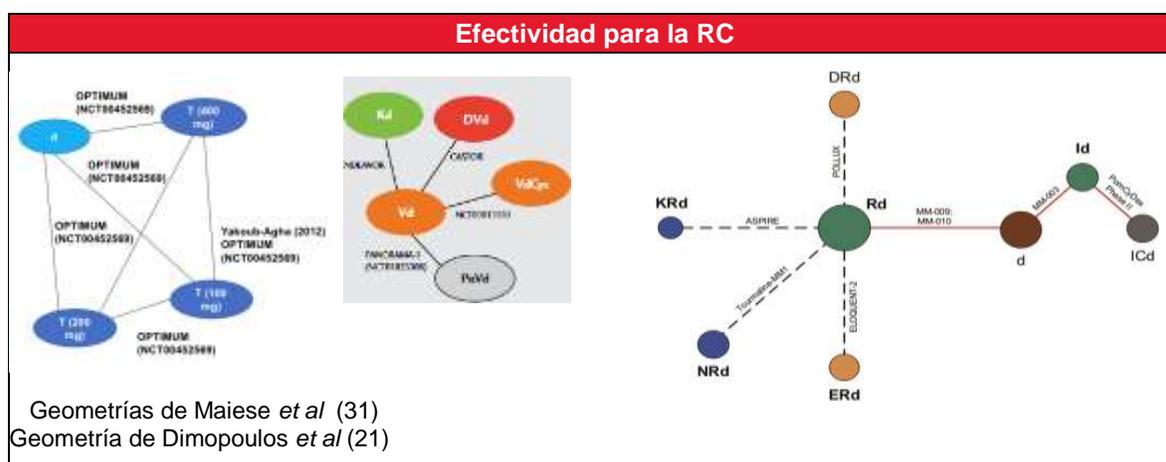
² desenlace medido solamente para población con primera recaída.

Fuente: elaboración propia

4.2.7.4.4 Resultados de efectividad para la respuesta completa (RC)

Para el desenlace de efectividad de la RC se seleccionaron los MAR de Dimopoulos y Maiese (21,31) y los MA de Kiss, Sun y Balmaceda (30,32,53). La combinación de moléculas de pomalidomida, lenalidomida y bortezomib junto con daratumumab y dexametasona muestra superioridad estadísticamente significativa comparada con moléculas sin daratumumab (OR 7.95, IC95% 3.24 a 19.49), (OR 3.18, IC95% 2.18 a 4.65) y (OR 3.91, IC95% 1.65 a 9.27) respectivamente con una moderada certeza de la evidencia y una alta certeza solamente para lenalidomida. IxaRd y Kd comparado con Rd y Vd también muestra mejor respuesta completa estadísticamente significativa (RR 1.76, IC95%, 1.08 a 2.84) y (RR 2.46 IC95% 1.49 a 4.07) con una moderada certeza de la evidencia como se evidencia en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, todas estas medidas se reportan en los estudios para recaídas sin declarar cuantas líneas de tratamiento tienen los pacientes para definir si pertenecen a primer, segunda o más recaídas.

Tabla 4-28. Efectividad para la RC



Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
Pomd vs d	OR 3.58 (0.18 a 69.8) ¹ Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Dimopoulos, 2018 (21)
DaraPomd vs Pomd	OR 7.95 (3.24 a 19.49)¹ Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (32)
DaraRd vs Rd	OR 3.18 (2.18 a 4.65)¹ Estimación directa Favorece a DaraRd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Kiss, 2021 (32)
DaraVd vs Vd	OR 3.91 (1.65 a 9.27)¹ Estimación directa Favorece a DaraVd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (32)
EloRd vs Vd	RR 0.59 (0.31, 1.12) ¹ Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Sun 2017 (53)
IxaRd vs Rd	RR 1.76 (1.08, 2.84)¹ Estimación directa	⊕⊕⊕○ Moderado	Sun 2017 (53)

	Favorece a Rd		
K vs d	RR 3.00 (0.12,73.08) ¹ Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
Kd vs Vd	RR 2.46 (1.49, 4.07)¹ Estimación directa Favorece a Kd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kropff, 2012 (64) de Maiese, 2018 (2)
T vs D	RR 1.56 (0.27, 9.19) ^{1,2} Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Kropff, 2012 (64) de Maiese, 2018 (2)
T vs D	RR 1.03 (0.15, 7.22) ^{1,3} Estimación directa Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja	Kropff, 2012 (64) de Maiese, 2018 (2)
T vs D	RR 0.97 (0.14, 6.78) ^{1,4} Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Kropff, 2012 (64) de Maiese, 2018 (2)

¹ Desenlace medido para recaída general.

² Talidomida 100mg

³ Talidomida 200mg

⁴ Talidomida 400mg

Fuente: elaboración propia

4.2.7.4.5 Resultados de efectividad para la enfermedad mínima residual (EMR)

Para el desenlace de efectividad de la EMR se seleccionaron los MA de Kiss *et al.* y Balmaceda *et al.* (30,32). La combinación de moléculas de Pom y V junto con Dara y d muestra superioridad estadísticamente significativa comparada con moléculas sin Dara (OR 4.71, IC95% 1.31 a 16.88) y (OR 8.92, IC95% 2.06 a 38.57) respectivamente con una moderada y baja certeza de la evidencia. Todas estas medidas se dan en los estudios para recaídas, sin declarar cuantas líneas de tratamiento previo tienen los pacientes para definir si pertenecen a primer, segunda o más recaídas, excepto para el K que si especifica que es para segunda línea sin mostrar diferencia con moderada certeza de la evidencia como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-29. Efectividad para la EMR

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 4.71 (1.31 a 16.88)¹ Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (1)
DaraVd vs Vd	OR 8.92 (2.06 a 38.57)¹ Estimación directa Favorece a DaraVd	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (1)
K vs d	OR 1.30 (0.64 a 2.70) Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)

Fuente: elaboración propia

4.2.8 Síntesis de evidencia de seguridad

4.2.8.1 Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM candidatos a trasplante de médula ósea

4.2.8.1.1 Resultados de seguridad para anemia grado 3-4

La anemia fue evaluada por el MAR seleccionado (Zeng *et al.* 2017) (19). A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La comparación VCd vs VRd mostró una frecuencia de anemia grado 3-4 de 0 vs 7%, no obstante, el RR no es estimable. La comparación VCd vs VDxd no mostró diferencias estadísticamente significativas en este desenlace.

La certeza en la evidencia para la comparación VCd vs VRd fue moderada por riesgo de sesgo dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado. La certeza en la evidencia para la comparación VCd vs VDxd fue muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

Tabla 4-30. Anemia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)				
<i>NMA-SoF table</i>				
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos</p>				
<p>Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763</p>		<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>		
Intervención	<p>VRD (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)</p>	<p>VDxd (Evidencia directa; 1 ECA; 1.139 participantes) (42)</p>	<p>VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35) (42)</p>	Explicaciones

Anemia grado 3-4				
VRD	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	RR No estimable (7% vs 0%)	Kumar, 2012 (35)
			0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	
			⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada ^a	
			Ranking (IC 95%) NR	
VDxd	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 1.12 (0.59 a 2.11)	Mai, 2015 (42)
			0.8 más por 100 (De 2.8 menos a 7.5 más)	
			⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}	
			Ranking (IC 95%) NR	
VCd	RR No estimable (0% vs 7%)	RR 0.88 (0.47 a 1.66)	No aplica	Kumar, 2012 (35) Mai, 2015 (42)
	0 menos por 100 (De 0 menos a 0 menos)	0.9 menos por 100 (De 4.1 menos a 5.1 más)		
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada ^a	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}		
	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Pies de página explicando las calificaciones

a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.8.1.2 Resultados de seguridad para neutropenia grado 3-4

La neutropenia no fue evaluada por el MAR seleccionado (Zeng *et al.* 2017) (19). A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El esquema VRd mostró menor neutropenia grado 3-4 en comparación con VCd (HR 0.31, IC95% 0.10 a 0.91). La certeza en la evidencia para esta comparación

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

fue baja, debido a imprecisión seria y riesgo de sesgo, dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

Por otro lado, VDxd también tuvo beneficio en este desenlace, en comparación con VCd (HR 0.32, IC95% 0.21 a 0.47). La certeza en la evidencia para esta comparación fue moderada debido a preocupaciones similares en cuanto al riesgo de sesgo.

Tabla 4-31. Neutropenia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)				
<i>NMA-SoF table</i>				
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos</p>				
<p>Nº estudios: 14 ECA</p> <p>Total Participantes: 4.763</p>		<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>		
Intervención	VRD (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)	VDxd (Evidencia directa; 1 ECA; 1.139 participantes) (42)	VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35) (42)	Explicaciones
Neutropenia grado 3-4				
VRD	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	<p>RR 0.31 (0.10 a 0.91)</p> <p>20.9 menos por 100 (De 27.3 menos a 2.7 menos)</p> <p>⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja^{a,c}</p> <p>Ranking (IC 95%) NR</p>	Kumar, 2012 (35)

VDxd	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 0.32 (0.21 a 0.47)	Mai, 2015 (42)
			23.9 menos por 100 (De 27.8 menos a 18.7 menos)	
			⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada ^a	
			Ranking (IC 95%) NR	
VCd	RR 3.18 (1.09 a 9.24)	RR 0.31 (2.11 a 4.59)	No aplica	Kumar, 2012 (35) Mai, 2015 (42)
	20.8 más por 100 (De 0.9 más a 78.5 más)	23.8 más por 100 (De 12.5 más a 40.5 más)		
	⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja ^{a,c}	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada ^a		
	Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) NR		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Pies de página explicando las calificaciones

a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.

c. El intervalo de confianza incluye valores de tamaño del efecto alto y bajo

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.1.3 Resultados de seguridad para infecciones grado 3-4

Las infecciones en cualquier sitio no fueron evaluadas por el MAR seleccionado (Zeng *et al.* 2017) (19). A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Ninguna de las comparaciones evaluadas mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de infecciones grado 3-4.

La certeza en la evidencia para todas las comparaciones fue muy baja, debido a imprecisión y riesgo de sesgo de los estudios incluidos dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

Tabla 4-32. Infecciones grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)			
<i>NMA-SoF table</i>			
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos</p>			
<p>Nº estudios: 14 ECA Total Participantes: 4.763</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>		
Intervención	VDxd (Evidencia directa; 1 ECA; 498 participantes) (42)	VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 498 participantes) (42)	Explicaciones
Infecciones grado 3-4			
VDxd	No aplica	<p>RR 1.19 (0.73 a 1.93)</p> <p>2.1 más por 100 (De 2.9 menos a 10 más)</p> <p>⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja^{a,b}</p> <p>Ranking (IC 95%) NR</p>	Mai, 2015 (42)
VCd	<p>RR 0.83 (0.51 a 1.35)</p> <p>2.2 menos por 100 (De 6.3 menos a 4.5 más)</p> <p>⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja^{a,b}</p> <p>Ranking (IC 95%) NR</p>	No aplica	Mai, 2015 (42)
<p>NMA-SoF definiciones de la tabla</p> <p>* Líneas solidas reportan comparaciones directas</p> <p>** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).</p>			

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.
 NR: Dato no reportado por el estudio. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Pies de página explicando las calificaciones

- a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.
- b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

4.2.8.1.4 Resultados de seguridad para neuropatía grado 3-4

La neuropatía no fue evaluada por el MAR seleccionado (Zeng *et al.* 2017) (19).. A continuación se presentan los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza llevadas a cabo en los estudios primarios dentro de la red del MAR (35,42) (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Ninguna de las comparaciones evaluadas mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de neuropatía grado 3-4.

La certeza en la evidencia para todas las comparaciones fue muy baja, debido a imprecisión y riesgo de sesgo de los estudios incluidos, dado por preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

Tabla 4-33. Neuropatía grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Zeng, 2017) (19)	
<i>NMA-SoF table</i>	
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): VRD, VDxd (PAD), VCd, Vd</p> <p>Comparador(es) (referencia): Cy-dex y entre ellos mismos</p>	
<p>Nº estudios: 14 ECA</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>

Total Participantes: 4763			
Intervención	VRD (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)	VCd (Evidencia directa; 1 ECA; 75 participantes) (35)	Explicaciones
Neuropatía grado 3-4			
VRD	No aplica	RR 1.8 (0.51 a 6.50)	Kumar, 2012 (35)
		7.3 más por 100 (De 4.5 menos a 50 más)	
		⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}	
		Ranking (IC 95%) NR	
VCd	RR 0.54 (0.15 a 1.94)	No aplica	Kumar, 2012 (35)
	7.7 menos por 100 (De 14.2 menos a 15.7 más)		
	⊕○○○ Calidad de la evidencia Muy baja ^{a,b}		
	Ranking (IC 95%) NR		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Pies de página explicando las calificaciones

a. La evaluación de riesgo de sesgo identificó preocupaciones relacionadas con el cegamiento de la asignación, de los participantes y de los evaluadores del resultado.

b. El intervalo de confianza incluye el valor de efecto nulo.

Adaptado de Yepes *et al* (J Clin Epidemiol. 2019 Nov;115:1-13)

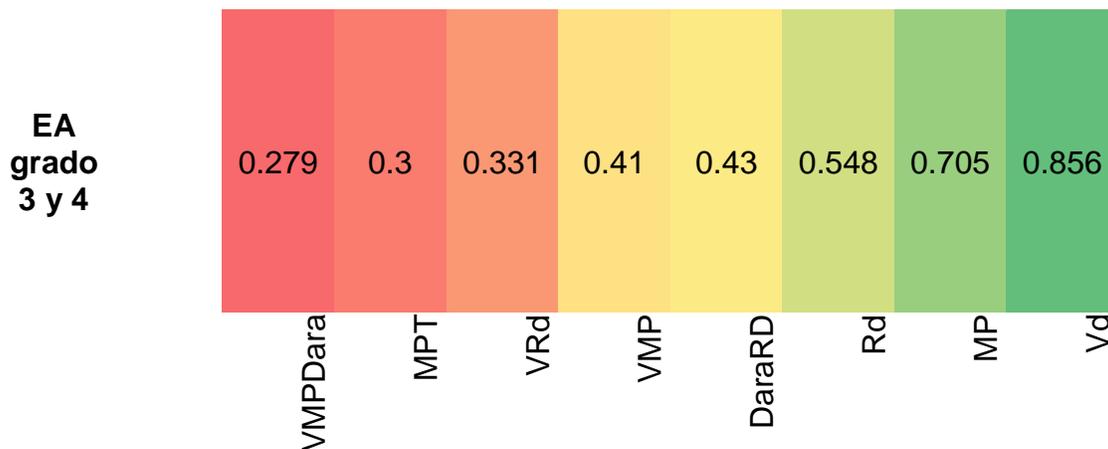
4.2.8.2 Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM no candidatos a trasplante de médula ósea

Para la segunda pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico con diferentes moléculas en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante de médula ósea, se identificaron los desenlaces de seguridad de la RSL de Giri *et al.*, Kiss *et al.* y Piechotta *et al.* (66–68). En el estudio de Giri *et al.*, se reportaron los eventos adversos grado 3 y 4, aquellos que estaban informados por más del 50 % de los estudios fueron incluidos en el análisis de toxicidad: neutropenia, anemia, trombocitopenia, infecciones, neuropatía y trombosis (67).

Las combinaciones terapéuticas fueron rankeadas según el SUCRA, clasificando de menor a mayor número las terapias que van aumentando su beneficio sobre los

eventos adversos, es decir, con menor proporción de EA grado 3 y 4. En general, las combinaciones de 3 o 4 medicamentos (DaraVMP, MPT, VRd, VMP y DaraRd) presentaron mayores tasas de toxicidad que aquellas con combinaciones con dos medicamentos (Rd, MP y Vd). Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Figura 4-5. Tratamientos rankeados según el SUCRA para EA grado 3 y 4



Fuente: elaboración propia

4.2.8.3 Resultados de seguridad para anemia grado 3-4

El estudio de Piechotta *et al.*, no demostró diferencias significativas en anemia para las combinaciones con MPT, Rd, VMP y VRd, comparado con MP. Un estudio demostró que el DaraRd tiene una reducción significativa de anemia, en un 45%, comparado con Rd (OR 0.55; IC95% 0.36 a 0.82). Las combinaciones cuádruples (DaraVMP) y triples (MPT, VMP, VRd) no presentaron reducciones significativas de anemia comparado contra VMP y MP, respectivamente. El estudio de Niezvisky *et al.*, publicado en el 2015, se reportó un aumento en los eventos de anemia en el grupo con VMP, comparado con Vd (OR 3.78, IC95% 0.36 a 0.82).

El estudio de Pönish *et al.* no demostró diferencias importantes sobre la anemia en la población tratada con BP comparado con MP (OR 0.98; IC95% 0.43 a 2.2) (28).

Tabla 4-34. Anemia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante

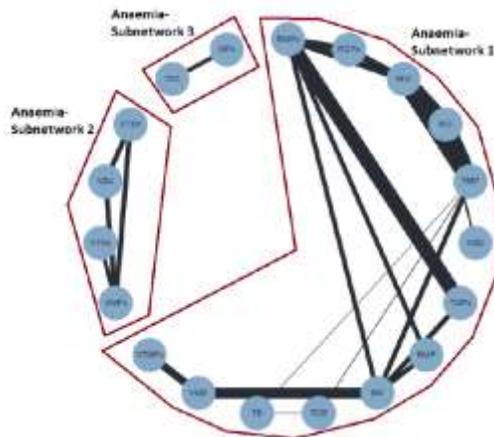
Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review)
<i>NMA-SoF table</i>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea

Intervención(es): MPT, Rd, VMP, VRd y MP

Comparador(es) (referencia): entre ellos mismos.



Nº estudios: 14
ECA
Total Participantes: 6713

Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)

Intervención	MPT	Rd	VMP	VRd	MP	Explicaciones
Anemia grado 3-4						
MPT	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.8 (0.37, 1.72) NR ⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja Ranking (IC 95%) 0.6	Piechotta, 2019 (11)
Rd	RR 0.78** (0.38, 1.62) NR ⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada Ranking (IC 95%) NR	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.63 (0.23, 1.67) NR ⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja Ranking (IC 95%) 0.73	Piechotta, 2019 (11)
VMP	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.67 (0.31, 1.43) NR ⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja Ranking (IC 95%) 0.69	Piechotta, 2019 (11)
VRd	Comparación no evaluada	RR 0.31** (0.01, 8.11) NR	Comparación no evaluada	No aplica	RR 0.19 (0.01, 5.86) NR	Piechotta, 2019 (11)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

	para el desenlace	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada	para el desenlace		⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja	
		Ranking (IC 95%) NR			Ranking (IC 95%) 0.82	
MP	RR 1.25** (0.58, 2.69)	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 1.5** (0.7, 3.2)	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	Piechotta, 2019 (11)
	NR		NR			
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada		⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada			
	Ranking (IC 95%) NR		Ranking (IC 95%) NR			
NMA-SoF definiciones de la tabla						
* Líneas solidas reportan comparaciones directas						
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).						
*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.						
NR: Dato no reportado por el estudio. VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VDxd: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. VCd: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.						
GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia						
Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.						
Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.						
Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.						
Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.						

Tabla 4-35. Evaluación de seguridad para anemia

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraRd vs Rd	OR 0.54 (0.36, 0.82) Estimación directa Favorece a DaraRd	⊕⊕⊕○ Moderado	Facon, 2019 (69)
DaraVMP vs VMP	OR 0.93 (0.64, 1.36) Estimación directa No favorece a ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	Mateos, 2020 (70)
VMP vs Vd	OR 3.78 (1.21, 11.74) Estimación directa Favorece Vd	⊕⊕⊕○ Moderado	Niezivsky, 2015 (71)
BP vs MP	OR 0.98 (0.43, 2.2) Estimación directa No favorece a ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	Ponisch, 2006 (28)
DaraRd vs Rd	OR 0.55 (0.36 a 0.82) Estimación indirecta Favorece a DaraRd	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (66)
DaraVMP vs VMP	OR 0.85 (0.58 a 1.25) Estimación indirecta No favorece ninguno	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (66)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.3.1 Resultados de seguridad para neutropenia

Para el desenlace de neutropenia se identificó información relacionada en las RSL con MAR de Piechotta *et al.* (66,68), así como los datos de estudios primarios de Facon *et al.*, Mateos *et al.*, Niezivsky *et al.* (71) y Pönish *et al.* (28). El MAR de Piechotta *et al.* no demuestra diferencias significativas en la presentación de neutropenia de Rd y VMP, comparado con MP. Sin embargo, este mismo MAR encuentra un aumento en el riesgo de presentación de neutropenia con la terapia combinada de MPT, comparado con MP (RR 1.92; IC95% 1.33, 2.7), con una baja certeza de la evidencia.

En la población con MM no candidatos a trasplante de médula ósea, las terapias triples que incluían DaraRd y MPT tienen mayor riesgo de presentar el evento de neutropenia en comparación con las terapias dobles (DaraRd vs Rd, OR 1.83; IC95% 1.36 a 2.46) (VMP vs MP, RR 1.92; IC95% 1.33 a 2.77), con baja certeza de la evidencia. Por otro lado, el estudio de Niezvsky *et al.* muestra que la combinación triple con VMP tiene mayor odds de presentar neutropenia, en comparación con Vd (OR 15.3; IC95% 4.6 a 50.8), con baja certeza de la evidencia, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-36. Neutropenia grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review) (11)					
<i>NMA-SoF table</i>					
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): MPT, Rd, VMP y MP</p> <p>Comparador(es) (referencia): entre ellos mismos.</p>					
<p>Nº estudios: 14</p> <p>ECA</p> <p>Total Participantes: 8046</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>				
Intervención	MPT	Rd	VMP	MP	Explicaciones
Neutropenia grado 3-4					
MPT	No aplica	Comparación no evaluada	Comparación no evaluada para el desenlace	<p>RR 1.92 (1.33,2.77)</p> <p>NR</p>	Piechotta, 2019 (11)

		para el desenlace		⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja Ranking (IC 95%) 0.17		
Rd	RR 0.55** (0.35,0.86)	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.16 (0.61,1.85)	Piechotta, 2019 (11)	
	NR			NR		
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada			⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja		
	Ranking (IC 95%) NR			Ranking (IC 95%) 0.64		
VMP	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 1.05 (0.66,1.67)	Piechotta, 2019 (11)	
				NR		NR
				⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja		⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja
				Ranking (IC 95%) 0.64		Ranking (IC 95%) 0.64
MP	RR 0.52** (0.36, 0.75)	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.95** (0.6, 1.51)	Piechotta, 2019 (11)	
	NR			NR		
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada			⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada		
	Ranking (IC 95%) NR			Ranking (IC 95%) NR		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Tabla 4-37. Evaluación de seguridad para neutropenia

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraRd vs Rd	OR 1.82 (1.35, 2.46) Estimación directa Favorece a Rd	⊕⊕⊕○ Moderado	Facon, 2019 (69)
DaraVMP vs VMP	OR 1.11 (0.82, 1.50) Estimación directa No favorece a ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	Mateos, 2020 (70)
VMP vs Vd	OR 15.3 (4.6, 50.8) Estimación directa Favorece Vd	⊕⊕○○ Baja	Niezivsky, 2015 (71)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

BP vs MP	OR 1.41 (0.68, 2.90) Estimación directa No favorece a ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	Ponisch, 2006 (28)
DaraRd vs Rd	OR 1.83 (1.36, 2.46) Estimación indirecta Favorece a Rd	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (66)
DaraVMP vs VMP	OR 1.05 (0.78, 1.42) Estimación indirecta No favorece ninguno	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (66)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.3.2 Resultados de seguridad para infección

La RSL publicada por Piechotta *et al.* reportó que la combinación con MPT comparado con MP no genera un aumento en el riesgo de infecciones (68). Dos ensayos clínicos que evaluaron VMP y BP no lograron identificar diferencias en la incidencia de infecciones de cualquier tipo, al ser comparadas con Vd y MP, respectivamente. Sin embargo, el estudio de Facon *et al.* reportó un aumento en el riesgo de infecciones en pacientes tratados con DaraRd, en comparación con Rd (RR 1.5; IC95% 1.12 a 2.16), ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 4-38. Infección grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review) (11)				
<i>NMA-SoF table</i>				
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): MPT, Rd y MP</p> <p>Comparador(es) (referencia): entre ellos mismos.</p>				
<p>Nº estudios: 15 ECA Total Participantes: 7470</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>			
Intervención	MPT	Rd	MP	Explicaciones
Infección grado 3-4				
MPT	No aplica		RR 1.66 (0.93,2.94)	Piechotta, 2019 (11)

		Comparación no evaluada para el desenlace	NR ⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja Ranking (IC 95%) 0.7	
Rd	RR 12** (0.68, 2.11) NR	No aplica	RR 1.99 (0.93, 4.25) NR	Piechotta, 2019 (11)
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada		⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja	
	Ranking (IC 95%) NR		Ranking (IC 95%) 0.55	
MP	RR 0.6** (0.34, 1.07) NR	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	Piechotta, 2019 (11)
	⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada			
	Ranking (IC 95%) NR			

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

NR: Dato no reportado por el estudio. **VRD**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VDxd**: bortezomib, doxorubicina, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Fuente: elaboración propia

Tabla 4-39. Evaluación de seguridad para infección

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraRd vs Rd	RR 1.5 (1.12, 2.16) Estimación directa Favorece a Rd	⊕⊕⊕○ Moderado	Facon, 2019 (69)
VMP vs Vd	RR 0.76 (0.39, 1.48) Estimación directa Favorece Vd	⊕⊕⊕○ Moderado	Niezivsky, 2015 (71)
BP vs MP	RR 0.91 (0.32, 2.60) Estimación directa No favorece a ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	Ponisch, 2006 (28)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.3.3 Resultados de seguridad para neuropatía periférica

En cuanto a las neuropatías periféricas, una RSL con MAR que comparó diferentes combinaciones dobles y triples contra MP, identificó un mayor riesgo de presentar eventos en pacientes tratados con MPT (RR 4.4; IC95% 1.7 a 11.1), VMP (RR 88.2;

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

IC95% 5.36, 1451.11) y Vd (RR 441.08; IC95% 7.74 a 25145.52) (68). La certeza de la evidencia sobre los resultados encontrados fue baja. En cuanto a la terapia con Rd en pacientes de Novo, presentó una menor incidencia de neuropatía periférica, comparado con MPT (RR 0.13; IC95% 0.05 a 0.31), con una moderada certeza de la evidencia, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. y ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-40. Neuropatía periférica grado 3-4 en inducción para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review) (11)						
NMA-SoF table						
<p>Paciente o población: Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea</p> <p>Intervención(es): MPT, Rd, VD, VMP y MP</p> <p>Comparador(es) (referencia): entre ellos mismos.</p>						
<p>Nº estudios: 18 ECA Total Participantes: 8.978</p>	<p>Comparador (efecto relativo en primer cuarto superior, diferencia de riesgo en segundo cuarto, certeza de evidencia en tercer cuarto y ranking en último cuarto)</p>					
Intervención	MPT	Rd	VD	VMP	MP	Explicaciones
Neuropatía periférica grado 3-4						
MPT	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	<p>RR 4.44 (1.77,11.11)</p> <p>NR</p> <p>⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja</p> <p>Ranking (IC 95%) 0.32</p>	Piechotta, 2019 (11)
Rd	<p>RR 0.13** (0.05,0.31)</p> <p>NR</p> <p>⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada</p> <p>Ranking (IC 95%) NR</p>	No aplica	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	<p>RR 0.57 (0.16,1.99)</p> <p>NR</p> <p>⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja</p> <p>Ranking (IC 95%) 0.83</p>	Piechotta, 2019 (11)

VD	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 5.00** (0.27,92.38)	RR 441.08 (7.74, 25145.5)	Piechotta, 2019 (11)
				NR	NR	
				⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja	⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja	
				Ranking (IC 95%) NR	Ranking (IC 95%) 0.04	
VMP	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	No aplica	RR 88.22 (5.36,1451.11)	Piechotta, 2019 (11)
					NR	
					⊕⊕○○ Calidad de la evidencia Baja	
					Ranking (IC 95%) 0.14	
MP	RR 0.23** (0.09, 0.56)	Comparación no evaluada para el desenlace	Comparación no evaluada para el desenlace	RR 0.01** (0.0,0.19)	No aplica	Piechotta, 2019 (11)
				NR		
				⊕⊕⊕○ Calidad de la evidencia Moderada		
				Ranking (IC 95%) NR		
NMA-SoF definiciones de la tabla						
* Líneas solidas reportan comparaciones directas						
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).						
*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.						
NR: Dato no reportado por el estudio. VRD : bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VDxd : bortezomib, oxorrubicina, dexametasona. VCd : Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.						

Tabla 4-41. Evaluación de seguridad para neuropatía periférica

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVMP vs VMP	OR 1.05 (0.78, 1.42) Estimación indirecta No favorece ninguno	⊕⊕○○ Baja	Kiss, 2021 (66)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.4 Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM en primera recaída

4.2.8.4.1 Resultados de seguridad para anemia grado 3 y 4

Para este desenlace fueron considerados datos proporcionados del MA de Kiss *et al.* 2021 que integró datos de los estudios CASTOR (DaraVd vs Vd) y POLLUX 2021 (DaraVd vs Rd) (8) y de ocho estudios primarios POLLUX 2020 (72), LEPUS 2021

(73), CASTOR 2020 (74), ELOQUENT-2 (75), Tourmaline-MM1 (76), ENDEAVOR (77), MM-003 (58) y OPTIMISM (61). En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se realizó el consolidado de los estimadores encontrados. Una vez más, los datos corresponden a pacientes con recaída en general, no se encontraron datos específicos para este desenlace de seguridad para la población de primera recaída únicamente. Puede decirse que solo dos estudios mostraron diferencia para las comparaciones estudiadas a favor de Kd (baja certeza de la evidencia) y de DaraPomd (moderada certeza de la evidencia).

Tabla 4-42. Anemia (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 0.26 (0.15 a 0.45) Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕○ ^d Moderada	APOLLO 2021 (55) encontrado mediante Kiss, 2021 (24)
DaraRd vs Rd	OR 0.79 (0.52 a 1.20) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^{a,d} Baja	POLLUX 2020 (72) encontrado mediante Dimopoulos, 2018 (21)
DaraVd vs Vd	OR 0.96 (0.63 a 1.44) pacientes con riesgo citogenético estándar Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^{b,d} Muy Baja	Kiss, 2021 (24)
	OR 0.56 (0.23 a 1.32) pacientes con alto riesgo citogenético Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^{b,d} Muy Baja	Kiss, 2021 (24)
	OR 1.41 (0.69 a 2.96) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^d Muy Baja	LEPUS 2021(73) de Kiss, 2021 (24)
	OR 0.97 (0.59 a 1.59) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^{c,d} Muy Baja	CASTOR 2020 (74) de Kiss, 2021 (24)
EloRd vs Rd	OR 0.86 (0.58 a 1.28) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^d Baja	ELOQUENT-2 (75) de Dimopoulos, 2018 (21)
IxaRd vs Rd	OR 0.69 (0.43 a 1.18) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^d Baja	Tourmaline-MM1 (76) de Dimopoulos, 2018 (21)
Kd vs Vd	OR 1.54 (1.03 a 2.31) Estimación directa Favorece a Vd	⊕⊕○○ ^d Baja	ENDEAVOR (77) de Maiese, 2018 (57)
Pomd vs d	OR 0.86 (0.57 a 1.30) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^d Baja	San Miguel, 2013 MM-003 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
PomVd vs Vd	OR 0.96 (0.59 a 1.56) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^d Baja	OPTIMISMM (61) de Maiese, 2018 (57)

- a. El estudio primario es POLLUX, hay publicaciones con datos parciales de 2016, 2018 y 2020. Se tomaron los datos del estudio más reciente.
 b. Kiss, 2021 integro datos de CASTOR (DVd vs Vd) y POLLUX 2021 (DVd vs Rd).
 c. Para el estudio CASTOR, hay publicaciones de 2016 y 2020. Se tomaron los datos del estudio más reciente.
 d. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas
 Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.8.4.2 Resultados de seguridad para neutropenia grado 3 y 4

Fueron considerados datos de los estudios primarios APOLLO 2021 (55), POLLUX 2020 (72), LEPUS 2021 (73), CASTOR 2020 (74), ELOQUENT-2(75), Tourmaline-MM1 (76), MM-003 (58) y OPTIMISMM (61). En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se pueden consultar los estimadores encontrados. De forma general, para este desenlace se encontraron varias mediciones con efecto a favor de uno de los esquemas bajo comparación.

En las comparaciones de Dara se produjeron más eventos de neutropenia grado 3 y 4 tanto en la combinación con Pomd (OR 2.05, IC95% 1.28 a 3.27, nivel de certeza moderada) Rd (OR 1.74, IC95% 1.25 a 2.43, nivel de certeza moderada) como con Vd (OR 3.14, IC 95% 1.04 a 9.49, nivel de certeza bajo), lo que posiblemente indica que Dara induce más eventos de neutropenia.

En la comparación EloRd vs Rd hubo menos eventos de neutropenia en los pacientes tratados con EloRd (OR 0.65 IC95% 0.47 a 0.90). Con relación a las combinaciones con Pom, cuando se compararon los tratamientos Pomd vs d existen menos eventos en el grupo de Pomd (OR 0.40, IC95% 0.29 a 0.56), sin embargo, en la comparación PomVd vs Vd existen menos eventos en el grupo Vd (OR 7.68, IC95% 4.71 a 12.54).

En síntesis, podría decirse que existe evidencia de moderada certeza respaldando que se producen menos casos de neutropenia grado 3 y 4 para los tratamientos Rd, EloRd, Pomd y Vd contrastados con sus respectivos comparadores.

Tabla 4-43. Neutropenia (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 2.05 (1.28 a 3.27) Estimación directa Favorece a Pomd	⊕⊕⊕○ ^b Moderada	APOLLO 2021 (55) encontrado mediante Kiss, 2021 (24)
DaraRd vs Rd	OR 1.74 (1.25 a 2.43) Estimación directa Favorece a Rd	⊕⊕⊕○ ^{a,b} Moderada	POLLUX 2020 (72) de Dimopoulos, 2018 (21)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

DaraRd	Incidencia (624/28300) 0.022 (0.020 a 0.024)	⊕○○○ ^b Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
DaraVd vs Vd	OR 3.14 (1.04 a 9.49) Estimación directa Favorece a Vd	⊕⊕○○ ^b Baja	LEPUS 2021(73) de Kiss, 2021 (24)
	OR 3.22 (1.59 a 6.55) Estimación directa Favorece a Vd	⊕⊕○○ ^b Baja	CASTOR 2020 (74) de Kiss, 2021 (24)
DaraVd	Incidencia (246/24.300) 0.010 (0.009 a 0.011)	⊕○○○ ^b Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
EloRd vs Rd	OR 0.65 (0.47 a 0.90) Estimación directa Favorece a EloRd	⊕⊕⊕○ ^b Moderada	ELOQUENT-2 (75) de Dimopoulos, 2018 (21)
IxaRd vs Rd	OR 0.93 (0.65 a 1.31) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^b Baja	Tourmaline-MM1 (76) de Dimopoulos, 2018 (21)
IxaRd	Incidencia (509/36.100) 0.014 (0.013 a 0.015)	⊕○○○ ^b Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
Pomd vs d	OR 0.40 (0.29 a 0.56) Estimación directa Favorece a Pomd	⊕⊕⊕○ ^b Moderada	San Miguel, 2013 MM-003 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)
PomVd vs Vd	OR 7.68 (4.71 a 12.54) Estimación directa Favorece a Vd	⊕⊕⊕○ ^b Moderada	OPTIMISMM (61) de Maiese, 2018 (57)
PomVd	Incidencia (1477/27800) 0.053 (0.050 a 0.056)	⊕○○○ ^b Muy baja	Balmaceda 2021 (9)

a. El estudio primario es POLLUX, hay publicaciones con datos parciales de 2016, 2018 y 2020. Se tomaron los datos del estudio más reciente.

b. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.8.4.3 Resultados de seguridad para infección grado 3 y 4

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan resultados tomados del estudio de Balmaceda *et al.* 2021 (9) y de ocho estudios primarios APOLLO 2021 (55), MM-003 (58), ASPIRE (60), Tourmaline-MM1 (72), CASTOR 2020 (74), Tourmaline-MM1 (76), ENDEAVOR (77) y OPTIMISMM (61) se puede observar que el tipo más frecuente de infección reportada son las infecciones del tracto respiratorio superior. Para seis de los estudios no hubo diferencia en la presentación de infecciones, solamente hubo evidencia para las comparaciones KRd vs Rd y DaraPomd vs Pomd. Se presentaron menos eventos de infección de tracto respiratorio superior en el grupo de DaraPomd vs Pomd (OR 0.28, IC95% 0.15 a 0.52 moderada certeza de la evidencia) y en la comparación Rd comparado con KRd (RR 0.79, IC95% 0.63 a 0.99 moderada certeza de la evidencia).

Para regímenes con Dara como DaraRd el riesgo de infección o neutropenia mensual es de 2.2% (2.0–2.4%, I²=99.6%) y de DaraVd 1.1% (0.9–1.1%, I² = 99.8%) estos datos presentan una alta heterogeneidad (9).

Tabla 4-44. Infección (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd (infección tracto respiratorio superior e inferior)	OR 0.28 (0.15 a 0.52) Estimación directa Favorece a DaraPomd	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	APOLLO 2021 (55) de Kiss, 2021 (24)
DaraRd vs Rd (infección tracto respiratorio superior)	RR 0.99 (0.29 a 3.39) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	POLLUX 2020 (72) de Dimopoulos, 2018 (21)
DaraRd	Incidencia 237/28300 0.008 (0.007 a 0.009)	⊕○○○ ^a Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
DaraVd vs Vd (infección tracto respiratorio superior)	RR 5.82 (0.71 a 48.20) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	CASTOR 2020 (74) de Kiss, 2021 (24)
DaraVd	179/24300 (0.7%) Incidencia 0.007 (0.006 a 0.008)	⊕○○○ ^a Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
EloRd (infecciones grado 3 o más)	Incidencia (26/7300) 0.004 (0.002 a 0.005)	⊕○○○ ^a Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
PomVd (infecciones grado 3 o más)	Incidencia (977/27800) 0.035 (0.033 a 0.037)	⊕○○○ ^a Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
Pomd vs d (infección tracto respiratorio superior)	RR 1.25 (0.24 a 6.36) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	San Miguel, 2013 MM-003 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)
PomVd vs Vd (infección tracto respiratorio superior)	RR 1.46 (0.24 a 8.64) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	OPTIMISMM (61) de Maiese, 2018 (57)
PomVd	Incidencia (364/27800) Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.013 (0.012 a 0.014)	⊕○○○ ^a Muy baja	Balmaceda 2021 (9)
IxaRd vs Rd (infección tracto respiratorio superior)	RR 0.66 (0.11 a 3.94) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	Tourmaline-MM1 (76) de Dimopoulos, 2018 (21)
Kd vs Vd (infección tracto respiratorio superior)	RR 2.95 (0.80 a 10.80) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	ENDEAVOR (77) de Maiese, 2018 (57)
KRd vs Rd (infección tracto respiratorio superior)	RR 0.79 (0.63 a 0.99) Estimación directa Favorece a Rd	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	ASPIRE (60) de Dimopoulos, 2018 (21)

a. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

b. El estudio primario es Pollux, hay publicaciones con datos parciales de 2016, 2018 y 2020. Se tomaron los datos del estudio más reciente.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.8.4.4 Resultados de seguridad para neumonía grado 3 y 4

Específicamente para neumonía, que es uno de los desenlaces más frecuentemente reportados en los estudios, se obtuvieron datos de seis estudios APOLLO 2021 (55), MM-003 (58), POLLUX 2020 (72), LEPUS 2021 (73), CASTOR 2020 (74) y OPTIMISMM (61) en ninguno de ellos se encontró diferencia en la presentación de casos de neumonía grado 3 y 4 entre los esquemas de comparación, consultar **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-45. Neumonía (grado 3 y 4) en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraPomd vs Pomd	OR 1.08 (0.52 a 2.24) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	APOLLO 2021 (55) encontrado mediante Kiss, 2021 (24)
DaraRd vs Rd	RR 1.52 (0.97 a 2.38) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	POLLUX 2020 (72) de Dimopoulos, 2018 (21)
DaraRd vs Rd	RR 0.89 (0.34 a 2.30) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	LEPUS 2021(73) de Kiss, 2021 (24)
DaraVd vs Vd	RR1.02 (0.56 a 1.85) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	CASTOR 2020 (74) de Kiss, 2021 (24)
Pomd vs d	RR 1.58 (0.85 a 2.93) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	San Miguel, 2013 MM-003 (58) de Dimopoulos, 2018 (21)
PomVd vs Vd	RR 1.82 (1.02 a 3.25) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	OPTIMISMM (61) de Maiese, 2018 (57)

a. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas

b. El estudio primario es Pollux, hay publicaciones con datos parciales de 2016, 2018 y 2020. Se tomaron los datos del estudio más reciente.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.8.4.5 Resultados de seguridad para neuropatía periférica grado 3 y 4

Con relación a la presentación de neuropatía periférica de grado 3 y 4, se consultaron datos de cinco estudios. Para la comparación DaraVd vs Vd se obtuvo evidencia con baja certeza a favor de DaraVd (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Para la comparación Kd vs Vd también se encontró evidencia de baja certeza a favor de Kd (RR 0.25, IC95% 0.10 a 0.59). Para las demás comparaciones no se encontraron diferencias entre las intervenciones para este desenlace. Un hallazgo relevante fue la publicación del estudio CASTOR 2020 (78) en la que se realizó el análisis de los desenlaces discriminados por riesgo

citogenético, de esta manera, para la comparación DaraVd vs Vd no se obtuvo evidencia a favor de ninguno de los tratamientos para la presentación de neuropatía periférica en los subgrupos de riesgo citogenético alto o estándar.

Tabla 4-46. Neuropatía periférica en pacientes con MM en primera recaída

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVd vs Vd	RR 0.67 (0.32 a 0.41) Estimación directa Favorece a DaraVd	⊕⊕○○ ^a Baja	CASTOR 2020 (74) de Kiss, 2021 (24)
DaraVd vs Vd (Pacientes con alto riesgo citogenético)	RR 0.42 (0.08 a 2.17) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	CASTOR 2020 (78)
DaraVd vs Vd (Pacientes con riesgo citogenético estándar)	RR 0.49 (0.15 a 1.61) Estimación directa No diferencia	⊕○○○ ^a Muy baja	CASTOR 2020 (78)
IxaRd vs Rd	RR 1.49 (0.53 a 4.14) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	Tourmaline-MM1 (76) de Dimopoulos, 2018 (21)
Kd vs Vd	RR 0.25 (0.10 a 0.59) Estimación directa Favorece a Kd	⊕⊕○○ ^a Baja	ENDEAVOR (77) de Maiese, 2018 (57)
PomVd vs Vd	RR 1.86 (0.94 a 3.66) Estimación directa No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	OPTIMISMM (61) de Maiese, 2018 (57)

a. Estimación para pacientes con recaída en general, se encuentran pacientes con una o más recaídas
Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios referenciados en la tabla.

4.2.8.5 Síntesis de evidencia de seguridad para pacientes con MM en segunda recaída

Para la cuarta pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico con diferentes moléculas en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de MM en segunda recaída, se seleccionó los estudios de Balmaceda *et al.* (2021), Kiss *et al.* (2021), Cao *et al.* (2021), Dimopoulos *et al.* (2018) y Maiese *et al.* (2018) (20,21,30–32) que mostraron desenlaces de seguridad; las moléculas que más se compararon fue DaraVd, K, Ixa, Elo, Pom y T. El desenlace de seguridad que más interés tuvo en los estudios incluidos fue la neutropenia y la anemia, cabe resaltar que para estos desenlaces solo se tuvieron en cuenta los de grado 3 y 4. EloRd muestra disminución en la presentación de neutropenia con una alta certeza de la evidencia, para anemia Kd y DaraRd también disminuyen la presentación estadísticamente significativa con una alta certeza de la evidencia de los estudios de Balmaceda *et al.* (2021), Maiese *et al.* (2018) y Cao *et al.* (2021) (20,30,31).

4.2.8.6 Resultados de seguridad para la neutropenia

Para el desenlace de seguridad de neutropenia se seleccionaron el MAR de Maiese *et al.* (2018) y Dimopoulos *et al.* (2018) (21,31) y los MA de Kiss *et al.* (2021) y Balmaceda *et al.* (2021) (20,30,32), la combinación de moléculas de R y V junto con Dara y d muestra medidas estadísticamente significativa comparada con moléculas sin Dara para presentar neutropenia con una moderada y alta certeza de la evidencia; además, Pomd y T con una baja y muy baja certeza de la evidencia también aumentan el riesgo de presentar neutropenia. EloRd muestra superioridad para disminuir la presentación de neutropenia versus Rd con un (RR 0.77, IC95% 0.63 a 0.94) con una alta certeza de la evidencia como se detalla en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-47. Seguridad para la neutropenia

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVd	0.010% (0.009, 0.011) Estimación directa Incidencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Balmaceda 2021 (11)
DaraVd vs Vd	OR 3.15 (1.04, 9.49) Estimación directa Favorece a DaraVd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (24)
DaraVd vs Vd	OR 3.32 (1.59, 6.94) Estimación directa Favorece a DaraVd	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (24)
DaraRd Vs Rd	OR 1.06 (0.77, 1.46) Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss, 2021 (24)
DaraRd Vs Rd	OR 1.74 (1.25, 2.43) Estimación directa Favorece a DaraRd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Cao, 2021 (20)
DaraRd	0.022% (0.020, 0.024) Estimación directa Incidencia	⊕⊕⊕⊕ Alta	Balmaceda 2021 (11)
Kd	0.77 (0.69,0.85) Estimación directa Incidencia	⊕⊕⊕⊕ Alta	Balmaceda 2021 (11)
K vs d	OR 1.01 (0.06,16.33) Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
EloRd vs Rd	RR 0.77 (0.63,0.94) Estimación directa Favorece a Rd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Balmaceda 2021 (11)
IxaRd vs Rd	OR 0.93 (0.65 ,1.31) Estimación directa Sin diferencia	⊕⊕○○ Baja	Balmaceda 2021 (11)
Pomd vs d	OR 4.78 (2.92, 7.81) Estimación directa Favorece a Pomd	⊕⊕○○ Baja	Dimopoulos, 2018 (21)
Dara	0.013% (0.013, 0.015) Incidencia	⊕⊕⊕○ Moderada	Balmaceda 2021 (11)
T vs d	OR 39.82 (2.39, 660.86) Estimación directa Favorece a T	⊕○○○ Muy baja	Kropff, 2012 (64) de Maiese, 2018 (31)
DaraPomd vs Pomd	OR 2.05 (1.28, 3.28) Estimación directa Favorece a Pomd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Kiss, 2021 (24)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.7 Resultados de seguridad para la muerte

En este desenlace solo se incluyó un estudio proveniente de Maiese *et al.* (2018) (31) en donde se comparó IxaRd vs Rd no encontrando diferencias estadísticamente significativas (OR 0.63, IC95% 0.32 a 1.23) con certeza moderada, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-48. Seguridad para la muerte

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
IxaRd vs Rd	OR 0.63 (0.0.32 a 1.23) ¹ Estimación directa No diferencia	⊕⊕⊕○ Moderada	Moreau 2016 (76) de Maiese, 2018 (31)

Fuente: elaboración propia

4.2.8.8 Resultados de seguridad para la anemia

El desenlace de anemia incluyó los resultados de 3 revisiones, Kiss *et al.* 2021, Balmaceda *et al.* 2021 y Maiese *et al.* 2018 (30–32). Con certeza alta se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación Kd vs Vd (HR 0.76, IC95% 0.59 a 0.99) y DaraRd vs Rd (OR 0.6, IC95% 0.39 a 0.94) a favor de Kd y DaraRd respectivamente.

Al comparar K vs Dp no se encontraron diferencias estadísticas (OR 0.8, IC95% 0.49 a 1.32) con una certeza moderada. Con certeza baja no se encontraron diferencias estadísticas al comparar DaraVd vs Vd (OR 0.88, IC 95% 0.54 a 1.45) y Pomd vs d (OR 0.86, IC 95% 0.57 a 1.3).

Finalmente, con certeza muy baja no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar IxaRd vs Rd (OR 0.85, IC95% 0.55 a 1.32) y T vs d (OR 1.52, IC 95% 0.72 a 3.2) ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-49. Seguridad para la anemia

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
DaraVd vs Vd	OR 0.88 (0.54 a 1.45) ¹ Estimación de directa No diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss 2021 (24)
Kd vs Vd	HR 0.76 (0.59 a 0.99) Estimación de directa A favor de Kd	⊕⊕⊕⊕ Alta	Maiese, 2018 (31)
K vs Dp	OR 0.8 (0.49 a 0.1.32) ¹ Estimación directa No diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Hájek, 2017 (62) de Balmaceda, 2021 (30)
DaraRd vs Rd	OR 0.60 (0.39 a 0.94)	⊕⊕⊕⊕	Bahlis 2020 (8) de Cao, 2021 (20)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
	Estimación directa Favorece a DaraRd	Alta	
IxaRd vs Rd	OR 0.85 (0.55 a 1.32) Estimación directa No significativo	⊕○○○ Muy baja	Moreau 2016 (76) de Maiese, 2018 (31)
Pomd vs D	OR 0.86 (0.57 a 1.3) Estimación directa No significativo	⊕⊕○○ Baja	Moreau 2016 (76) de Maiese, 2018 (31)
T vs D	OR 1.52 (0.72 a 3.2) Estimación directa No significativo	⊕⊕○○ Baja	Kropff. 2012 (64) de Maiese, 2018 (31)
DaraPomd vs Pd	OR 0.74 (0.42 a 1.33) Estimación directa No significativo	⊕⊕⊕○ Moderado	Kiss 2021 (24)

¹ desenlace medido para recaída general.

² desenlace medido solamente para población con primera recaída.

Fuente: elaboración propia

4.2.8.9 Resultados de seguridad para la infección

Para el desenlace de seguridad en la presentación de infección se seleccionó el MAR de Maiese *et al.* (2018) (2), la combinación de moléculas de Pom y K junto con d no muestra medidas estadísticamente significativas comparadas con d, con muy baja y moderada certeza de la evidencia, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4-50. Seguridad para la Infección

Network 1

Geometría de Maiese (31)

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
Kd vs Vd	OR 0.86 (0.52 a 1.42) Estimación de directa No diferencia	⊕⊕⊕○ Moderado	Maiese, 2018 (31)
Pomd vs d	HR 1.08 (0.71 a 1.63) Estimación directa No significativo	⊕○○○ Muy baja	Maiese, 2018 (31)

Fuente: elaboración propia

4.3 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C. Colombia; 2020.
2. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009 Aug;151(4):W65-94.
4. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;
5. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8.
6. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J.* 2014 Sep;349:g5630.
7. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2019;115.
8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
9. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer [Internet].* 2021;21(1):730. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08451-x>
10. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-De Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: A network meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(5):1026–35.
11. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt, LJ, Ocheni O TS, Kuhr K, Scheckel B, Adams A SN. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(11):CD013487.

12. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):668–79.
13. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. Vol. 37, *Hematological Oncology*. 2019. 62–74 p.
14. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019;143:102–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818304955>
15. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;113:249–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842816303122>
16. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):153–61.
17. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Vol. 60, *Leukemia and Lymphoma*. 2019.
18. Ye W, Wu X, Liu X, Zheng X, Deng J, Gong Y. Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analysis of randomised controlled tr. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1–15.
19. Zeng Z-H, Chen J-F, Li Y-X, Zhang R, Xiao L-F, Meng X-Y. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2017;Volume 9:287–98. Available from: <https://www.dovepress.com/induction-regimens-for-transplant-eligible-patients-with-newly-diagnos-peer-reviewed-article-CMAR>
20. Cao C, Zhou X, Ma Q. Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):1–11.

21. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 Mar;18(3):163-173.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265017309308>
22. Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2020;11(8):1285–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406820300643>
23. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *JAMA Oncology*. 2020.
24. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrowszky F, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 9;11(1):21916. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01440-x>
25. Li JL, Fan GY, Liu YJ, Zeng ZH, Huang JJ, Yang ZM et al. Long-term efficacy of maintenance therapy for multiple myeloma: A quantitative synthesis of 22 randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2018;9((APR)).
26. Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2017;10:121–8.
27. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480-494.e23.
28. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone - A randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(4).
29. Zeng ZH, Chen JF, Li YX, Zhang R, Xiao LF, Meng XY. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:287–98.

30. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 2021;21(1).
31. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Vol. 40, *Clinical Therapeutics*. 2018.
32. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrovszky F, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2021;11(1).
33. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan C da F, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143(October 2018):102–16.
34. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2015;15:e146. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265015007818>
35. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012;119(19):4375–82. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/119/19/4375/30004/Randomized-multicenter-phase-2-study-EVOLUTION-of>
36. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* [Internet]. 2012;120(8):1589–96. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/8/1589/30806/Superiority-of-bortezomib-thalidomide-and>
37. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, 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* [Internet]. 2011;118(22):5752–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/118/22/5752/29190/Bortezomib-plus-dexamethasone-versus-reduceddose>

38. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, 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* [Internet]. 2012;30(24):2946–55. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.6820>
39. 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* [Internet]. 2006;24(3):431–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.0221>
40. Mellqvist U-H, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, et al. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer* [Internet]. 2008;112(1):129–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23145>
41. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, 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. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9758):2075–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610614249>
42. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2015;29(8):1721–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu201580>
43. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(30):4621–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.9158>
44. Ludwig H, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* [Internet]. 2015;171(3):344–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13582>
45. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority

- of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2005;106(1):35–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/106/1/35/103142/Superiority-of-thalidomide-and-dexamethasone-over>
46. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* [Internet]. 2016;127(21):2569–74. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/21/2569/35189/VTD-is-superior-to-VCD-prior-to-intensive-therapy>
 47. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, 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* [Internet]. 2010;115(6):1113–20. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/115/6/1113/26903/A-randomized-phase-3-study-on-the-effect-of>
 48. Takamatsu Y, Sunami K, Hata H, Nagafuji K, Choi I, Higuchi M, et al. A phase I study of bortezomib in combination with doxorubicin and intermediate-dose dexamethasone (iPAD therapy) for relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* [Internet]. 2010 Oct 8;92(3):503–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-010-0673-y>
 49. Takamatsu Y, Sunami K, Muta T, Morimoto H, Miyamoto T, Higuchi M, et al. Bortezomib, doxorubicin and intermediate-dose dexamethasone (iPAD) therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter phase 2 study. *Int J Hematol* [Internet]. 2013 Aug 6;98(2):179–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-013-1389-6>
 50. Callander N, Markovina S, Eickhoff J, Hutson P, Campbell T, Hematti P, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib, doxorubicin and low-dose dexamethasone: a study from the Wisconsin Oncology Netwo. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2014 Oct 29;74(4):875–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-014-2550-5>
 51. Lee SS, Suh C, Kim B-S, Chung J, Joo Y-D, Ryoo H-M, et al. Bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone combination therapy followed by thalidomide and dexamethasone consolidation as a salvage treatment for relapsed or refractory multiple myeloma: analysis of efficacy and safety. *Ann Hematol* [Internet]. 2010 Sep 27;89(9):905–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-010-0943-z>
 52. Lancman G, Tremblay D, Barley K, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al.

- The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017 Nov;15(11):870–9.
53. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Vol. 113, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017.
 54. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, 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* [Internet]. 2021 Jun 1;22(6):801–12. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
 55. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, 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 Jun;22(6):801–12.
 56. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):151–62.
 57. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018;40(3):480-494.e23.
 58. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, 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* [Internet]. 2013;14(11):1055–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513703802>
 59. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:249–55.
 60. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(2):142–52.
 61. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, 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 Jun;20(6):781–94.
62. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, 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).
 63. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327–37.
 64. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Roba T, Hajek R, Liebisch P, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results from optimum, a randomized trial. *Haematologica.* 2012;97(5).
 65. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug;359(9):906–17.
 66. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Dec;168:103504.
 67. Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol.* 2020 Nov;11(8):1285–92.
 68. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2019 Nov;2019(11).
 69. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019 May;380(22):2104–15.
 70. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(6):518–28.
 71. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Nov;33(33):3921–9.
 72. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory

- multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* [Internet]. 2020 Jul 30;34(7):1875–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41375-020-0711-6>
73. Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 Sep;21(9):e699–709. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265021001567>
74. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2020 Aug;20(8):509–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265019320105>
75. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Aug;373(7):621–31.
76. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr;374(17):1621–34.
77. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jan;17(1):27–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004647>
78. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020;13(1):115. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00948-5>

5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

5.1 Generalidades del grupo terapéutico

A pesar de que el MM sigue siendo considerada una enfermedad incurable, el avance en los tratamientos ha retrasado el progreso de esta condición de salud (1). Lo anterior se ve reflejado en los análisis de cohortes de pacientes con MM, en los que la mayor eficacia antitumoral se asocia a la introducción de nuevos tratamientos y se refleja en mejores resultados en supervivencia y calidad de vida (2).

En la actualidad se encuentran disponibles seis grupos principales de terapias aprobadas para el tratamiento del MM en el país (3). Los agentes clásicos incluyen corticosteroides (dexametasona y prednisona) y quimioterapia con agentes alquilantes (melfalán, bendamustina o ciclofosfamida), o antraciclinas (doxorubicina) utilizados en esquemas de quimioterapia convencional, ya sea en dupleta, tripletas o combinaciones (2), sumado a nuevos agentes que se incorporan dentro del arsenal farmacológico para retrasar el avance de la enfermedad. Dentro de estos se incluyen inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) y anticuerpos monoclonales (daratumumab y elotuzumab) (2,4,5). La incorporación de estos nuevos agentes ha permitido mejorar los resultados del tratamiento inicial y a disminuir la aparición de recaídas y resistencias. Así como una mejora en la seguridad para el paciente, al contar con esquemas terapéuticos dirigidos de baja toxicidad (1).

Las opciones iniciales típicamente incluyen corticosteroides en combinación con medicamentos alquilantes, agentes quimioterapéuticos o agentes biológicos (4). Los corticoides son hormonas pertenecientes al grupo de los esteroides que se producen en las glándulas suprarrenales y se dividen en mineralocorticoides y en glucocorticoides. Dentro de estos últimos, se encuentra dexametasona y prednisona, quienes por sus principios con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores potentes son empleados en los diferentes esquemas para el tratamiento de MM (6).

Los agentes alquilantes empleados para el tratamiento del MM (ciclofosfamida, melfalán y bendamustina) corresponden a análogos de mostazas nitrogenadas, los cuales se caracterizan por mostrar una gran afinidad por el ADN y adicionar sus radicales altamente reactivos. Lo anterior, resulta en la producción de enlaces entre cadenas de ADN impidiendo la replicación y transcripción de ARN en cualquier fase del ciclo celular (7).

La doxorubicina es un principio activo que hace parte del grupo de las antraciclinas que ejercen su acción al intercalarse con el ADN, afectando la transcripción y

replicación celular (8). Su efectividad significativa para tratar el MM también se debe al proceso de apoptosis celular al formar un complejo tripartita con la topoisomerasa II y el ADN (9).

Los anticuerpos monoclonales empleados para el tratamiento de la condición de salud son elotuzumab (anti-CS1) y daratumumab (anti-CD38) y, en combinación suponen un ideal de citotoxicidad e interferencia con el microambiente sumado a su eficacia y baja toxicidad (5). Son glucoproteínas especializadas producidas por las células B con capacidad de reconocer moléculas diana específicas o antígenos relacionadas con el MM (10).

La talidomida es el primer inmunomodulador que demostró ser efectivo para el tratamiento del MM (9). El uso de inmunomoduladores en el tratamiento de la condición de salud pretende una triple acción a través de la inducción de apoptosis directa de las células tumorales malignas, la interferencia con las interacciones del tumor con el microambiente celular, y el aumento de la respuesta inmune antitumoral (11). Por lo anterior, la talidomida, un derivado del ácido glutámico, se empezó a utilizar para el tratamiento del MM por su potencial efecto anti angiogénico e inmunomodulador. Siendo sus análogos (lenalidomida y pomalidomida) 50 a 200 veces más potentes que la talidomida (11). La lenalidomida en combinación con dexametasona demostró superioridad en los resultados, razón por la cual se ha convertido en un estándar de tratamiento de los pacientes en recaídas, particularmente si ya fueron tratados con inhibidores de proteasoma (5).

Finalmente, los inhibidores de proteasoma (IP) hacen parte del grupo de otros agentes antineoplásicos en ser aprobado en pacientes en recaída. Ixazomib y carfilzomib son IP de segunda generación, presentando diferencias farmacológicas y de especificidades en la unión a distintas subunidades del proteasoma (5).

En la práctica clínica, posterior a la confirmación del diagnóstico de la condición de salud del paciente, se determina si este es candidato a TAMO. Dado el caso que el paciente sea candidato al procedimiento se inicia con un tratamiento de inducción, seguido del trasplante, y luego una fase de mantenimiento (4,12). En pacientes no candidatos a trasplante se realiza un tratamiento inicial seguido de una terapia continua, los cuales dependerán de la condición de fragilidad de los pacientes (13).

De manera general, la elección del tratamiento más adecuado deberá considerar factores como: la edad, estado funcional, comorbilidades, perfil citogenético, tratamiento previo recibido, entre otros. En pacientes en estado de recaída o resistencia se debe tener en cuenta además el intervalo de tiempo transcurrido desde el último tratamiento de las líneas previas y, la calidad de las respuestas a tratamientos anteriores y su duración (2).

5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

La identificación de las tecnologías indicadas en el tratamiento de la condición de salud de interés partió de la verificación de la base de datos de registros sanitarios

del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos con indicación aprobada para MM. Lo anterior permitió verificar los medicamentos aprobados en Colombia con indicación específica en la condición de salud de interés. Adicionalmente, se verificaron las recomendaciones de tratamiento para mieloma múltiple en la base de datos UpToDate® (13) y de la Guía de Práctica Clínica colombiana para el tratamiento de mieloma múltiple (4).

Posteriormente, se revisó el grupo farmacológico según su código ATC de cada uno de los medicamentos identificados previamente en la base del centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud – OMS (ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) (14). Lo anterior se realizó con el fin de verificar si los medicamentos pertenecientes a una misma familia o grupo terapéutico cuentan o no con la indicación en MM aprobada en Colombia y así afianzar la búsqueda de los principios activos objeto del PT.

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de mieloma múltiple fueron en primer lugar que el medicamento se encontrara disponible en el país, es decir, que contara con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados. La verificación del estado del registro se realizó en la base de datos INVIMA con corte a diciembre de 2021. En segunda medida, se consideró que el medicamento contara con indicación aprobada por INVIMA para la condición de salud. Cabe aclarar que del grupo terapéutico glucocorticoides la prednisona es el único principio activo que no tiene la indicación explícita de MM. Sin embargo, dado que los glucocorticoides como grupo cuentan con una indicación general (terapia corticosteroide) que aplica para un número amplio de enfermedades; se incluye prednisona en la evaluación.

Por otra parte, sobre el medicamento doxorubicina se identificaron dos formulaciones distintas: la fórmula convencional que corresponde a clorhidrato de doxorubicina y, la forma recubierta denominada doxorubicina liposomal pegilada. Cabe aclarar que ambas presentaciones funcionan de manera similar al interferir con el ADN de las células cancerosas. Sin embargo, el esquema en combinación con bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada y dexametasona está indicada según el registro sanitario INVIMA en pacientes con MM en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

A continuación, en la Tabla 4-51 se presentan los medicamentos incluidos dentro de la evaluación con indicación aprobada y vigente por INVIMA para ser empleados en el tratamiento de mieloma múltiple:

Tabla 4-51. Principios activos de medicamentos evaluados según sistema ATC

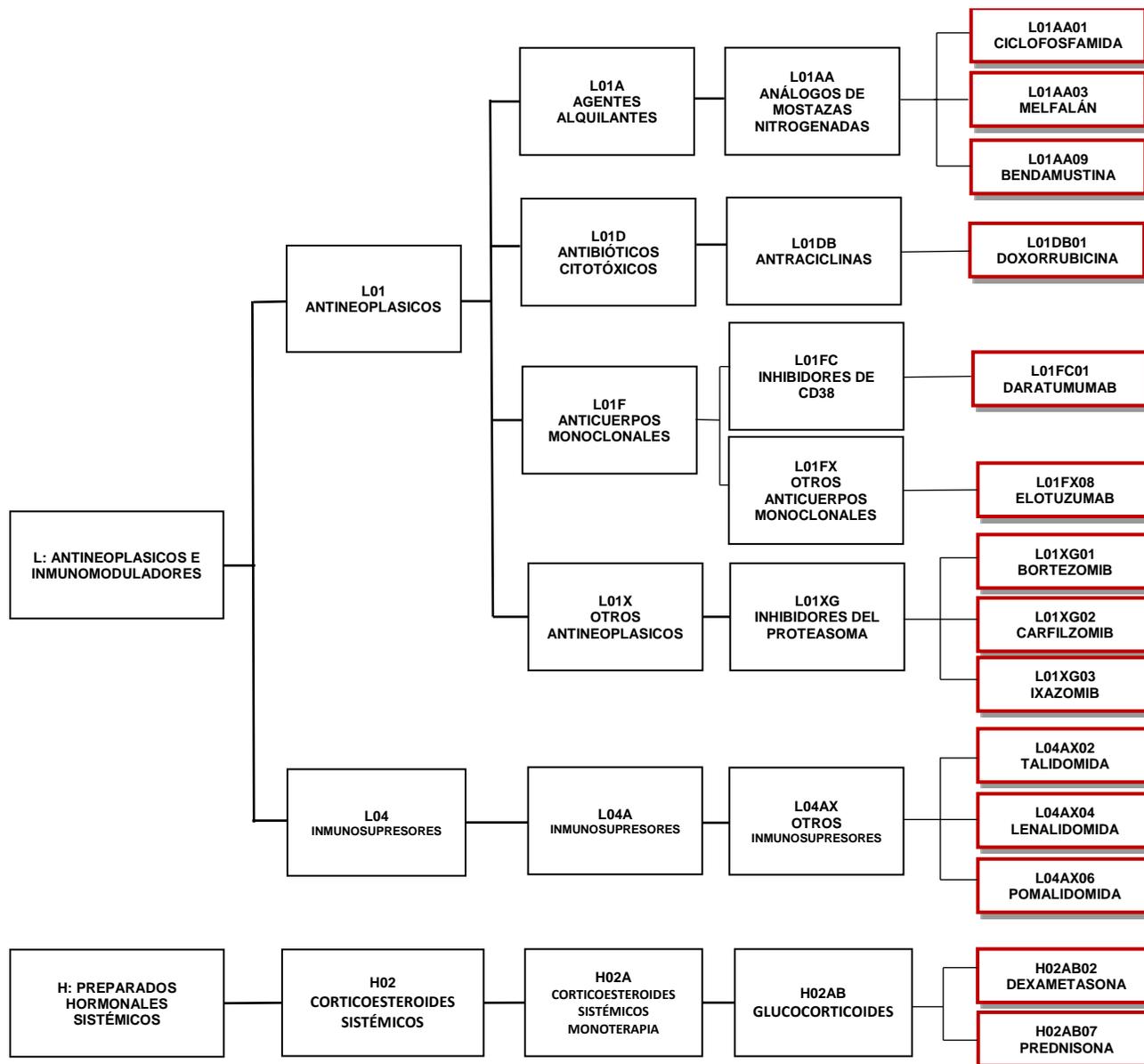
Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
Agentes alquilantes (Análogos de mostazas nitrogenadas) (L01AA)	Ciclofosfamida	L01AA01
	Melfalán	L01AA03
	Bendamustina	L01AA09

Antibióticos citotóxicos (Antraciclinas) (L01DB)	Doxorrubicina	L01DB01
Anticuerpos monoclonales (L01F)	Daratumumab	L01FC01
	Elotuzumab	L01FX08
Glucocorticoides (H02AB)	Dexametasona	H02AB02
	Prednisona	H02AB07
Inmunosupresor (L04AX)	Talidomida	L04AX02
	Lenalidomida	L04AX04
	Pomalidomida	L04AX06
Otros agentes antineoplásicos (Inhibidores de proteasoma) (L01XG)	Bortezomib	L01XG01
	Carfilzomib	L01XG02
	Ixazomib	L01XG03

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (14)

En la Figura 5-1, se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos indicados para el tratamiento de MM:

Figura 5-1 Representación de la clasificación ATC del grupo terapéutico evaluados en tratamiento de MM



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (14)

5.3 Mecanismo de acción

De acuerdo con la información contenida en la Figura 1, los principios activos empleados en el manejo farmacológico de MM pertenecen a los siguientes grupos terapéuticos:

Agentes alquilantes (L01AA):

Los agentes alquilantes empleados para el tratamiento de MM son ciclofosfamida, melfalán y bendamustina. Sobre esta última, la bendamustina se compone de tres elementos estructurales (grupo bis, amina y un anillo de bencimidazol) que le confiere propiedades alquilantes y antimetabolito (15). Como antineoplásico, la bendamustina produce la ruptura de cadenas de ADN que a manera extensiva conduce a mecanismos de acción de reparación ineficiente del ADN (15).

Respecto a la ciclofosfamida, es un agente alquilante no específico de fase del ciclo celular. Su mecanismo de acción consiste en prevenir la división celular al entrecruzar las hebras de ADN y disminuir su síntesis (16) y también posee una potente actividad inmunosupresora (17). Por último, el melfalán es un derivado de la mecloretamina que actúa como agente citotóxico e inmunoestimulador. Su acción consiste en el daño del ADN al inhibir la síntesis de las hebras de ADN y ARN mediante la formación de iones de carbonio. Así como la interacción con las células dendríticas y los efectos inmunogénicos en el microambiente tumoral al bloquear la interleucina-6 (18,19).

Antibióticos citotóxicos (L01DB):

Doxorrubicina hace parte del grupo de las antraciclinas que inhibe la síntesis de ADN y ARN por intercalación entre pares de bases de ADN en puntos de desenrollamiento local de la doble hélice. Lo anterior es posible por la inhibición de la topoisomerasa II y por la obstrucción estérica. La doxorrubicina también es un poderoso quelante de hierro, resultando en el complejo hierro-doxorrubicina que puede unirse al ADN y las membranas celulares y, producir radicales libres que cortan inmediatamente el ADN y las membranas celulares (8,19).

Anticuerpos Monoclonales (L01F):

Los anticuerpos monoclonales son principios activos dirigidos a antígenos de la propia célula tumoral (5). Para el tratamiento de la condición de salud, los anticuerpos monoclonales son elotuzumab (anti-CS1) y daratumumab (anti-CD38).

El anticuerpo humanizado anti-CS1 elotuzumab se expresa con intensidad en la superficie de más del 97% de las células plasmáticas patológicas, facilitando que el anticuerpo monoclonal se fije preferentemente sobre las células tumorales y consecuentemente estimulando la citotoxicidad celular. Por su parte, el daratumumab es un anti-CD38 humano capaz de provocar tanto citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo como mediada por complemento (5).

Glucocorticoides (H02AB):

Como parte de los esquemas empleados para el tratamiento del MM se emplea terapia corticoesteroide incluyendo prednisona o dexametasona. En relación a su mecanismo de acción, ambas moléculas disminuyen la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y la reversión del aumento de la permeabilidad capilar (9).

Los efectos antitumorales pueden estar relacionados con la inhibición del transporte de glucosa, la fosforilación o la inducción de muerte celular en linfocitos inmaduros (20). A su vez, la dexametasona es un corticosteroide de acción prolongada con un potencial mínimo de retención de sodio que induce la apoptosis en células de mieloma múltiple (13).

Inmunosupresores (L04A):

El uso de inmunomoduladores, como talidomida, lenalidomida y pomalidomida, en el tratamiento de la condición de salud pretende una triple acción a través de la inducción de apoptosis directa de las células tumorales malignas (actividad antineoplásica), la interferencia con las interacciones del tumor con el microambiente celular (actividad antiinflamatoria), y el aumento de la respuesta inmune antitumoral (actividad inmunomoduladora) (11).

En mieloma múltiple, la talidomida se asocia con un aumento de las células asesinas naturales (NK) y un aumento de los niveles de interleucina-2 e interferón gamma (22). Respecto a lenalidomida, logra inhibir el crecimiento de células tumorales de mieloma al inducir la detención del ciclo celular y la muerte celular (19). Finalmente, la pomalidomida induce la detención del ciclo celular y la apoptosis directamente en las células de mieloma múltiple, mejorando la citotoxicidad mediada por células T y NK e inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias (23).

Inhibidores de proteasoma (L01XG):

Bortezomib es el primer inhibidor de proteasoma empleado en la práctica clínica en combinación con dexametasona para el tratamiento de recaídas en pacientes con MM. Su actividad consiste en aprovechar que las células plasmáticas mielomatosas son especialmente sensible a estos inhibidores, ya que su supervivencia depende altamente de las vías homeostáticas reguladas por el proteasoma (5). Asimismo, carfilzomib e ixazomib son inhibidores potentes y selectivos de la actividad similar a la quimotripsina del proteasoma 20S, lo que lleva a la activación de las cascadas de señalización y conduce a la detención del ciclo celular y la apoptosis (2,21).

5.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 4-52, se presentan los esquemas de dosificación de las combinaciones de medicamentos para el tratamiento del MM. En el Suplemento de medicamentos (Anexo M1, archivo Excel), se consignó para cada uno de los esquemas la estimación diaria de administración, por ciclo y anual según unidad mínima de administración.

Tabla 4-52. Esquemas de dosificación en el tratamiento de mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Agentes alquilantes (Análogos de mostazas nitrogenadas)		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Ciclofosfamida	L01AA01	<p>Primera línea, inducción para candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral o intravenoso: dosis 300 mg/m². Los pacientes deben recibir 4 a 6 ciclos de 28 días, antes de ser llevados a trasplante. <p>Primera línea, terapia inicial en pacientes no frágiles y no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral o intravenoso: dosis 300 mg/m². Los pacientes deben recibir 4 a 6 ciclos de 28 días. <p>Paciente refractario o en recaída en esquema lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 500 mg. Días 1, 8, 15 y 21. Ciclos de 28 días por un máximo de hasta 9 ciclos.
Melfalán	L01AA03	<p>Primera línea en terapia inicial de pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y no frágiles en esquema daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 9 mg/m². 1 al 4. Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. Siguiendo recomendación se estima un total de 9 ciclos anuales en promedio. <p>Primera línea en terapia inicial de pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y frágiles en esquema melfalán y prednisona (MP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 4 mg/m² /dosis días 1 a 7. Repita el ciclo cada 4 semanas para un total de 6 ciclos. <p>Primera línea en terapia inicial de pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y no frágiles en esquema bortezomib, melfalán y prednisona (VMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 9 mg/m² /dosis días 1 a 4. El esquema se debe administrar en ciclos cada 6 semanas (42 días), con un máximos de 9 ciclos dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia.
Bendamustina	L01AA09	<p>Primera línea y terapia inicial pacientes frágiles en esquema bendamustina, prednisona (Bp):</p> <ul style="list-style-type: none"> IV: 90 a 100 mg/m² en los días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 28 días durante al menos 2 ciclos. Siguiendo recomendación experto clínico se estima 4 ciclos anuales en promedio.
Antibióticos citotóxicos (Antraciclinas)		
Doxorrubicina	L01DB01	<p>Primera línea en inducción de o candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, doxorrubicina, dexametasona (VDXd):</p> <ul style="list-style-type: none"> IV infusión rápida: <ul style="list-style-type: none"> Doxorrubicina (convencional): dosis 9 mg/m². Días 1,2,3,4. Ciclos 1 al 3. <p>Primera recaída después de VRd y sensible a bortezomib en esquema bortezomib, doxorrubicina, dexametasona (VDx(lp)d):</p> <ul style="list-style-type: none"> IV infusión rápida: <ul style="list-style-type: none"> Doxorrubicina (liposomal pegilada): 30 mg/m² durante 1 hora día 4. Repetir el ciclo cada 21 días durante al menos 8 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Anticuerpos monoclonales		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Daratumumab	L01FC01	<p>Primera línea no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en terapia inicial pacientes no frágiles en esquema daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Infusión intravenosa: dosis 16 mg/kg. Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. Siguiendo la recomendación se estimó un total de nueve ciclos anuales. <p>Primera línea no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en terapia inicial pacientes no frágiles y en pacientes refractario o en recaída en esquema daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Infusión intravenosa: dosis 16 mg/kg. Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. <ul style="list-style-type: none"> Ciclos 1-2: días 1, 8, 15, 22 (dosis semanal, 8 semanas). Ciclos 3 al 6: días 1 y 15 (dosis cada dos semanas, 16 semanas). Ciclo 7 en adelante, una dosis cada cuatro semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Siguiendo la recomendación se estimó un total de nueve ciclos anuales, cada uno de 42 días. <p>Paciente refractario o en recaída, después de VRd y sensible a lenalidomida, refractario a lenalidomida y sensible a inhibidores de proteasoma, en esquema daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Infusión intravenosa: dosis 16 mg/kg. Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. Siguiendo la recomendación se estimó un total de ocho ciclos anuales. <p>Paciente refractario a lenalidomida y bortezomib o sensible a IP en esquema daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd):</p> <ul style="list-style-type: none"> IV: 16 mg/kg una vez a la semana por 8 dosis (semanas 1 a 8), luego 16 mg/kg una vez cada 2 semanas por 8 dosis (semanas 9 a 24), luego 16 mg/kg una vez cada 4 semanas (semanas 25 y más) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Primera línea en pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en tratamiento con daratumumab en monoterapia (Dara):</p> <ul style="list-style-type: none"> Infusión intravenosa: Monoterapia: semanas 1 a 8: IV: 16 mg/kg una vez a la semana por 8 dosis. Semanas 9 a 24: IV: 16 mg/kg una vez cada 2 semanas por 8 dosis. Semanas 25 y posteriores: IV: 16 mg/kg una vez cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Siguiendo la recomendación se estimó un total de 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas.
Elotuzumab	L01FX08	<p>Paciente refractario o en recaída en el esquema elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: <ul style="list-style-type: none"> Ciclos 1 y 2: 10 mg/kg/día los días 1, 8, 15 y 22. Ciclo 3 y ciclos posteriores: 10 mg/kg/día días 1 y 15. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Siguiendo la recomendación se estimó un total de cinco ciclos en promedio.
Glucocorticoides		
Dexametasona	H02AB02	<p>Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral/Intravenoso: dosis 20 a 40 mg. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos. <p>Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 40 mg administrados por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días de tratamiento. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 40 mg administrados los días 1 a 4 y 12 a 15. <p>Bortezomib, dexametasona (Vd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: ciclos 1 y 2: 40 mg/día días 1 a 4 y días 9 a 12. Ciclos 3 y 4: Oral: 40 mg/día días 1 a 4. Repita el ciclo cada 21 días para los ciclos 3 y 4. <p>Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral/Intravenoso: <ul style="list-style-type: none"> Ciclos 1 y 2: en los días que se administre elotuzumab, administre dexametasona 28 mg por vía oral 3 a 24 horas antes de la infusión

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p>de elotuzumab más dexametasona 8 mg IV 45 a 90 minutos antes de la infusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciclo 3 y ciclos posteriores: en los días que se administre elotuzumab (p. ej., los días 1 y 15 del ciclo 3 y posteriores), administre dexametasona 28 mg por vía oral 3 a 24 horas antes de la infusión de elotuzumab más dexametasona 8 mg IV 45 a 90 minutos antes de la infusión. ○ En los días en que no se administre elotuzumab, pero se deba administrar dexametasona (p. ej., los días 8 y 22 del ciclo 3 y posteriores), administre 40 mg de dexametasona por vía oral. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 40 mg. Los pacientes deben recibir 4 a 6 ciclos de 28 días, antes de ser llevados a trasplante. <p>Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 40 mg. Días 1 al 4; 9 al 12 y 17 al 20. Ciclos 1 al 3. <p>Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 40 mg semanal. Dividida en dos dosis, 20 mg para premedicar la infusión de daratumumab y 20 mg al día siguiente. <p>Lenalidomida, dexametasona (Rd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: Dosis 40 mg. Días 11, 8, 15 y 22. Durante la inducción se realizan ciclos de 28 días hasta progresión. <p>Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 20 mg. Administración los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Para una dosis total de 160 mg por ciclo. <p>Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: administrar en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los ciclos 1 a 8 y días 1, 2, 8 y 9 de los ciclos 9 y siguientes. Ciclos de 21 días hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. <p>Pomalidomida, dexametasona (Pomd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 40 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 20 mg. Días de Protocolo: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas. <p>Carfilzomib y dexametasona (Kd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso: dosis 20 mg. El esquema está dispuesto para dar tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Esta duración depende de la respuesta clínica y la tolerancia. <p>Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral o IV: Pacientes ≤75 años: 40 mg semanales (20 mg semanales en pacientes >75 años). Según el fabricante de daratumumab, se administran 20 mg de dexametasona antes de la infusión de daratumumab (los días de daratumumab) y el resto de la dosis de dexametasona (si >20 mg) se administra después de la infusión de daratumumab.
Prednisona	H02AB07	<p>Primera línea y terapia inicial pacientes frágiles en esquema bendamustina, prednisona (Bp):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 60 mg/m² los días 1 a 4 en combinación con bendamustina los días 1 y 2. <p>Primera línea en terapia inicial en pacientes no frágiles en esquema daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 60 mg/m² los días 1 a 4. Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. <p>Primera línea en terapia inicial de pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y frágiles en esquema melfalán y prednisona (MP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 40 mg/m² /dosis días 1 a 7. Repita el ciclo cada 4 semanas para un total de 6 ciclos. <p>Primera línea como terapia inicial en pacientes no frágiles en esquema bortezomib, melfalán, prednisona (VMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 60 mg/m², días 1 a 4. El esquema se debe administrar en ciclos cada 6 semanas (42 días), con un máximo de 9 ciclos dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia.
Inmunosupresores		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Talidomida	L04AX02	<p>Terapia con talidomida en monoterapia (T) en pacientes refractarios o en recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 100 - 800 mg una vez al día.
Lenalidomida	L04AX04	<p>Primera línea en pacientes en inducción y candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 25 mg. Días 1 al 14. Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos. <p>Primera línea en pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas frágiles y no frágiles y en los esquemas daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd), lenalidomida, dexametasona (Rd), lenalidomida en monoterapia (T):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 25 mg una vez al día durante 21 días de un ciclo de tratamiento de 28 días. En pacientes que no son elegibles para un autotrasplante de células madre, continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. <p>Primera línea en pacientes no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas frágiles y no frágiles y en esquema bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 25 mg. Días 1 al 14. Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos. <p>Paciente refractario o en recaída en esquema daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 25 mg, se estimó un total de nueve ciclos anuales, cada uno de 42 días. <p>Paciente refractario o en recaída en esquemas refractario o en recaída en esquema elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: <ul style="list-style-type: none"> Ciclos 1 y 2: oral: 25 mg/día, días 1 a 21. Ciclo 3 y ciclos posteriores: Oral: 25 mg/día días 1 a 21. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Paciente refractario o en recaída en esquemas refractario o en recaída en esquema ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 25 mg administrados por vía oral, una vez al día en los días del 1 al 21 de un ciclo de 28 días de tratamiento. Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Paciente refractario o en recaída en esquemas refractario o en recaída en esquema carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 25 mg. Días de Protocolo: 1 a 4. El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas. <p>Paciente refractario o en recaída en esquemas refractario o en recaída en esquema lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: dosis 25 mg. Días de Protocolo: 1 a 21. Ciclos de 28 días por un máximo de hasta 9 ciclos.
Pomalidomida	L04AX06	<p>Paciente en recaída o refractario a lenalidomida y bortezomib en esquema pomalidomida y dexametasona (Pomd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 4 mg diarios en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. Siguiendo lo anterior y las recomendaciones del experto clínico se estimaron 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas. <p>Paciente en recaída o refractario a lenalidomida en esquema pomalidomida bortezomib y dexametasona (PomVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 4 mg diarios en los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. Siguiendo lo anterior y las recomendaciones del experto clínico se estimaron 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas. <p>Paciente refractario a lenalidomida y bortezomib o sensible a IP en esquema daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 4 mg diarios en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días.
Otros agentes antineoplásicos (Inhibidores de proteasoma)		
Bortezomib	L01XG01	<p>Primera línea en inducción de pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,5 mg/m². Los pacientes deben recibir 4 a 6 ciclos de 28 días, antes de ser llevados a trasplante.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p>Primera línea en inducción en pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y en terapia inicial de pacientes frágiles no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib y dexametasona (Vd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: ciclos 1 y 2 dosis de 1,3 mg/m²/día los días 1, 4, 8 y 11. Ciclos 3 y 4: IV: 1,3 mg/m²/día los días 1, 4, 8 y 11. Repita el ciclo cada 21 días para los ciclos 3 y 4. <p>Primera línea en inducción como primera línea en pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, terapia inicial en pacientes frágiles y no frágiles no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas frágiles y no frágiles y, primera recaída en pacientes refractario a lenalidomida, en esquema bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,3 mg/m², días 1, 4, 8 y 11. Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos <p>Primera línea como terapia inicial en pacientes no frágiles en esquema bortezomib, melfalán, prednisona (VMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,3 mg/m², días 1, 4, 8 y 11, 29 y 32. Esta dosis se debe administrar en los ciclos 1 al 4. Después del quinto ciclo se ajusta la dosis a los días 1, 8, 15, 22 y 29 (administración semanal). <p>Primera línea en inducción en pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas en esquema bortezomib, doxorubicina liposomal, dexametasona a lenalidomida (VDXd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: dosis 1,3 mg/m²/día los días 1, 4, 8 y 11. Repetir el ciclo cada 21 días durante al menos 8 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Primera línea en terapia inicial en pacientes no frágiles en esquema daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,3 mg/m². Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. A partir de lo anterior se estimó un total de nueve ciclos anuales en promedio. <p>Primera línea bortezomib en monoterapia (V):</p> <ul style="list-style-type: none"> IV infusión rápida: La dosis de mantenimiento de bortezomib es 1,3 mg/m² que debe ser aplicada cada dos semanas durante dos años. Se debe iniciar cuatro semanas después del trasplante. <p>Primera recaída en pacientes refractarios a lenalidomida en esquema pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,3 mg/m² de bortezomib los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1 a 8 y los días 1 y 8 de los ciclos 9 y siguientes. Ciclos de 21 días hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. Siguiendo lo anterior y las recomendaciones del experto clínico se estimaron 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas. <p>Paciente refractario o en recaída, después de VRd y sensible a lenalidomida y refractario a lenalidomida en esquema daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Subcutánea: dosis 1,3 mg/m². Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada. A partir de lo anterior se estimó un total de ocho ciclos anuales en promedio.
Carfilzomib	L01XG02	<p>Paciente refractario o en recaída con carfilzomib en monoterapia (K):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana: <ul style="list-style-type: none"> Ciclo 1: 20 mg/m² durante 30 minutos los días 1 y 2; si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² durante 30 minutos los días 8, 9, 15 y 16 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Ciclos 2 a 12: 56 mg/m² durante 30 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Ciclo 13 y posteriores: 56 mg/m² durante 30 minutos en los días 1, 2, 15 y 16 de un ciclo de tratamiento de 28 días; continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. <p>Paciente refractario o en recaída y refractario a lenalidomida en esquema carfilzomib, dexametasona (Kd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: dosis 27 mg/m². El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas, ajustando las dosis en el ciclo No. 1, donde los días 1 y 2 la dosis debe ser 20 mg/m². El esquema está dispuesto para dar tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Esta duración depende de la respuesta clínica y

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p>la tolerancia. Siguiendo lo anterior y la recomendación del experto se definió el periodo de administración de 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas.</p> <p>Paciente refractario o en recaída y refractario a lenalidomida en esquema carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoso: dosis 27 mg/m². Días de Protocolo: 1, 2, 8, 9, 15, 16. La dosis descrita de carfilzomib se debe administrar entre los ciclos 2 al 12. En el primer ciclo, los días 1 y 2 la dosis debe ser 20mg/m². A partir del ciclo 13, hasta el 18, la dosis de carfilzomib debe ser los días 1, 2, 15 y 16. El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas. Siguiendo lo anterior y la recomendación del experto se definió el periodo de administración de 12 ciclos anuales, cada uno de cuatro semanas
Ixazomib	L01XG03	<p>Paciente refractario o en recaída en el esquema ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral: 4 mg una vez a la semana los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de ciclo de 28 días (ciclo de 4 semanas). Repetir el ciclo cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Siguiendo la recomendación se estimó un total un total 12 ciclos anuales promedio.

Fuente: elaboración propia a partir de la Guía de Práctica Clínica colombiana para el tratamiento de mieloma múltiple (4), Lexicomp® (19), información técnica de los medicamentos (6,21) y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

5.5 Eventos adversos

En el Suplemento de medicamentos, (Anexo M2, archivo Excel) se presentan los eventos adversos muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%), poco frecuentes (<1%) de los principios activos evaluados de los medicamentos indicados para el tratamiento de mieloma múltiple. La información de eventos adversos se elaboró a partir de la información de Lexicomp® (19) y las fichas técnicas o resumen de las características de los medicamentos publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (21).

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. En esta sección se presentan los eventos adversos de forma compilada, con el objetivo de facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

5.6 Interacciones medicamentosas

A continuación, en la Tabla 4-53, se presentan las interacciones medicamentosas de mayor relevancia para los principios activos evaluados dentro del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de MM.

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones medicamentosas que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones al momento de formular un medicamento. Tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

Tabla 4-53. Interacciones medicamentosas

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Agentes alquilantes			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (ciclofosfamida, melfalán y bendamustina)			
Derivados del ácido 5 -aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Aceptable
Dipirona	X: evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Cladribina	X: evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
CICLOFOSFAMIDA			
Inhibidores de CYP3A4 ³	C: monitorizar la terapia	Moderada	Aceptable
Pimecrolimus (Agente inmunomodulador)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Inhibidores de la proteasa	C: monitorizar la terapia	Moderada	Aceptable
Agentes mielosupresores	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Ruxolitinib (inmunosupresor)	X: evitar combinación	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Fingolimod	C: monitorizar la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Succinilcolina	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Tacrolimus (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Tiazidas y diuréticos similares a las tiazidas (p. ej., indapamida)	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Vacunas (Inactivadas)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Vacunas (vivas)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Vasopresina	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Tofacitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
MELFALÁN			
Carmustina	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Clozapina	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Ciclosporina (sistémica)	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Denosumab	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable

³ Inhibidores del CYP3A4 por ejemplo algunos macrólidos, los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa. Incluyen principios activos como claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina, voriconazol.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Pimecrolimus (Agente inmunomodulador)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Ruxolitinib (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Tacrolimus (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Tofacitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Vacunas (Inactivadas)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Vacunas (vivas)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
BENDAMUSTINA			
Inductores de CYP1A2 (moderados)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de CYP1A2 (Moderados, p.ej ciprofloxacina)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de CYP1A2 (Fuertes, p.ej fluvoxamina y fluoroquinolonas)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Clozapina	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Antibióticos citotóxicos (Antraciclinas)			
DOXORRUBICINA			
Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Tacrolimus (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Vacunas (Inactivadas)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Vacunas (vivas)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Trastuzumab	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Buena
Tofacitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Ruxolitinib (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Inhibidores de la glicoproteína P/ABCB1	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Inductores de glicoproteína P/ABCB1	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Anticuerpos monoclonales			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (daratumumab y elotuzumab)			
Baricitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Ruxolitinib (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Inebilizumab	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Ocrelizumab	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Pidotimod	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Pimecrolimus	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Tacrolimus (tópico)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Tofacitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Upadacitinib	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Natalizumab	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Leflunomida	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Denosumab	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Cladribina	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
DARATUMUMAB			
Derivados del ácido 5 -aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Aceptable
Clozapina	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Dipirona	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable: Informado en la información de prescripción
Olaparib	C: monitorear la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
ELOTUZUMAB			
Desmopresina	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Glucocorticoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (dexametasona y prednisona)			
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectivo) ⁴	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos) ⁵	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (tópicos, p.ej diclofenaco tópico)	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej donepezilo, galantamina y rivastigmin)	C: monitorear la terapia	Mayor	Buena
Anfotericina B	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Andrógenos (p.ej testosterona)	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable: informado en la información de prescripción
Antiácidos (p.ej hidróxido de aluminio)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Secuestradores de ácidos biliares ⁶	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Derivados de estrógenos	C: monitorear la terapia	Moderada	Excelente

⁴ Los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) o coxibs como una nueva clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se introdujeron en el mercado a partir de 1999 y desde entonces se han comercializado para uso clínico: celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib y valdecoxib.

⁵ Los AINES no selectivos son los más antiguos, designados tradicionales o convencionales. Dentro de este grupo se incluyen: Ácido acetil salicílico, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam y meloxicam.

⁶ C10AC - Secuestrantes de ácidos biliares incluyen colestiramina y colestipol.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Diuréticos de asa ⁷	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Tiazidas y diuréticos similares a las tiazida (p. ej., indapamida)	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina)	C: monitorear la terapia	Moderada	Buena
Inductores de CYP3A4 (Fuertes) ⁸	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de CYP3A4 (Fuertes) ⁹	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable: : Los datos/informes existentes son inconsistentes
DEXAMETASONA			
Cobicistat	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Elvitegravir	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Voriconazol	C: monitorear la terapia	Moderada	Buena
PREDNISONA			
Análogos de la hormona del crecimiento ¹⁰	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inmunosupresores			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (lenalidomida, talidomida y pomalidomida)			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico ¹¹	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Cladribina	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Clozapina	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Dipirona	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable. Informado en la información de prescripción.
Olaparib	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Agentes estimulantes de la eritropoyesis ¹²	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable: Informado en la información de prescripción
Derivados de estrógenos ¹³	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable: Informado en la información de prescripción
Pembrolizumab	X: evitar combinación	Mayor	Buena
LENALIDOMIDA			
Dexametasona (Sistémico)	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Digoxina	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable

⁷ Algunos ejemplos de diuréticos de asa incluyen bumetanida, ácido etacrínico, furosemida.

⁸ Inductores fuertes del CYP3A4 incluyen principios como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, apalutamida, enzalutamida, fenobarbital, fenitoína, primidona y la hierba de San Juan.

⁹ Inhibidores fuertes del CYP3A4 incluyen principios como atazanavir, claritromicina, cobicistat, darunavir.

¹⁰ Análogos de la hormona del crecimiento: somatropin.

¹¹ Derivados del ácido 5-aminosalicílico: balsalazida, mesalamina, olsalazina, sulfasalazina.

¹² Agentes estimulantes de la eritropoyesis: darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta.

¹³ Derivados de estrógeno: ciproterona y etinilestradiol, dietilestilbestrol, drospirenona y estradiol, elagolix, estradiol y noretindrona, estradiol, (sistémico y tópico), estriol (sistémico y tópico), estrógenos, estropipate, promestriene.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
TALIDOMIDA			
Depresores del SNC	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable
Pamidronato	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Ácido zoledrónico	C: monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
POMALIDOMIDA			
Inductores de CYP1A2 (moderados)	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de CYP1A2 (Moderados, p.ej ciprofloxacina)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Inhibidores de CYP1A2 fuertes (p.ej fluvoxamina)	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inhibidores de proteasoma			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (bortezomib, carfilzomib y ixazomib)			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico ¹⁴	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Cladribina	X: evitar combinación	Mayor	Buena
Clozapina	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Dipirona	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable. Informado en la información de prescripción.
Olaparib	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
BORTEZOMIB			
Agentes antidiabéticos ¹⁵	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inductores de CYP3A4 (Fuertes) ¹⁶	X: evitar combinación	Moderada	Buena
Inhibidores de CYP3A4 (Fuertes) ¹⁷	C: Monitorear la terapia	Moderada	Buena
Multivitaminas	D: considerar modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
CARFILZOMIB			
Anticonceptivos hormonales	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
IXAZOMIB			
Inductores de CYP3A4 (moderados)	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Inductores de CYP3A4 (fuertes)	X: evitar combinación	Mayor	Buena
Anticonceptivos hormonales	D: considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena

¹¹ Derivados del ácido 5-aminosalicílico: balsalazida, mesalamina, olsalazina, sulfasalazina.

¹⁵ Agentes antidiabéticos: alogliptina, canagliflozina, clorpropamida, dapagliflozina, dulaglutida, empagliflozina, exenatida, glimepirida, insulina aspart degludec, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, insulina NPH, insulina regular, linagliptina, liraglutida, lixisenatida, metformina, pioglitazona, saxagliptina, semaglutida, sitagliptina, vildagliptina.

¹⁶ Inductores fuertes del CYP3A4 incluyen principios como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, apalutamida, enzalutamida, fenobarbital, fenitoína, primidona y la hierba de San Juan.

¹⁷ Inhibidores de CYP3A4 (fuertes) incluyen principios como atazanavir, claritromicina, cobicistat y darunavir.

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Hierba de San Juan	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable

Fuente: elaboración propia a partir de la información de UpToDate® (24)

5.7 Información de vigilancia pos comercialización

Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de la información que se va generando sobre la seguridad de los medicamentos una vez se autoriza su comercialización. Estos datos permiten entender con mayor profundidad el perfil de seguridad de los medicamentos y facilitan la instauración de medidas que favorezcan el uso seguro de los mismos por medio de las recomendaciones de las agencias sanitarias. En esta sección se presenta la información de vigilancia pos comercialización de forma compilada, con el fin de facilitar su consulta.

La información de vigilancia pos comercialización correspondiente a las alertas sanitarias de los principios activos evaluados dentro del posicionamiento de mieloma múltiple se encuentran descritas en el Suplemento de medicamentos, (Anexo M3, archivo Excel). La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

A partir de la anterior búsqueda se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas para cada uno de los principios activos incluidos dentro del posicionamiento. Cabe aclarar que en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro del posicionamiento terapéutico se presentan en el Anexo M4 en Suplemento de medicamentos (archivo Excel). Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a diciembre de 2021.

5.9 Referencias

1. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(5):438–47.
2. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis ®)

- en mieloma múltiple. 2018;1–7.
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
 4. Abello-Polo V, Enciso-Olivera L, Mantilla W, Espinosa D, Leon G. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple [Internet]. 2020. 1–296 p. Available from: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2020-06/GPC-MIELOMA-MULTIPLE-completo.pdf>
 5. Oriol A, Motlló C. Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(6):268–74.
 6. Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Medicamentos a un Clic [Internet]. [cited 2022 May 29]. Available from: <http://www.medicamentosau clic.gov.co/>
 7. Florez J. *Farmacología Humana*. 6a edición. 2014. 1197 p.
 8. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. *J Chem Inf Model*. 13th ed. 2013;53:1689–99.
 9. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis*. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019.
 10. Machado NP, Téllez GA CJ. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Asoc Colomb infectología* [Internet]. 2006;10(3). Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/174>
 11. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Caballero García A MA. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. 2018;146:1444–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848748/>
 12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.
 13. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Mar;32(3):309–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420431692>
 14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. WHO - ATC/DDD Index [Internet]. 2022. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 15. Gentile M, Vigna E, Recchia AG, Morabito L, Mendicino F, Giagnuolo G, et al. Bendamustine in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015;95:377–88.
 16. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
 17. Wolters Kluwer. Lexicomp.
 18. Esmá F, Salvini M, Troia R, Boccadoro M, Esmá F, Salvini M, et al. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma, Expert Opinion on Pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1349102>
 19. Wolters Kluwer. Lexicomp [Internet]. 2022. Available from:

- <https://online.lexi.com/lco/action/home>
20. Fardella P, Lois V. Guías Prácticas Clínicas para Diagnóstico Y Tratamiento del Mieloma Múltiple. Soc Chil Hematol. 2014;
 21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. 2022; Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
 22. Fernández CG, Dorrego SR, Pedro. Aplicación de talidomida en mieloma múltiple. Universidad Complutense; 2015.
 23. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immunomodulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. 2014;54(4):683–7.
 24. Drugs.com. Drug Interactions Checker [Internet]. 2020. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html

6 Evaluación económica

6.1 Metodología

En esta sección se realiza un análisis económico que tiene en cuenta el uso de los recursos consumidos (costos) y las ganancias en salud de los esquemas de tratamiento farmacológico para el MM. Se tuvo en cuenta exclusivamente las intervenciones con indicación INVIMA específica para cada fase de tratamiento del MM. Luego de completar la evaluación de efectividad y seguridad, y teniendo en cuenta estos requerimientos de tipo normativo, es necesario precisar las siguientes limitaciones:

1. No se encontró evidencia disponible para todas las comparaciones definidas en la pregunta PICOT de cada uno de los grupos poblacionales.
2. No se realizó evaluación económica para la terapia continua para no candidatos a trasplante no frágiles, debido a que no se encontró evidencia para daratumumab y bortezomib en monoterapia, que fueron las tecnologías definidas en la PICOT de este grupo.
3. En el caso de terapia de inducción para no candidatos a trasplante, se realizó la evaluación económica sin diferenciar entre frágiles y no frágiles, la evidencia disponible no permitió realizar dicha clasificación.
4. Para la terapia de recaídas, no se encontró evidencia que permitiera diferenciar el tipo de recaída, por lo tanto, se realizó evaluación económica para una fase de recaídas en términos generales.

De esta forma, se realizó una evaluación económica para tres grupos: inducción para Candidatos a Trasplante (CT), inducción para No Candidatos a Trasplante (NCT) y recaídas. A continuación, se detalla la metodología, insumos y resultados para el análisis económico de este posicionamiento.

6.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión se plantea como una pregunta de investigación económica, de acuerdo con los lineamientos del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1), cuyos componentes fueron presentados, discutidos y refinados con expertos clínicos invitados a participar de este proceso. Considerando que los principios activos prescritos en la práctica clínica dependen de la línea del tratamiento, se formulan tres preguntas para el desarrollo de la evaluación económica:

1. ¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), bortezomib y dexametasona (Vd), bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd), bortezomib, doxorubicina y dexametasona (VDxd) para la terapia de inducción en

pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM candidatos a trasplante?

2. ¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DaraVMP), bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), bortezomib y dexametasona (Vd), bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), lenalidomida y dexametasona (Rd), bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd), melfalán y prednisona (MP), y bendamustina y prednisona (Bp) para la terapia de inducción en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM no candidatos a trasplante (frágiles y no frágiles)?
3. ¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los esquemas bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), pomalidomida, bortezomib y dexametasona (PomVd), daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DaraPomd), carfilzomib y dexametasona (Kd), carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), carfilzomib en monoterapia (K), daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd), daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), elotuzumab, lenalidomida y dexametasona (EloRd), ixazomib, lenalidomida y dexametasona (IxaRd), pomalidomida y dexametasona (Pomd), lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona (RCd), bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada y dexametasona (VDx(lp)d), daratumumab en monoterapia (Dara), y talidomida en monoterapia (T) para el tratamiento recaída para pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM sintomático en cualquier estadio de la enfermedad, candidatos y no candidatos a trasplante de células madre, en condición o no de fragilidad?

6.1.1.1 Población objetivo

El MM es un tipo de cáncer caracterizado por una infiltración incontrolada de células plasmáticas de la médula ósea (2,3). Algunas de las principales consecuencias en la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad son la destrucción ósea, fallas en la médula ósea, supresión de la producción de inmunoglobulina, infecciones frecuentes e insuficiencia renal (4–6). Es una enfermedad tratable pero no curable, se caracteriza por tener periodos de remisión y recaída cada vez más cortos (7).

Diferentes estudios plantean que el riesgo de padecer MM es mayor para los hombres de raza negra entre 65 y 75 años y si tiene antecedentes familiares o antecedentes personales de otras enfermedades de células plasmáticas (7–9). Según el anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología (INC) para el año 2020, en Colombia se diagnosticaron 22 nuevos casos en hombres y 32 en mujeres, para un total de 54 casos nuevos, y se reportaron 15 muertes por esta condición (10).

El tratamiento depende de diferentes factores como el estadio de la enfermedad, características del paciente, biología de la enfermedad, disponibilidad y respuesta a la terapia (4). Para esto se definen diferentes líneas de tratamiento como terapia con medicamentos, trasplante de células madre y tratamientos de apoyo o soporte.

Después de realizar el diagnóstico, se determina si los pacientes con MM son candidatos o no al trasplante de células madre hematopoyéticas (CPH). Los pacientes CT inicialmente reciben terapia de primera línea con la fase de inducción, seguido por el trasplante y luego la fase de mantenimiento. Por su parte, los pacientes NCT reciben terapia inicial seguida de terapia continua, sin embargo, las terapias se diferencian según las condiciones clínicas del paciente, las cuales son clasificadas en frágiles y no frágiles. Tanto en los pacientes CT como NCT, se considera el tratamiento de segunda, tercera línea o más para recaídas y cuidados de soporte (3,7,11).

De esta forma, la población objetivo del análisis son pacientes adultos, mayores de 18 años con diagnóstico de MM sintomático con diagnóstico nuevo o pacientes en recaída, en cualquier estadio de la enfermedad, CT o NCT, en condición o no de fragilidad.

En la Tabla 4-54 se presenta la definición de la población por línea de tratamiento, clasificación de la población y fase de tratamiento, en las cuales se enmarcan las alternativas para la evaluación económica.

Tabla 4-54. Población y fases de tratamiento

Población	Línea de tratamiento	Clasificación	Especificaciones	Fase de tratamiento
Adultos mayores de 18 años con MM	Primera línea de tratamiento	CT	Menores de 70 años, sin comorbilidades y en buen estado físico	Inducción
		NCT frágiles y no frágiles	No frágiles: menores de 70 años, sin comorbilidades y en buen estado físico	Inducción
	Frágiles: mayores de 75 años, con comorbilidades, discapacidad, debilidad, disminución de peso, baja actividad física, baja resistencia y velocidad de la marcha			
Segunda línea de tratamiento y posteriores	Recidivantes o refractarios	Pacientes que ya recibieron al menos un tratamiento previo	Recaídas	

Fuente: elaboración propia

6.1.1.2 Alternativas de evaluación

Las alternativas de tratamiento en las diferentes fases (inducción y recaída) se basan generalmente en esquemas combinados en dupletas, tripletas o más fármacos. Sin embargo, en recaídas, algunos medicamentos se presentan en monoterapia. Los esquemas de tratamiento se ajustan según las características clínicas del paciente, la línea de tratamiento y la fase de tratamiento específicamente en el caso de la primera línea, como se muestra en la Tabla 4-55.

Tabla 4-55. Alternativas evaluadas por fase de tratamiento y población

Línea de tratamiento	Población	Fase de tratamiento	Alternativas de evaluación
Primera línea de tratamiento	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM CT	Inducción	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
			Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
			Bortezomib, dexametasona (Vd)
			Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd)
	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM NCT frágiles y no frágiles	Inducción	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)
			Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)
			Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
			Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)
			Lenalidomida, dexametasona (Rd)
			Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)
			Bortezomib, dexametasona (Vd)
			Bendamustina, prednisona (Bp)
	Melfalán, prednisona (MP)		
	Segunda y posteriores	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de MM CT o NCT, en condición o no de fragilidad con al menos un tratamiento previo	Recaídas
Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)			
Carfilzomib, dexametasona (Kd)			
Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)			
Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)			
Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)			
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)			
Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd)			
Pomalidomida, dexametasona (Pomd)			
Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)			
Bortezomib, doxorubicina liposomal pegilada, dexametasona (VDx(lp)d)			
Carfilzomib en monoterapia (K)			

Línea de tratamiento	Población	Fase de tratamiento	Alternativas de evaluación
			Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd)
			Daratumumab en monoterapia (Dara)
			Talidomida en monoterapia (T)

Fuente: elaboración propia.

6.1.2 Métodos de modelación

6.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseñó un modelo analítico para cada fase de tratamiento propuesto, que refleje la historia natural de la enfermedad, su relación con las alternativas de evaluación, y que permita incorporar la evidencia relevante. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura de evaluaciones económicas.

Las búsquedas se realizaron en los repositorios bibliográficos de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed y Ovid (EMBASE). En las cuales, se emplearon términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías evaluadas. En el Anexo N y el Anexo O se presentan los protocolos de búsqueda que se realizaron en cada repositorio y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente.

Se identificaron 389 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen, de los cuales se excluyeron 329 estudios, dado que no eran evaluaciones económicas, la población y las alternativas evaluadas eran diferentes al objeto del análisis, eran resúmenes, póster o no estaban disponibles en texto completo, fueron publicados hace más de diez años o estaban en idiomas diferentes al inglés o español.

De esta forma, se obtuvieron 43 referencias potenciales para evaluar en texto completo. Después de realizar la revisión se descartaron dos referencias por no existir consistencia entre el modelo usado y la condición de salud (12,13), tres referencias por no realizar una adecuada descripción de las alternativas de evaluación (14–16), ocho referencias por no tener claridad en los cálculos y fuentes de los parámetros del modelo como probabilidades, costos y ponderaciones de utilidad (17–24) y cinco referencias porque eran revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas (25–29)¹⁸.

¹⁸ Estas revisiones sistemáticas se utilizaron para validar si los artículos incluidos en dichas revisiones fueron seleccionados para incluir en la síntesis de evidencia de este documento. Los resultados indican que las evaluaciones económicas incluidas en estas revisiones sistemáticas que no fueron consideradas para la síntesis de este documento no cumplían con algunos de los criterios de inclusión definidos previamente como que fueron

Se seleccionaron 25 evaluaciones económicas para incluir en la síntesis de evidencia. Todos los artículos evaluados incluyeron alguno de los esquemas que se esperan evaluar en este posicionamiento de acuerdo con las líneas de tratamiento y subgrupos de población (30,31,40–49,32,50–54,33–39). Se encontraron estudios, para Estados Unidos (31,32,51,54,33–35,37,40,41,46,47), China (45,50), Grecia (38,42), República Checa (44), Holanda (49), Reino Unido (52), Inglaterra y Gales (36), Noruega (53), Serbia (39), Suecia (43), Chile (30) y Colombia (48).

Con relación al tipo de estudio, se encontró que solo un estudio realizó un análisis de costo-efectividad usando los Años de Vida Ganados (AVG) como desenlace principal (39), diez estudios realizaron un análisis de costo-utilidad para lo cual usaron los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como desenlace principal (34–38,43,45,48,52,54), y los catorce estudios restantes realizaron análisis de costo-efectividad y costo-utilidad ya que utilizaron desenlaces como los AVG, tipo de respuesta y AVAC (30,31,49–51,53,32,33,40–42,44,46,47).

En cuanto a la perspectiva, el 48% realizó el análisis desde la perspectiva del tercer pagador (31,32,53,54,33,34,40,41,44,46,47,51), 32% usó la perspectiva del sistema de salud del país de análisis (30,35–37,42,45,48), 12% utilizó la perspectiva social (43,49,52) y 8% incluyó la perspectiva de los prestadores de la atención médica (39,50).

En cuanto al horizonte temporal, se observa que la mayoría de los estudios utilizó un horizonte vital, es decir, hasta la muerte de los pacientes (32,35,37,40,42,43,46,49–51), otros estudios consideraron horizontes definiendo un periodo de tiempo limitado como 2 años (53), 3 años (40), 10 años (45,54), 20 años (41,48), 25 años (30), 30 años (33,34,36,47,52) y 40 años (44)., otros estudios realizaron el análisis para varios horizontes de tiempo (31,38). En cuanto a los ciclos de tratamiento, la mayoría de los estudios definió ciclos de 28 días o un mes (30,32,46–48,53,54,33–36,40,41,44,45) y algunos otros de 3 semanas (51), 6 semanas (31,50,52) y 3 meses (49).

En cuanto a las estructuras de modelación, se observó que los artículos incluidos utilizaron diferentes tipos como son: árboles de decisión (38), modelos de Markov (30,31,51,32,35,39–41,45,48,50), semi-markov (54), análisis de supervivencia particionada (PSA, por sus siglas en inglés) (33,34,37,44,46,47,52) y simulación de eventos discretos (DES, por sus siglas en inglés) (42,43,49,53).

Finalmente, los estudios realizaron análisis según las líneas de tratamiento y subgrupos de población así: primera línea de tratamiento para pacientes CT (38,48), primera línea de tratamiento para NCT (31,32,35,41,46,50,52) y tratamiento en pacientes recidivantes o refractarios que corresponde a la segunda línea y posteriores (30,33,45,47,49,51,53,54,34,36,37,39,40,42–44).

publicados hace más de 10 años, eran resúmenes o póster o evaluaron alternativas de evaluación diferentes al objeto de análisis. En general, se observó que la mayoría de los artículos mencionados en las revisiones fueron incluidos en esta síntesis de evidencia.

A continuación, se presenta una síntesis de la evidencia agrupada por líneas de tratamiento y subgrupos de población.

Primera línea de tratamiento para pacientes CT

El estudio de Qerimi *et al.* (38) realizó un análisis desde la perspectiva del sistema de salud de Macedonia (Grecia) para comparar vincristina, adriamicina y dexametasona (VAd) con talidomida más dexametasona (Td) y bortezomib más dexametasona (Vd) como terapia de inducción para el tratamiento de mieloma múltiple recién diagnosticado (MMRD) en pacientes CT. Para esto, se desarrolló un árbol de decisiones donde se consideró la respuesta completa y no respuesta al tratamiento de inducción, de esta forma, los pacientes que tuvieron respuesta completa reciben el Trasplante de Células Madre (TCM) y los que no tuvieron respuesta pasan a terapia de segunda línea o posteriores. El análisis se realizó para tres horizontes temporales: 1 año, 10 años y 20 años. Al año 1 se obtiene una RICE de € 205611 por AVAC ganado para Td comparado con VAd, mientras que Vd es dominada por Td y VAd; a los 10 años se obtiene una RICE de € 63764 por AVAC ganado para Td comparado con VAd, mientras que Vd es dominado por Td y VAd; y a los 20 años se obtiene una RICE de € 138747 por AVAC ganado para Vd comparado con Td, mientras que Td es dominante comparado con VAd y Vd es dominante comparado con VAd. El análisis se realizó con un umbral de costo-efectividad (UCE) de € 15000 por AVAC ganado, lo cual indica que para un horizonte de un año VAd parece ser la alternativa costo-efectiva (CE), sin embargo, para un periodo más largo (10 y 20 años) Td y Vd resultan ser las alternativas CE en comparación con VAd.

Por su parte, el estudio de Guevara y Parody (48) realizado en el contexto colombiano evaluó un Análisis de Costo Utilidad (ACU) de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) comparado con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd), y lenalidomida y dexametasona (Rd) como terapia de inducción para el tratamiento de MMRD en pacientes CT con riesgo estándar. Usaron un modelo de Markov con 6 estados de salud: inducción activa, TCM, estable sin quimioterapia, estable con quimioterapia, progresión o recaída y muerte. Los resultados muestran que VCd es dominante en comparación con VTd y Rd desde la perspectiva del pagador en Colombia. Se consideró un UCE de tres veces el Producto Interno Bruto per cápita (PIBpc) equivalente a US\$ 23790 por AVAC ganado en el año 2015.

Primera línea de tratamiento para pacientes NCT (frágiles y no frágiles)

Para el caso de pacientes NCT en primera línea de tratamiento, se observa que la mayoría de los estudios encontrados usaron un modelo de Markov con estados de salud muy similares.

Cao *et al.* (32) evaluó tres estados de salud mutuamente excluyentes en un modelo de Markov: libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. El estudio comparó daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DaraVMP) con

bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) para el tratamiento de MMRD en pacientes NCT en Estados Unidos. Para esto se consideró un horizonte temporal igual al tiempo de vida de los pacientes con ciclos mensuales. Los resultados muestran una RICE de US\$ 262526 por AVG ganado y US \$388364 por AVAC ganado para DaraVMP comparado con VMP, lo cual indica que DaraVMP no es CE al considerar un UCE de US\$ 150000 por AVAC ganado.

Zeng *et al.* (50) consideró el mismo modelo de Markov y las mismas alternativas evaluadas en el estudio de Cao *et al.* (32) para el tratamiento de MMRD en pacientes NCT, sin embargo, el análisis se realizó desde la perspectiva de la atención sanitaria China y se consideraron ciclos de seis semanas. Los resultados muestran una RICE de US\$ 64920 por AVG ganado y US \$116015 por AVAC ganado para DaraVMP comparado con VMP, se consideró un UCE de US\$ 30950 equivalente a tres PIBpc de China en 2019. De esta manera, se concluye que DaraVMP no es una alternativa CE.

De manera similar, Li *et al.* (31) comparó DaraVMP con VMP en el contexto estadounidense con un modelo Markov considerando tres estados de salud: primera línea, terapia posterior y muerte. En este caso, se establecieron diferentes horizontes temporales: 1 año, 5 años y 10 años, con ciclos de seis semanas. Los resultados muestran una RICE a los 10 años de US\$ 18995 por AVG ganado y US\$ 30893 por AVAC ganado para DaraVMP comparado con VMP. A diferencia de los estudios anteriores, que evaluaron las mismas alternativas, DaraVMP es CE, dado un UCE de US\$ 150000 por AVAC.

Por su parte, Narsipur *et al.* (35) contempló dos estados de salud en un modelo de Markov: libre progresión y progresión o muerte. El ACE comparó daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd) con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), y lenalidomida y dexametasona (Rd) para el tratamiento de MMRD en pacientes no elegibles para trasplante en el contexto estadounidense. Para esto, se definió un horizonte temporal igual al tiempo de vida de los pacientes con ciclos de 28 días. Considerando un UCE de US\$ 150000 por AVAC sin progresión ganado, los resultados muestran que VRd no es CE en comparación con Rd con una RICE de US\$ 530256 por AVAC sin progresión ganado, DaraRd no es CE en comparación con VRd y Rd con una RICE de US\$ 1396318 y US\$ 1060832 por AVAC sin progresión ganado, respectivamente. Por lo tanto, Rd y DaraRd son las estrategias CE.

Por otra parte, Garrison *et al.* (41) consideró un modelo Markov con siete estadios de salud: enfermedad estable/respuesta mínima (SD/MR), respuesta parcial (PR), respuesta completa (RC), intervalo libre de tratamiento o tratamiento de mantenimiento (TF/MT), progresión de la enfermedad (PD), segunda línea (SL) y muerte, con un horizonte temporal de 20 años y ciclos mensuales en pacientes NCT con MMRD. Se realizó la comparación de VMP comparado con MPT, VMP y lenalidomida, melfalán y prednisona (MPR) para el tratamiento de MMRD en pacientes NCT en Estados Unidos. Los resultados arrojan una RICE de US\$ 42169 por AVG ganado y US\$ 59076 por AVAC ganado para VMP comparado con MP,

mientras que MPT y MPR son dominados por VMP. De esta forma, un UCE de US\$ 150000 indica que VMP es la alternativa CE.

A diferencia de los estudios anteriores, Picot *et al.* (52) implementó un modelo PSA con tres estados de salud: libre progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Este estudio comparó melfalán y prednisona (MP) con talidomida, melfalán y prednisona (MPT), bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), y ciclofosfamida, talidomida y dexametasona atenuada (CTd) para el tratamiento de MMRD en pacientes no elegibles para trasplante en el Reino Unido. Los resultados arrojan una RICE de £ 9135 por AVAC ganado para MPT comparado con MP, £ 29820 por AVAC ganado para VMP comparado con MP y £ 33031 por AVAC ganado para CTd comparado con MP. Si se comparan los resultados con un UCE entre £ 20000 y £ 30000 por AVAC ganado, se puede concluir que MPT y VMP son alternativas CE en ese contexto.

En esa misma línea, el estudio de Usmani *et al.* (46) realizó un modelo PSA para comparar lenalidomida y dexametasona (Rd) con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), para el tratamiento de MMRD en pacientes NCT en Estados Unidos. El modelo considera tres estados de salud: supervivencia libre de progresión, supervivencia posterior a la progresión y muerte, con un horizonte temporal equivalente a toda la vida del paciente y ciclos de 28 días. Los resultados muestran que Rd es la alternativa CE en comparación con VMP, con una RICE de US\$ 53826 por AVAC ganado y US\$ 35552 por AVG ganado y un UCE de US\$ 125000 por AVAC ganado.

Segunda línea y posteriores (recaídas)

Es importante aclarar que los estudios encontrados que evalúan diferentes esquemas para el tratamiento de mieloma múltiple en recaída o recidivante (MMRR) no se diferencian por subgrupos de población, es decir, aplican tanto para CT como para NCT.

El estudio de Zhang *et al.* (54) realizó un modelo semi-Markov para evaluar daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd) comparado con lenalidomida y dexametasona (Rd), y daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd) comparado con bortezomib y dexametasona (Vd), para el tratamiento de MMRR en Estados Unidos. El modelo de Markov consideró tres estados de salud: libre progresión, progresión de la enfermedad y muerte, con un horizonte temporal de 10 años y ciclos de 28 días. Los resultados indican que con un UCE de US\$ 50000 por AVAC ganado y las RICE de US\$ 284180 por AVAC ganado para DaraVd en comparación con Vd y de US\$ 1369062 para DaraRd en comparación con Rd, las alternativas CE son Vd y Rd, respectivamente.

Por su parte, Pelligra *et al.* (40) evaluó ACU de pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pomd) comparado con daratumumab (Dara) y carfilzomib (K) en monoterapia para el tratamiento de MMRR en Estados Unidos. Para esto, desarrolló un modelo tipo Markov con tres estados de salud: sin progresión, post progresión y

muerte, con ciclos de 28 días y un horizonte temporal de 3 años. En los resultados se obtiene que la alternativa Pomd es dominante sobre Dara con una RICE de US\$ 217006, y es dominante y CE en comparación con K con una RICE de US\$ 17088 por AVAC ganado comparada con un UCE de US\$ 50000 por AVAC ganado.

En esa misma línea, Cai *et al.* (45) desarrolló un modelo de Markov con tres estados de salud: libre progresión, supervivencia con progresión y muerte. De esta forma, comparó ixazomib, lenalidomida y dexametasona (IxaRd) con lenalidomida y dexametasona (Rd), bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd), y bortezomib, y dexametasona (Vd), para el tratamiento del MMRR en China. Para esto, se consideró un horizonte temporal de 10 años con ciclos de 28 días. Los resultados concluyen que Vd y Rd son las alternativas CE con un UCE de US\$ 26508 por AVAC ganado (tres PIB pc en China para 2017) y una RICE de US\$ 78342 para VTd comparado con Vd, US\$ 52713 para Rd comparado con Vd y US\$ 94455 para IRd comparado con Vd, y US\$ 228030 para IRd comparado con Rd, por AVAC ganado.

El estudio de Zeng *et al.* (51) evaluó daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd) comparado con bortezomib y dexametasona (Vd), para el tratamiento de MMRR en Estados Unidos. De manera similar a los estudios anteriores, se desarrolló un modelo de Markov con tres estados de salud: libre progresión, progresión de la enfermedad y muerte, con un horizonte temporal igual al tiempo de vida de los pacientes y ciclos de tres semanas. Los resultados indican que con un UCE entre US\$ 150000 y US\$ 200000 por AVAC ganado, la alternativa DaraVd no es CE en comparación con Vd, ya que se obtuvo una RICE de US\$ 213164 por AVAC ganado.

Por otra parte, Aceituno *et al.* (30) incluyó cuatro estados de salud en el modelo Markov: pre-progresión en tratamiento, pre-progresión fuera del tratamiento, progresión y muerte. De esta forma, comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) frente a bortezomib y dexametasona (Vd), para el tratamiento de segunda línea en pacientes con MMRR que recibieron tratamiento previo con bortezomib en Chile. Se definió un horizonte temporal de 25 años con ciclos de 28 días de duración. Los resultados sugieren que Rd es una alternativa potencialmente CE comparada con Vd, con una RICE US\$ 13886 por AVAC ganado, la cual es inferior al UCE definido en US\$ 23564 por AVAC ganado lo que equivale a tres PIBpc chilenos en el año 2017.

A diferencia de los estudios anteriores, en el año 2016, el estudio de Jakubowiak *et al.* (33) utilizó un modelo PSA con un horizonte temporal de 30 años con ciclos de 4 semanas con tres estados de salud: libre de progresión, post-progresión y la muerte. El estudio evaluó un ACU de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) comparado con lenalidomida y dexametasona (Rd), en pacientes con MMRR que han tenido entre 1 y 3 tratamientos previos en Estados Unidos. Los resultados asumen que KRd es la alternativa CE con una RICE de US\$ 107520 por AVAC, la cual se encuentra por debajo del UCE definido en \$150000 por AVAC ganado. Bajo los mismos supuestos, en el año 2017, Jakubowiak *et al.* (34) comparó la costo-utilidad (CU) de carfilzomib 56 mg/m² y dexametasona (Kd56) frente a bortezomib

y dexametasona (Vd) en pacientes con MMRR. Los resultados indican que Kd56 es la alternativa CE en comparación con Vd, con una RICE de US\$ 121828 por AVAC ganado comparado con un UCE de US\$ 150000.

De manera similar, el estudio de Campioni *et al.* (33) aplicó un modelo PSA con tres estados de salud: sin progresión, progresión de la enfermedad y muerte. El estudio evalúa un ACU de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) comparado con lenalidomida y dexametasona (Rd) para el tratamiento de MMRR después de una a tres terapias previas en República Checa. Se utilizó un horizonte temporal de 40 años con ciclos de 28 días. Los resultados arrojaron una RICE de € 73156 por AVAC ganado para KRd en comparación con Rd, si se considera un UCE entre € 70000 y € 75000 por AVAC ganado se concluye que KRd es una alternativa CE.

Kumar *et al.* (47), por su parte, desarrollaron un modelo PSA con tres estados de salud: sin progresión con o sin tratamiento, post-progresión y muerte. El estudio compara carfilzomib 70 mg/m² una vez por semana combinado con dexametasona (Kd70) con carfilzomib en una dosis de 27 mg/m² dos veces por semana combinado con dexametasona (Kd27), para el tratamiento de MMRR en Estados Unidos. Se utilizó un horizonte temporal de 30 años con ciclos de 4 semanas. Los resultados muestran que Kd70 es costo-efectivo en comparación con Kd27 con una RICE de US\$ 82257 por AVAC ganado y US\$ 67915 por AVG ganado, y un UCE entre US\$ 150000 y US\$ 300000 por AVAG ganado.

Por otra parte, el estudio de Carlson *et al.* (37) desarrolló un modelo DES con tres estados de salud: libre progresión, progresión y muerte. El estudio realizó un ACU de lenalidomida y dexametasona (Rd), bortezomib y dexametasona (Vd), carfilzomib y dexametasona (KRd), elotuzumab, lenalidomida y dexametasona (EloRd), ixazomib, lenalidomida, y dexametasona (IxaRd), panobinostat y bortezomib dexametasona (PanVd), daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd), y daratumumab, bortezomib y dexametasona (DaraVd), para el tratamiento de MMRR en segunda o tercera línea en Estados Unidos. Se consideró un horizonte temporal equivalente a la expectativa de vida del paciente con ciclos semanales. El estudio concluye que, para segunda línea, la alternativa CE comparada con Rd es DaraVd con una RICE de US\$ 50704, y, en tercera línea, PanVd es la alternativa dominante en comparación con Rd. Se consideró un UCE de US\$ 150000 por AVAC ganado.

En la línea de los modelos de DES, Fragoulakis *et al.* (55) realizaron una evaluación económica para comparar lenalidomida y dexametasona (Rd) frente a bortezomib en monoterapia (V) para el tratamiento de MMRR en Grecia. El estudio planteó un horizonte temporal de hasta 100 años para cada individuo. Los resultados indican que Rd es la alternativa CE con una RICE de € 38268 por AVAC ganado en comparación con V, dado un UCE entre € 40000 y € 50000 por AVAC ganado.

En Suecia el estudio de Borg *et al.* (43) utilizó un modelo DES con tres estados de salud: enfermedad estable, progresión de la enfermedad y muerte. El estudio evalúa un ACU de altas dosis de dexametasona (Hd) comparado con pomalidomida y

dexametasona (Pd) para el tratamiento de MMRR en un paciente con 64 años tratado previamente con dos regímenes que incluyen bortezomib y lenalidomida, solos o en combinación, y refractario al último régimen. Se consideró un horizonte de vida igual al tiempo de vida de los pacientes con ciclos de 28 días. La RICE de Pd comparado con Hd es de € 84869 por AVAC ganado. Este estudio no menciona el UCE a evaluar, por lo tanto, no es posible concluir cual es la alternativa CE.

A diferencia de los otros modelos DES, el estudio de Möller *et al.* (53), consideraron los cuatro mejores niveles de respuesta informados de los ensayos clínicos: completo, parcial, estable y progresión de la enfermedad. Para esto, crearon una población de individuos asignando a cada individuo simulado las características específicas de los pacientes en función de los registros de pacientes reales de los ensayos MM-009/-0101. Se comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) con bortezomib (V) en monoterapia para el tratamiento de MMRR en Noruega, con un horizonte temporal de dos años y ciclos de 28 días. Los resultados indican que Rd es la alternativa CE comparada con V, con una RICE de NOK\$ 247078 por AVAC ganado y NOK\$ 198714 por AVG ganado, y un UCE de NOK\$ 350000 según el Banco Mundial y NOK \$425000 según el Ministerio de Noruega.

De manera similar, Brown *et al.* (36) simuló pacientes con sus atributos únicos e historias clínicas de MMRR para comparar lenalidomida, dexametasona (Rd) frente a dexametasona sola (d) en pacientes con al menos un tratamiento previo en Inglaterra y Gales bajo un modelo DES. Para esto, se definió un horizonte temporal de 30 años con ciclos de 28 días. El estudio concluyó que Rd es la alternativa CE ante diferentes UCE entre £ 25000 y £ 40000 por AVAC ganado, con una RICE de £ 20639 por AVG ganado y £ 30153 por AVAC ganado.

Por último, se encontraron dos estudios que evalúan desde la primera línea de tratamiento hasta varias recaídas, por lo que no fue posible clasificarlos en una línea de tratamiento específica.

El estudio de Vukicevic *et al.*(39) se realizó en el contexto de Serbia, desarrolló un modelo Markov con 5 estados secuenciales: primera línea, segunda línea, tercera línea, cuidados paliativos y muerte, con un horizonte temporal igual al tiempo de vida del paciente. Se comparó melfalán, bortezomib y prednisona (MPV), melfalán, talidomida y prednisona (MPT), ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (VTd), bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd), y bendamustina y prednisona (Bp), en ancianos con 65 años o más con MM que no son elegibles para trasplante. Los resultados muestran que las secuencias iniciadas en CTd y Bp son alternativas dominadas por MPT, y las secuencias VCd y MPV obtuvieron una RICE de € 35300 y € 47200 por AVG ganado comparadas con MPT. Si se considera un UCE de entre € 35000 y € 60000 por AVG ganado, se puede afirmar que VCd y MPV son secuencias de tratamiento CE.

Para el mismo subgrupo de pacientes, Blommestein *et al.* (49) hicieron un ACE para encontrar la secuencia óptima de tratamiento para pacientes con MM en Holanda. Para esto, se realizó un modelo DES desde la perspectiva social para analizar

treinta secuencias de tratamiento incluidas tres líneas. En los resultados evidencian que las secuencias más favorables son bortezomib, melfalán, prednisona seguida de bortezomib, talidomida, seguida de carfilzomib, lenalidomida, dexametasona, y seguida de panobinostat, bortezomib, dexametasona (VMPT-VT-KRd-PanVd) con una RICE de US \$132707 por AVAC ganado, y daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona seguida de elotuzumab, lenalidomida, dexametasona, y seguida de pomalidomida, bortezomib, dexametasona (DaraVMP-EloRd-PomVd) con una RICE de US\$ 134481 por AVAC ganado comparadas con bortezomib, melfalán, prednisona seguida de lenalidomida, dexametasona y pomalidomida, y seguida de dexametasona (VMP-Rd-Pomd). Sin embargo, al comparar estas secuencias y otras once más se puede concluir que frente a una RICE por encima del umbral definido en US\$ 96800 por AVAC ganado, la secuencia VMP-Rd-Pomd es CE. Por otra parte, las secuencias lenalidomida, dexametasona, seguida por carfilzomib, dexametasona y daratumumab, bortezomib, dexametasona (Rd-Kd-DaraVd) y lenalidomida, dexametasona, seguida por carfilzomib, dexametasona y daratumumab, pomalidomida, dexametasona (Rd-Kd-Pomd) fueron dominadas por VMP-Rd-Pomd.

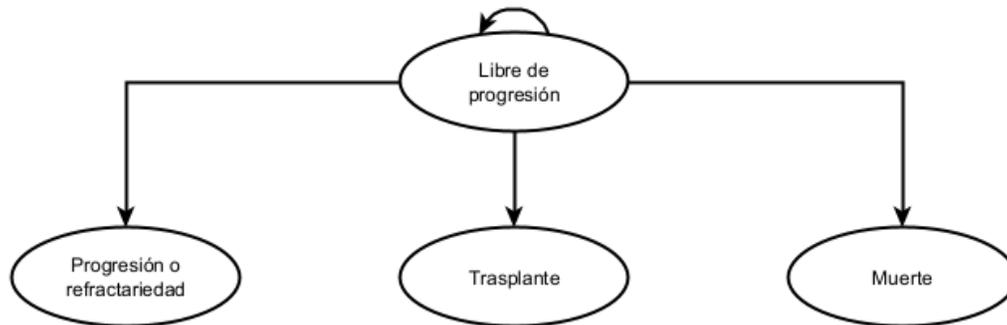
6.1.2.2 Modelo de decisión

Con base en los estudios obtenidos a partir de la revisión de la literatura y la evidencia disponible presentada en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se propone un modelo de decisión por cada línea de tratamiento y subgrupo de población definidos en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Terapia de inducción para CT

Para la terapia inicial en primera línea de tratamiento de pacientes CT se propone un modelo de tipo Markov con cuatro estadios de salud: libre de progresión con inducción, progresión de la enfermedad o refractariedad, trasplante y muerte como se muestra en la **Figura 4-7**. Todos los pacientes CT inician en el estadio libre de progresión, donde reciben alguna de las combinaciones de tratamiento a evaluar en la terapia de inducción. En el siguiente ciclo los pacientes pueden permanecer en libre progresión o puede pasar a: i) un estado de no respuesta al tratamiento que implica progresión o refractariedad, donde pasa a una segunda línea de tratamiento; ii) tener una respuesta adecuada al tratamiento, recibir el trasplante y luego pasar a terapia de mantenimiento; o iii) muerte. Estos últimos son considerados estadios absorbentes del modelo, puesto que en ambos los casos los pacientes salen del modelo.

Figura 4-6. Modelo de decisión para primera línea de tratamiento en terapia de inducción para pacientes CT

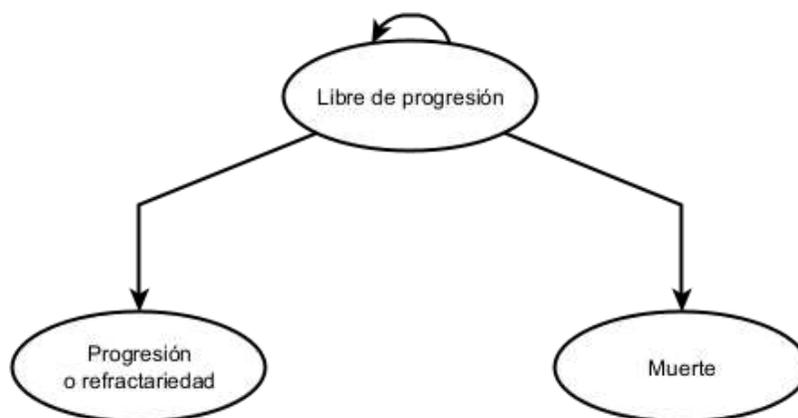


Fuente: elaboración propia.

Terapia de inducción para NCT

Para la terapia de inducción en primera línea de tratamiento de pacientes NCT se propone un modelo de tipo Markov con tres estadios de salud: libre de progresión con inducción, progresión de la enfermedad o refractariedad, terapia continua y muerte como se muestra en la **Figura 4-7**. Todos los pacientes NCT (frágiles y no frágiles) inician en el estadio libre de progresión, donde reciben alguna de las combinaciones de tratamiento a evaluar en la terapia de inducción. En el siguiente ciclo, el paciente puede permanecer en libre progresión o puede pasar a: i) un estado de no respuesta al tratamiento que implica progresión o refractariedad, donde pasa a una segunda línea de tratamiento; o ii) muerte. Estos últimos son considerados estadios absorbentes del modelo, puesto que en ambos casos los pacientes salen del modelo.

Figura 4-7. Modelo de decisión para primera línea en terapia inicial para pacientes NCT

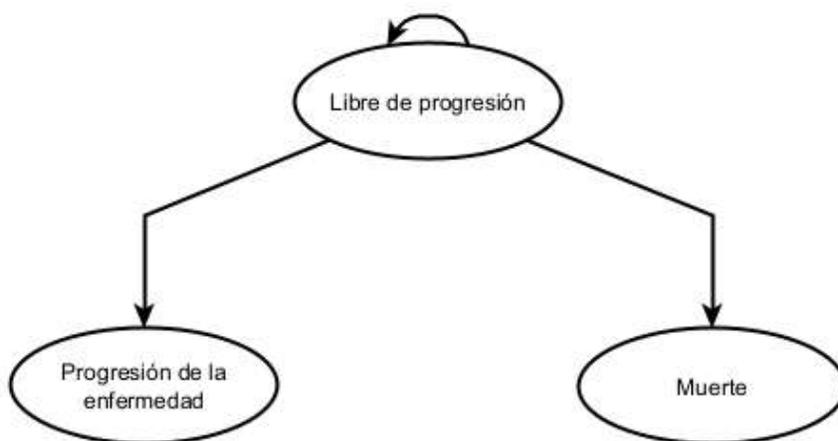


Fuente: elaboración propia.

Recaídas

Para la terapia de recaídas, sin diferenciar por tipo de recaída, se propone un modelo de tipo Markov con tres estadios de salud: libre de progresión, progresión de la enfermedad o recaída y muerte como se muestra en la Figura 4-8. Todos los pacientes en primera recaída inician en el estadio libre de progresión, donde pueden estar recibiendo alguna de las combinaciones de tratamiento a evaluar recaídas. En el siguiente ciclo, el paciente puede permanecer en libre progresión o puede pasar a: i) un estado de no respuesta al tratamiento que implica progresión o refractariedad, donde pasa a otra línea de tratamiento; o ii) muerte. Estos últimos son considerados estadios absorbentes del modelo, puesto que en ambos casos los pacientes salen del modelo.

Figura 4-8. Modelo de decisiones para primera recaída



Fuente: elaboración propia.

Para todos los modelos propuestos, se utilizó un enfoque de supervivencia particionada, donde las probabilidades de transición se obtienen del área bajo la curva de las funciones de supervivencia. Específicamente, de las curvas de supervivencia global (SG_t) y supervivencia libre de progresión (SLP_t), reportadas gráficamente en los resultados de los estudios primarios y metanálisis analizados en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Todos los modelos consideran la ocurrencia de eventos adversos con el tratamiento en el estadio libre de progresión. En este caso, solo se consideraron los eventos adversos de grado 3 y 4 que son clínicamente relevantes y que tienen un costo significativo, los cuales fueron validados con los expertos clínicos y la literatura.

El diseño de este tipo de modelos permite representar la historia natural de la enfermedad en todas las líneas de tratamiento a considerar (inducción y recaídas), y los subgrupos de población (CT y NTC).

6.1.2.3 Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal definido para pacientes mayores de 18 años diagnosticados con MM se determina a partir del momento en el cual se realiza el diagnóstico o inicia una línea de tratamiento, el cual dependerá de las patologías y características clínicas del paciente, la fase de la enfermedad y los esquemas de tratamiento. La SG se encuentra entre los 2 y 10 años (7). Sin embargo, otros estudios plantean que la mediana para pacientes menores de 70 años es aproximadamente 6 años, mientras que, en pacientes mayores de 75 años, la mediana se reduce a 5 años (56–59).

En ese sentido, para la terapia de inducción se propuso un horizonte vital, es decir, hasta que los pacientes mueren o hasta el fallo del tratamiento según el tiempo de seguimiento de los estudios de efectividad, con ciclos mensuales y corrección de mitad de ciclo. Este horizonte permite incluir todos los costos y resultados a lo largo de la expectativa de vida de los pacientes con MMRD.

Por otra parte, para la terapia de recaídas se propone un horizonte de un año, con ciclos mensuales y corrección de mitad de ciclo. Este horizonte permite capturar todos los costos y resultados de los pacientes con MMRR, puesto que la recaída disminuye la duración de respuesta al tratamiento, por lo tanto, el periodo de remisión y expectativa de vida es menor (60,61).

En la Tabla 4-56 se presenta el horizonte temporal considerado en cada modelo por fase de tratamiento.

Tabla 4-56. Horizonte temporal por fase de tratamiento

Fase de tratamiento	Horizonte temporal
Terapia de inducción CT	Hasta el fallo o la muerte
Terapia de inducción NCT	Hasta el fallo o la muerte
Recaídas	Un año

Fuente: elaboración propia

En el caso de la terapia de inducción, donde el horizonte temporal es superior a un año, se aplicó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual para el caso base (1). Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

6.1.2.4 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (1).

6.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación y de los eventos en salud, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos, esto implicó realizar una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, de SISMED y Suficiencia, respectivamente (62,63). La metodología del cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presenta en el Anexo P.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

6.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 4-57 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir de SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) de 2021 y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica¹⁹.

Se debe precisar que el principio activo elotuzumab no arrojó reportes de precios en el SISMED en el corte de tiempo establecido por la metodología, puesto que el titular del registro sanitario no reportó información relacionada con el precio del producto farmacéutico en el país. Dado esto, el elotuzumab a pesar de que presenta un registro sanitario, su estado se encuentra como temporalmente no comercializado – *vigente*²⁰. Por consiguiente, para este principio activo se realizó una aproximación a la metodología usada por la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS) del MinSalud para el control de precios basado en la referenciación internacional (PRI), a partir de la guía de búsqueda en fuentes para bases descargables y online (64).

Se encontraron precios en las bases de datos descargable de Noruega y la base de datos online de Argentina. Para el producto Empliciti® que corresponde a la marca comercial del elotuzumab, se identificaron precios únicamente en Norwegian Medicines Agency (NOMA) (65) para las presentaciones del polvo reconstituir a solución intravenosa de 300 mg y 400 mg, el precio reportado en el mes de abril fue de 11827,56 y 15770,08 coronas noruegas (NOK), respectivamente. Para el cálculo del precio por UMC en pesos colombianos (COP) se realizó la conversión para el valor del mg en coronas NOK a dólares, y luego de dólares a COP con la tasa

¹⁹ Nota técnica consultada en la Resolución 586 de 2021.

²⁰ Los expertos clínicos manifiestan que el Elotuzumab se usa en el tratamiento de MM, sin embargo, no se emplea en el país porque no se comercializa.

representativa del mercado para el 1 de diciembre del 2021²¹. El precio por mg de elotuzumab calculado fue de \$ 18.176,20 pesos colombianos (precio de referencia). Como se mencionó anteriormente, el elotuzumab presenta registro INVIMA en Colombia, pero se encuentra vigente – temporalmente no comercializado, por tal razón se decidió incluirlo dentro del posicionamiento terapéutico.

Por otra parte, se debe aclarar que para ciclofosfamida (sólida oral) y doxorubicina (inyectable) se decidió no tomar el precio de presupuestos máximos de la nota técnica. Para la primera, porque el precio de ciclofosfamida no tenía relación con el precio medio del termómetro de precios de medicamentos²² y, para la segunda, no se encontró diferenciación con respecto a la doxorubicina liposomal, por tanto, su precio no se relaciona con los precios registrados en el SISMED.

Adicional a esto, para la lenalidomida se dividió el precio según presentación comercial y concentración (5,10, 15 y 20 mg) con el fin de que fuera en línea con los precios de regulación²³.

En la Tabla 4-58 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual para cada fase de tratamiento, calculado a partir de las dosis promedio anuales reportadas en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, para incluir los costos al modelo se calculó el costo de tratamiento farmacológico por ciclo a partir de las dosis por ciclo. Cabe aclarar que en esta sección se presentan los resultados del costo de tratamiento farmacológico para todas las alternativas propuestas en la pregunta de investigación económica, así para estas alternativas no se pueda desarrollar una evaluación económica²⁴.

²¹ Las tasas representativas del mercado se pueden consultar en Norges Bank (https://www.norges-bank.no/en/topics/Statistics/exchange_rates/?tab=currency&id=USD) y Banco de la República, Colombia (<https://www.banrep.gov.co/es/estadisticas/trm>).

²² El termómetro de precios de medicamentos se puede consultar en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>

²³ Se hizo el mismo proceso para rivoroxaban, un medicamento considerado en el costeo del evento de fibrilación auricular.

²⁴ En este caso se presenta el costo de las tecnologías propuestas en las preguntas PICOT descritas en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, incluyendo la fase de tratamiento de mantenimiento para NCT no frágiles.

Tabla 4-57. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

PA consolidado	ATC	F.F. / V.A.	Unidad total PA	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PURMR*	VPUMNT **
Bendamustina	L01AA09	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 16.267,68	\$ 17.069,88	\$ 18.208,72	\$ 25.909,65	\$ 27.022,83
Bortezomib	L01XG01	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 165.000,77	\$ 189.462,30	\$ 242.335,02	\$ 648.523,15	\$ 676.386,82
Carfilzomib	L01XG02	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 63.736,72	\$ 63.915,98	\$ 64.032,41	\$ 73.309,94	\$ 76.459,67
Ciclofosfamida	L01AA01	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 45,03	\$ 47,94	\$ 50,47	NA	\$ 40,55
Ciclofosfamida	L01AA01	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 34,22	\$ 35,32	\$ 36,10	NA	NA
Daratumumab	L01XC24	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 11.168,34	\$ 11.182,77	\$ 11.195,28	\$ 12.880,76	\$ 13.434,16
Dexametasona	H02AB02	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 19,24	\$ 22,99	\$ 45,12	NA	NA
Dexametasona	H02AB02	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.299,19	\$ 1.336,72	\$ 1.407,28	NA	NA
Doxorubicina	L01DB01	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 853,44	\$ 1.005,55	\$ 1.129,02	\$ 1.029,34	\$ 5.070,61
Doxorubicina liposomal	L01DB01	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 4.293,54	\$ 4.942,44	\$ 5.417,98	\$ 48.785,85	NA
Ixazomib	L01XG03	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.257.359,76	\$ 1.258.843,02	\$ 1.260.035,08	NA	\$ 1.337.865,47
Lenalidomida (5 mg)	L04AX04	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 50.033,63	\$ 58.199,39	\$ 87.216,53	\$ 152.535,49	\$ 63.176,50
Lenalidomida (10 mg)	L04AX04	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 30.898,27	\$ 36.699,72	\$ 52.573,79	\$ 74.249,84	\$ 63.176,50
Lenalidomida (15 mg)	L04AX04	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 22.196,12	\$ 27.189,90	\$ 40.779,03	\$ 51.617,59	\$ 63.176,50
Lenalidomida (25 mg)	L04AX04	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 12.894,83	\$ 16.943,21	\$ 26.267,12	\$ 36.162,22	\$ 63.176,50
Melfalán	L01AA03	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.439,00	\$ 2.751,54	\$ 2.963,93	NA	NA
Pomalidomida	L04AX06	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 340.264,74	\$ 363.828,00	\$ 417.568,52	NA	\$ 440.322,05
Prednisona	H02AB07	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8,29	\$ 9,00	\$ 12,25	NA	NA
Talidomida	L04AX02	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 115,13	\$ 127,70	\$ 146,42	NA	NA
Elotuzumab*	L01XC23	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 18.176,20	\$ 18.176,20	\$ 18.176,20	NA	NA

NA: no aplica, PA: principio activo, FF/VA: forma farmacéutica y vía de administración, UMC: unidad mínima de concentración, PR: precio regulado, VPUMNT: valor promedio de acuerdo con la unidad de medida de la nota técnica.

*: Circular 12/2021. Base de datos de la CNPMDM.

** : Precios reportados en la nota técnica de la Resolución 586 de 2021.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED

Tabla 4-58. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada fase de tratamiento

Grupo	Esquema	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior	Número de ciclos anual
Inducción candidatos a trasplante	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 50.192.382	\$ 64.273.221	\$ 95.397.445	8
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.554.051	\$ 61.750.867	\$ 91.910.313	8
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-oral)	\$ 9.127.923	\$ 12.596.295	\$ 18.512.617	4 a 6
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-iny)	\$ 7.544.562	\$ 10.761.281	\$ 16.391.191	4 a 6
	Bortezomib, dexametasona (Vd-oral)	\$ 7.459.169	\$ 10.413.217	\$ 15.486.463	4 a 6
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd-oral)	\$ 2.232.207	\$ 4.980.729	\$ 9.070.272	1 a 3
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd-iny)	\$ 1.617.833	\$ 3.719.552	\$ 7.108.760	1 a 3
Inducción no candidatos a trasplante (frágiles y no frágiles)	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 50.192.382	\$ 64.273.221	\$ 95.397.445	9
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.554.051	\$ 61.750.867	\$ 91.910.313	9
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-oral)	\$ 9.127.923	\$ 12.596.295	\$ 18.512.617	4 a 6
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-iny)	\$ 7.544.562	\$ 10.761.281	\$ 16.391.191	4 a 6
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-oral)	\$ 310.001.711	\$ 329.503.690	\$ 373.937.692	9
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-iny)	\$ 308.158.589	\$ 327.611.924	\$ 371.976.181	9
	Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)	\$ 277.206.111	\$ 280.030.646	\$ 285.435.735	9
	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	\$ 13.074.011	\$ 16.964.970	\$ 30.841.851	4 a 9
	Lenalidomida, dexametasona (Rd-oral)	\$ 27.910.623	\$ 45.545.285	\$ 126.138.645	4 a 9
	Bortezomib, dexametasona (Vd-oral)	\$ 7.459.169	\$ 8.416.123	\$ 10.474.419	4 a 6
	Bendamustina, prednisona (Bp)	\$ 11.727.145	\$ 12.305.952	\$ 13.131.567	4
	Melfalán, prednisona (MP)	\$ 766.873	\$ 864.053	\$ 938.522	6
Terapia de mantenimiento no candidatos a trasplante (no frágiles)	Bortezomib en monoterapia (V)	\$ 3.105.974	\$ 3.566.438	\$ 4.561.714	4
	Daratumumab en monoterapia (Dara)	\$ 156.128.090	\$ 156.329.795	\$ 156.504.662	12
Recaídas	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 51.023.862	\$ 64.273.221	\$ 94.496.785	8
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.566.366	\$ 61.750.867	\$ 91.881.436	8
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-oral)	\$ 401.076.431	\$ 420.696.070	\$ 465.232.078	9
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-iny)	\$ 399.233.309	\$ 418.804.305	\$ 463.270.567	9
	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd-oral)	\$ 242.234.813	\$ 247.795.666	\$ 259.529.512	12
	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd-iny)	\$ 239.777.317	\$ 245.273.312	\$ 256.914.164	12

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del mieloma múltiple

Grupo	Esquema	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior	Número de ciclos anual
	Carfilzomib, dexametasona (Kd-oral)	\$ 225.145.929	\$ 225.844.189	\$ 226.386.382	12
	Carfilzomib, dexametasona (Kd-iny)	\$ 222.688.433	\$ 223.321.836	\$ 223.771.034	12
	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd-oral)	\$ 219.947.292	\$ 230.597.994	\$ 255.117.878	5
	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd-iny)	\$ 219.128.360	\$ 229.755.765	\$ 254.233.530	5
	Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd-oral)	\$ 248.278.994	\$ 250.471.441	\$ 254.805.170	8
	Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd-iny)	\$ 246.640.664	\$ 248.789.872	\$ 253.061.605	8
	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd-oral)	\$ 264.791.674	\$ 290.582.080	\$ 349.629.912	12
	Pomalidomida, dexametasona (Pomd-oral)	\$ 345.481.300	\$ 369.305.120	\$ 423.611.046	12
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDx(lp)d-oral)	\$ 15.640.169	\$ 17.802.934	\$ 22.064.002	8
	Daratumumab en monoterapia (Dara)	\$ 286.234.832	\$ 286.604.624	\$ 286.925.213	12
	Carfilzomib en monoterapia (K)	\$ 310.096.994	\$ 310.969.143	\$ 311.535.582	12
	Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd-oral)	\$ 65.285.746	\$ 84.542.223	\$ 128.814.877	9
	Talidomida en monoterapia (T)	\$ 8.289.526	\$ 9.194.242	\$ 10.542.353	12
	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd-oral)	\$ 642.317.507	\$ 666.817.342	\$ 722.019.673	12
	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd-iny)	\$ 629.415.654	\$ 653.574.986	\$ 708.289.095	12
	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd-oral)	\$ 245.227.129	\$ 263.393.981	\$ 304.540.442	12
	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd-iny)	\$ 244.203.172	\$ 262.343.000	\$ 303.450.713	12

Nota: en los esquemas que se indica dexametasona y ciclofosfamida oral o inyectable, se costearon con las dos formas farmacéuticas.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED, los precios regulados y el valor de referencia de la nota técnica de la Resolución 586 de 2021.

6.1.3.2 Costos de los eventos en salud

En esta sección se presenta el costo total de eventos en salud considerados en los modelos, los cuales fueron seleccionados previamente en conjunto con los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador. La estimación del costo de los estados de salud y eventos adversos derivados del tratamiento de MM se realizó mediante la metodología de microcosteo a partir de la construcción de un caso tipo, en donde se expuso el manejo clínico frecuente que debe llevar a cabo un paciente. Se consideraron todos los aspectos relacionados en el manejo clínico de los eventos: consultas, hospitalización, procedimientos (exámenes y pruebas diagnósticas) y terapia farmacológica, así como las frecuencias de uso de los distintos recursos y la duración del manejo del evento en salud. Particularmente, se tuvieron en cuenta los eventos en salud relacionados con los estadios del modelo de decisiones y los eventos adversos que son clínicamente relevantes y económicamente significativos.

Para el caso de los estados en salud asociados al tratamiento de MM, se observa que, en general para todas las fases, se realiza un seguimiento a los pacientes mediante consultas periódicas con el especialista, exámenes de rutina y profilaxis con aciclovir (ver Tabla 4-59). Para los eventos de progresión o refractariedad, trasplante y muerte no se calculó el costo de tratamiento debido a que son estados absorbentes en el modelo.

Tabla 4-59. Costo total de los eventos en salud

Grupo	Evento en salud	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Inducción (CT y NCT)	Libre progresión	\$ 1.811.360	\$ 3.752.527	\$ 7.193.148
Recaídas	Libre progresión	\$ 2.291.565	\$ 4.401.210	\$ 8.114.629

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED, los precios regulados, el valor de referencia de la nota técnica y la base de datos de suficiencia.

En cuanto a los eventos adversos, se seleccionaron únicamente de grado 3 y 4 identificados a partir de la revisión de la literatura, consenso de los expertos clínicos y sugerencias del grupo desarrollador. Como se muestra en la Tabla 4-60 estos eventos son: anemia, infección cualquiera, neutropenia, neuropatía periférica, trombocitopenia, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, falla cardíaca y fibrilación auricular. Dado que la evidencia presentaba alguna información de manera agrupada, para el caso de infección cualquiera se calculó el costo promedio del tratamiento de neumonía, sepsis e infección pulmonar.

El costo de los eventos agudos se incorporó en el modelo de decisión una sola vez, es decir, durante un solo ciclo. Mientras que el costo del evento crónico (neuropatía periférica), se incorporó en todos los ciclos siguientes a partir del ciclo donde ocurre dicho evento. En el Anexo Q se presenta el detalle de los costos de los eventos en salud.

Tabla 4-60. Costo total de los eventos adversos en salud grado 3 y 4

Eventos adversos en salud	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Anemia (Agudo)	\$ 544.839	\$ 1.050.127	\$ 1.993.648
Infección cualquiera (Agudo)	\$ 5.863.282	\$ 10.333.052	\$ 19.201.752
Neutropenia (Agudo)	\$ 3.543.223	\$ 5.892.721	\$ 10.849.904
Neuropatía periférica (Crónico)	\$ 2.136.689	\$ 2.464.037	\$ 3.743.027
Trombocitopenia (Agudo)	\$ 247.400	\$ 440.946	\$ 683.089
Trombosis venosa profunda (Agudo)	\$ 1.278.996	\$ 2.344.043	\$ 4.626.297
Embolia pulmonar (Agudo)	\$ 5.902.950	\$ 7.931.887	\$ 13.079.622
Falla cardíaca (Agudo)	\$ 958.295	\$ 1.129.217	\$ 1.366.229
Fibrilación auricular (Agudo)	\$ 6.819.515	\$ 7.843.373	\$ 10.596.569

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED, los precios regulados, el valor de referencia de la nota técnica y la base de datos de suficiencia.

6.1.4 Probabilidades de transición

Los modelos de supervivencia particionada pueden ser transformados en modelos tipo Markov, donde las probabilidades de transición se obtienen del área bajo la curva de las funciones de supervivencia. Para ello, se buscó la curva de SG la curva de SLP, el HR y las medianas de supervivencia para cada una de las posibles comparaciones entre tratamientos; además de la probabilidad de paso a trasplante y presentación de eventos adversos. Para eso se utilizó la información de los metaanálisis consultados (66–70) y se buscó en cada uno de los estudios – que reportaran resultados para alguna de las moléculas objeto de este posicionamiento – incluidos en estos metaanálisis (71,72,81,82,73–80). Teniendo en cuenta que en estas fuentes no se encontró información sobre la probabilidad de paso a trasplante, se asumió la probabilidad de 28,3% a partir del estudio de Abello, et al. (83) para 890 pacientes con MM en Colombia.

Bajo el tipo de información disponible, se plantea el uso de las curvas de supervivencia Kaplan Meier (KM) presentadas en los estudios, para la estimación de las probabilidades de transición. El método empleado realiza un ajuste de modelos paramétricos a los datos individuales de los pacientes (IPD: *individual patient data*, por sus siglas en inglés) empleados para crear las curvas KM. Los modelos paramétricos, en comparación con los modelos semi-paramétricos y no paramétricos, son más convenientes dado que las ecuaciones que traducen los parámetros del modelo a probabilidades de transición se han reportado ampliamente en la literatura (84). Siguiendo la solución planteada por Guyot et al.(85) se realiza el siguiente procedimiento:

1. **Extracción de las coordenadas de las curvas KM publicadas:** este paso consiste en extraer los datos de supervivencia con sus respectivos tiempos. Para este fin, se utiliza el programa *WebPlotDigitizer*.
2. **Revisión de los datos en términos de exactitud:** en este paso se garantiza que los datos de supervivencia decrecen en el tiempo y están expresados en proporciones en vez de porcentajes.

3. **Reconstrucción de los datos IPD:** a partir del uso de los datos de supervivencia digitalizados y los números de pacientes a riesgo, que son el insumo, e implementando el algoritmo de Guyot *et al.*(85), que es la solución por métodos numéricos de las inversas de las ecuaciones KM, se reconstruyen los IPD.
4. **Ajuste de distribuciones paramétricas a los IPD:** con base en los valores del Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Criterio de Información Bayesiano (BIC), se elige la distribución que mejor se ajusta a los datos tiempo-evento. En caso de que se presente igualdad entre estos valores, se observa el Criterio de información de Hannan-Quinn (HQC), para la elección. Las distribuciones consideradas para testeo son log-normal, log-logística, exponencial, Weibull y Gamma.
5. **Cálculo de las probabilidades de transición:** las probabilidades de transición se calculan a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} PL_t &= SLP_t \\ PD_t &= SG_t - SLP_t \\ Muerte_t &= 1 - SG_t \end{aligned}$$

donde SG es la supervivencia global, SLP la supervivencia libre de progresión, PL sin progresión de la enfermedad y PD con progresión de la enfermedad.

Para aquellas alternativas en las cuales no se cuenta con información, la estimación de las curvas de supervivencia se realizó mediante el uso del HR reportado en el metaanálisis, tomando como base una curva presentada en alguno de los estudios primarios incluidos. Para esta aproximación, se asume que se cumple el supuesto de proporcionalidad de los HR.

Cabe aclarar que en algunas alternativas de la fase de recaídas no fue posible obtener la curva de SG , dada esta limitación se tomó la curva de SG del estudio de Abello *et al.* (83) para pacientes mayores de 65 años sin diferenciar por intervención. Esto se hizo con el objetivo de no excluir estas alternativas de la evaluación económica.

Por su parte, para las alternativas que no se obtuvo ninguna de las curvas, no se pudo reconstruir la curva a partir del HR o no reportaron HR para SLP y SG . En consecuencia, no fue posible obtener información que permitiera desarrollar el modelo de decisiones, por lo que no fueron incluidas en la evaluación económica.

Con base en la metodología planteada anteriormente, en la

se detallan los resultados obtenidos de la parametrización de las curvas.

Tabla 4-61. Distribuciones de probabilidad para las curvas

Fase de tratamiento	Curva	Distribución ajustada	Bondad de ajuste	Fuente
Inducción CT	SG VRd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,00127$ (0,00017 – 0,00858)	AIC: 17,44 BIC: 19,17	Kumar et al. (2012) (71)
	SLP VRd	Lognormal (μ, σ^2) $\mu = 3,209$ (2,609 – 3,809) $\sigma = 0,719$ (0,391 – 1,322)	AIC: 50,72 BIC: 54,19	Kumar et al. (2012) (71)
	OS VCd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,00687$ (0,00286 – 0,01651)	AIC: 61,81 BIC: 63,3	Kumar et al. (2012) (71)
	SLP VCd	Exponencial(λ) $\lambda = 0,0116$ (0,0048 – 0,0279)	AIC: 56,55 BIC: 58,05	Kumar et al. (2012) (71)
Inducción NCT	SG DARARd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,00646$ (0,00503 – 0,00831)	AIC: 739,08 BIC: 742,98	Facon et al. (2019) (72)
	SLP DARARd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0114$ (0,00938 – 0,01393)	AIC: 1074,41 BIC: 1078,32	Facon et al, (2019) (72)
	SG Rd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,00837$ (0,00666 – 0,01048)	AIC: 880,96 BIC: 884,87	Facon et al. (2019) (72)
	SLP Rd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0204$ (0,0173 – 0,0240)	AIC: 1411,37 BIC: 1415,28	Facon et al. (2019) (72)
	SG DARAVMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,00712$ (0,00577 – 0,00878)	AIC: 1036,35 BIC: 1040,21	Mateos et al. (2020) (73)
	SLP DARAVMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0179$ (0,0155– 0,0208)	AIC: 1768,77 BIC: 1772,63	Mateos et al. (2020) (73)
	SG VMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,01124$ (0,00945 – 0,01338)	AIC: 1395,82 BIC: 1399,69	Mateos et al. (2020) (73)
	SLP VMP	Weibull (α, λ) $\alpha = 1,283$ (1,159 – 1,421) $\lambda = 25,412$ (23,131 – 27,918)	AIC: 2219,44 BIC: 2227,19	Mateos et al. (2020) (73)
	SG MP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0161$ (0,0131 – 0,0199)	AIC: 894,13 BIC: 897,96	San Miguel et al. (2013) (74)
	SLP MP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0280$ (0,02402 – 0,03265)	AIC: 1493,55 BIC: 1497,05	San Miguel et al. (2013) (74)
	SG VMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0122$ (0,01052 – 0,01416)	AIC: 1883,32 BIC: 1887,16	San Miguel et al. (2013) (74)
	SLP VMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0249$ (0,0208 – 0,0298)	AIC: 1146,58 BIC: 1149,95	San Miguel et al. (2013) (74)
	SG Rd	Weibull (α, λ) $\alpha = 1,309$ (1,109 – 1,546) $\lambda = 76,479$ (65,531 – 89,119)	AIC: 1273,43 BIC: 1280,30	Durie et al. (2017) (77)
	SLP Rd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,02117$ (0,01813 – 0,02472)	AIC: 1555,66 BIC: 1559,10	Durie et al. (2017) (77)
	SG VRd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0084$ (0,0069 – 0,0102)	AIC: 1122,32 BIC: 1125,81	Durie et al. (2017) (77)
	SLP VRd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,01482$ (0,01251 – 0,01757)	AIC: 1388,30 BIC: 1391,79	Durie et al. (2017) (77)
	SG Vd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,01461$ (0,01156 – 0,01847)	AIC: 733,63 BIC: 736,75	Niesvizky et al. (2015) (86)
	SLP Vd	Lognormal (μ, σ^2) $\mu = 2,7065$ (2,5360 – 2,8771) $\sigma = 1,4505$ (1,3287 – 1,5835)	AIC: 794,34 BIC: 800,59	Niesvizky et al. (2015) (86)
	SG VMP	Exponencial (λ) $\lambda = 0,01177$ (0,00901 – 0,01536)	AIC: 589,80 BIC: 592,92	Niesvizky et al. (2015) (86)
	SLP VMP	Weibull (α, λ) $\alpha = 1,284$ (1,096 – 1,504) $\lambda = 22,960$ (19,531 – 26,991)	AIC: 748,23 BIC: 754,47	Niesvizky et al. (2015) (86)
Recaídas	SG RMM	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 4,1836$ (4,0168 – 4,3504) $\sigma = 1,6020$ (1,4651 – 1,7518)	AIC: 3050,84 BIC: 3059,2369	Abello et al. (2021) (83)
	SG DARAVd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,0157$ (0,01098 – 0,02245)	AIC: 311,26 BIC: 314,78	Palumbo et al. (2016) (78)
	SLP DARAVd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,04067$ (0,03207 – 0,05159)	AIC: 573,51 BIC: 577,02	Palumbo et al. (2016) (78)
	SG KRd	Weibull (α, λ) $\alpha = 1,303$ (1,118 – 1,518) $\lambda = 59,723$ (50,726 – 70,315)	AIC: 1509,33 BIC: 1517,30	Stewart et al. (2015) (79)
	SLP KRd	Weibull (α, λ) $\alpha = 1,1923$ (1,0581 – 1,3435) $\lambda = 36,3759$ (32,2554 – 41,0228)	AIC: 1954,24 BIC: 1962,20	Stewart et al. (2015) (79)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Fase de tratamiento	Curva	Distribución ajustada	Bondad de ajuste	Fuente
	SG EloRd	Lognormal (μ, σ^2) $\mu = 4,1836 (4,0168 - 4,3504)$ $\sigma = 1,6020 (1,4651 - 1,7518)$	AIC: 3050,84 BIC: 3059,2369	Lonial et al. (2015) (80)
	SLP EloRd	Loglogística (α, β) $\alpha = 19,6586 (17,0989 - 22,6015)$ $\beta = 1,4992 (1,3234 - 1,6983)$	AIC: 1542,72 BIC: 1550,26	Lonial et al. (2015) (80)
	SLP DARARd	Exponencial (λ) $\lambda = 0,01024 (0,00645 - 0,01626)$	AIC: 202,9166 BIC: 205,8438	Usmani et al. (2016) (81)
	SLP IXARd	Lognormal (μ, σ^2) $\mu = 3,0356 (2,8337 - 3,2375)$ $\sigma = 1,2907 (1,1256 - 1,4799)$	AIC: 1110,82 BIC: 1118,59	Moreau et al. (2017) (82)
	SLP DaraPomd	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,578 (2,315 - 2,840)$ $\sigma = 1,418 (1,204 - 1,671)$	AIC: 673.8945 BIC: 679.9291	Dimopoulos et al. (2021) (87)
	SLP Pomd	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,005 (1,7888 - 2,2213)$ $\sigma = 1,2543 (1,0595 - 1,4441)$	AIC: 726.7224 BIC: 732.7833	Dimopoulos et al. (2021) (87)

SLP: supervivencia libre de progresión, por sus siglas en inglés *progression free survival*. SG: supervivencia global, por sus siglas en inglés *overall survival*.

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

En el Anexo R, se presenta la superposición de las curvas disponibles para el comparador por fase de tratamiento y grupo de población. La elección de las curvas del comparador se basa en los criterios de extensión temporal de la curva y representatividad de las otras curvas. Adicionalmente, en el Anexo S se detallan las probabilidades de eventos adversos y los HR por fase de tratamiento y grupo de población.

6.1.5 Desenlaces y valoración

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1), se propone como desenlace principal los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), que corresponde al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada. Se espera que la calidad y expectativa de vida de los pacientes con MM se vea comprometida por la gran carga de síntomas, derivados tanto de la enfermedad como del tratamiento (56,88). En ese sentido, la calidad de vida de los pacientes con MM se ve comprometida dependiendo de la condición del paciente, la edad y la línea fase de tratamiento en que se encuentre, es decir, la respuesta al tratamiento y por ende la calidad de vida es menor en pacientes mayores de 65 años, NCT en condición de fragilidad o con mayor progresión de la enfermedad en comparación con pacientes en condiciones normales (89).

Adicionalmente, se considera el efecto que tienen los eventos adversos derivados del tratamiento de MM en la calidad de vida de los pacientes, dado que existe la probabilidad de ocurrencia de estos eventos aun cuando los pacientes se encuentran en primera línea de tratamiento, y que revelan un detrimento de la condición de salud que puede poner en riesgo la vida del paciente (9,90).

Las ponderaciones de utilidad para valorar los diferentes estados de salud considerados en los modelos de decisiones se buscaron en dos fuentes: en la

información consignada en los estudios de evaluaciones económicas seleccionados en la revisión de literatura y en el Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEA Registry), donde se realizó una búsqueda con el término “*multiple myeloma*” para el cual se obtuvieron 112 datos de ponderaciones de utilidad.

Posteriormente, se hizo una revisión detallada de los datos reportados en ambas fuentes para determinar valores idénticos y las fuentes primarias mediante una estrategia de bola de nieve, se identificaron ocho fuentes primarias y una RSL. De estos, se seleccionaron las ponderaciones de utilidad del estudio Hatswell *et al.*(91) que es una revisión sistemática de las utilidades del estado de salud en MM. Este estudio incluyó 13 artículos que midieron la calidad de vida de pacientes con MM en diferentes líneas de tratamiento, entre los cuales se encontraban las ocho fuentes primarias identificadas a partir de la estrategia de bola de nieve. Hatswell *et al.* realizó un modelo Bootstrap no paramétrico frecuentista y una Metarregresión bayesiana para sintetizar las ponderaciones de utilidad y sugieren tomar los resultados del modelo bayesiano que incluye solo los estudios que utilizaron el instrumento EQ-5D para medir la calidad de vida como insumo para la evaluación económica.

Para incluir las ponderaciones de utilidad relacionadas con los eventos adversos se seleccionó el estudio Weisel *et al.* (92) derivado del ECA MM-03 que también fue utilizado por NICE en la guía *Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib* (23). Esta ponderación de utilidad con signo negativo - que indica que el paciente está en una peor situación cuando padece un evento adverso - incluye diferentes eventos adversos como: neutropenia, neuropatía periférica, anemia, diarrea, trombocitopenia, trombosis venosa profunda, fatiga, hipertensión, infecciones, entre otras.

Por otra parte, cabe aclarar que no se encontró información de las ponderaciones de utilidad asociadas a todas las intervenciones a evaluar o por tipo de pacientes (CT o NCT), por lo que se incluyeron solo ponderaciones de utilidad diferenciadas por la línea de tratamiento. En la Tabla 4-62 se presentan las ponderaciones de utilidad usadas en los modelos de decisiones.

De esta forma, la ponderación de utilidad de primera línea se usó para el estado de libre progresión en la terapia de inducción para CT y NCT, la de segunda línea para el estado de libre progresión en recaídas y la utilidad de eventos adversos se descontó a la ponderación de utilidad de libre progresión²⁵.

²⁵ La utilidad por eventos adversos se incluyó de la siguiente manera según el tipo de evento:

*U*libre progresión con evento crónico = (*U*libreprogresion) + (*U*evento adverso)

*U*libre progresion con evento agudo

= (*U*libreprogresión) – (probabilidad evento agudo * *U*evento adverso)

*U*libre progresión con evento crónico y evento agudo

= (*U*libre progresión) – (*U*evento adverso) – (probabilidad evento agudo

* *U*evento adverso)

Tabla 4-62. Ponderaciones de utilidad

Estado de salud	Valor	Desviación estándar o Intervalo de Confianza	Instrumento	Fuente	Observaciones
Primera línea	0,620	(0,456 - 0,786)	EQ-5D	Hatswell et al. (2019) (91)	Estimación bayesiana a partir de 13 estudios primarios que midieron calidad de vida.
Segunda línea	0,590	(0,568 - 0,612)			
Eventos adversos	-0,076	(0,07 - 0,08)		Song et al. (2015) (92)	Desutilidad por eventos adversos

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

6.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. En una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (UCE). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (93).

De acuerdo con los lineamientos del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1), se usará la estimación del umbral de costo-efectividad. Para Colombia, Espinosa, et al. (94) estimaron el UCE por AVAC y AVG mediante un modelo de efectos fijos bidireccional con variables instrumentales, usando datos administrativos sobre gastos en salud y resultados a nivel de las aseguradoras, región geográfica, grupo de diagnóstico y año. De esta forma, una intervención es considerada “costo-efectiva” (CE) en caso de que la RICE se inferior al 86% del PIB per cápita para los AVAC que corresponde a un valor de \$ 17.122.725,56. Para el año 2021 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 (95). Para los análisis de sensibilidad se usó como límite inferior 1 PIB per cápita (\$ 19.910.146) y como límite superior 3 PIB per cápita (\$ 59.730.438).

Por su parte, el marco del beneficio monetario neto (BMN) permite reordenar la regla de decisión de costo-efectividad utilizando el valor umbral, cuando se tiene más de dos alternativas de evaluación, de la siguiente manera: $BMN = \lambda \times total\ de\ AVAC - costos\ totales$. La regla de decisión se convierte entonces en la maximización el BMN: la estrategia con el mayor BMN medio es la opción más costo-efectiva.

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. En el primer caso, se realizaron gráficos de

tornado a partir de los valores extremos reportados en las secciones de anteriores. Y en el segundo caso, se hizo un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1.000 pacientes y los resultados se presentan en términos del gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad. Como se mencionó anteriormente, para el análisis probabilístico se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad, y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

6.2 Resultados

Dadas las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para algunas alternativas de evaluación, es importante resaltar que en esta sección se presentan los resultados de aquellas alternativas para las cuales la evidencia disponible permitió nutrir el modelo de decisión.

6.2.1 Caso base

Terapia de inducción CT

Para la terapia de inducción en CT en donde se compara VCd con VRd se tiene que, la alternativa VCd tiene un menor costo y reporta mayores AVAC en comparación con VRd como se muestra en la Tabla 4-63. En ese sentido, la alternativa VCd es dominante y es considerada la alternativa CE.

Tabla 4-63. Resultados caso base VRd comparado con VCd

Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)	\$ 28.787.949	0,9910					Sí
Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	\$ 71.649.174	0,9482	\$ 42.861.225	-0,0427988	Dominada	VCd	No

Fuente: elaboración propia

Terapia de inducción NCT

En la primera comparación, se tiene que la alternativa DaraVMP tiene un mayor costo y reporta mayores AVAC que su comparador VMP, pero la RICE es superior al UCE por lo que VMP es la alternativa CE. En la segunda comparación, MP resulta ser la alternativa CE, puesto que, si bien VMP tiene mayor efectividad y mayor costo, la RICE está por encima del UCE. Por su parte, los resultados de la tercera comparación evidencian que, aún con una mayor efectividad, la alternativa VMP no es CE puesto que la RICE se ubica por encima del UCE, por lo tanto, Vd es CE. Los resultados de la cuarta comparación no difieren mucho de las otras comparaciones, en la medida que, la alternativa más efectiva no es CE ya que el cálculo de la RICE

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

es superior al UCE, en este caso es igual a \$154.035.778 por lo que Vd es CE cuando se compara con VRd. En la quinta comparación, los resultados indican que la alternativa Rd es CE aun cuando reporta una menor efectividad y un menor costo. Finalmente, la sexta comparación muestra que la alternativa VRd reporta mayores costos y mayor efectividad que Rd, sin embargo, la RICE se encuentra por encima del UCE, por lo que Rd es CE.

Los resultados de las seis comparaciones para la terapia de inducción en NCT se presentan en la Tabla 4-64.

Tabla 4-64. Resultados caso base para las comparaciones de la terapia de inducción NCT

Comp.	Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
1	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	\$ 43.594.514	1,1941					Si
	Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)	\$ 276.063.345	1,5022	\$ 232.468.830,55	0,30803	\$ 754.695.421	VMP	No
2	Melfalán, prednisona (MP)	\$ 30.395.439	1,3017					Si
	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	\$ 54.865.490	1,3190	\$ 24.470.051	0,01736	\$ 1.409.808.769	MP	No
3	Bortezomib, dexametasona (Vd)	\$ 28.905.272	1,1051					Si
	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	\$ 39.431.929	1,1421	\$ 10.526.657	0,03700	\$ 284.504.236	Vd	No
4	Bortezomib, dexametasona (Vd)	\$ 36.061.006	1,2618					Si
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	\$ 93.342.753	1,6337	\$ 57.281.746,90	0,37187	\$ 154.035.778	Vd	No
5	Lenalidomida, dexametasona (Rd)	\$ 82.337.948	1,3667					Sí
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)	\$ 293.454.634	1,5678	\$ 211.116.686	0,20111	\$ 1.049.736.399	Rd	No
6	Lenalidomida, dexametasona (Rd)	\$ 86.820.073	1,4803					Sí
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	\$ 100.745.692	1,7050	\$ 13.925.618,15	0,22468	\$ 61.980.337	Rd	No

Comp: Comparación; CE: costo efectiva

Fuente: elaboración propia

Recaídas

En la terapia de recaídas, los resultados de la comparación de DaraVd con Kd que se presentan en la

muestran que la alternativa DaraVd es más costosa y más efectiva (mayores AVAC) que Kd. Sin embargo, dado que la diferencia en efectividad entre ambas alternativas es pequeña se observa que se obtiene una RICE muy elevada, la cual

supera el UCE. Por lo tanto, Kd es la alternativa CE para la terapia de recaídas en esta comparación.

Tabla 4-65. Resultados caso base DaraVd comparado con Kd

Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
Carfilzomib, dexametasona (Kd)	\$ 201.788.267	0,5186					Sí
Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)	\$ 218.480.537	0,5425	\$ 16.692.269	0,02389	\$ 698.701.954	Kd	No

Fuente: elaboración propia

Por su parte, en la Tabla 4-66 se observa que la alternativa DaraPomd reporta mayor efectividad y mayores costos que Pomd, sin embargo, la RICE es superior al UCE por lo que se puede afirmar que Pomd es la alternativa CE para esta comparación.

Tabla 4-66. Resultados caso base DaraPomd comparado con Pomd

Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
Pomalidomida, dexametasona (Pomd)	\$ 313.618.164	0,4951					Sí
Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)	\$ 588.934.508	0,5281	\$ 275.316.344	0,0329	\$ 8.355.427.347	Pomd	No

Fuente: elaboración propia

Por otro lado, cuando se compara DaraRd con KRd, EloRd, IxaRd y Pomd, los resultados de caso base se presentan en la

. Los resultados sugieren que EloRd es la alternativa CE y dominante puesto que tiene igual efectividad y menores costos que KRd. IxaRd y Pomd son alternativas dominadas con respecto a sus comparadores de referencia. Mientras que, DaraRd comparado con KRd muestra mayor efectividad y mayor costo, pero la RICE supera el UCE por lo que KRd resulta ser la alternativa CE cuando se compara con DaraRd.

El análisis en el marco del BMN calculado con base en el UCE, muestra que EloRd es CE pues tiene un mayor BMN que equivale a \$7.595.780. De esta forma, la posición de las alternativas es, en ese orden: EloRd, KRd, DaraRd, IxaRd y Pomd. Cabe mencionar que se estimaron otros tres modelos de decisión a los cuales se les incorporó curvas SLP y HR, estos datos adicionales, reportados en el metaanálisis de Dimopolous, *et al.* (2018) (96), estaban disponibles para las alternativas KRd, EloRd, IxaRd y Pomd. Los resultados son consistentes con los presentados en la

, la relación de costo-efectividad y la ordenación por BMN es igual, de esta forma en esos modelos la alternativa CE también es EloRd.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Adicional a esto, se modificó uno de los supuestos donde se asume que EloRd y DaraRd son tratamientos finitos, es decir, en este nuevo modelo se asume que se administran durante todo el horizonte temporal. Los resultados muestran que en ese caso la alternativa CE sería KRd y EloRd pasa a último lugar en términos del BMN, las posiciones, en ese orden son: KRd, IxaRd, Pomd, DaraRd y EloRd.

Tabla 4-67. Resultados caso base DaraRd comparado con KRd, EloRd, IxaRd y Pomd

Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?	BMN	P*
Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)	\$ 232.020.274	0,5662					Sí	-\$ 222.324.914	P. 1
Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)	\$ 239.616.053	0,5662	\$ 7.595.780	0,0000	Dominado	EloRd	No	-\$ 229.920.694	P. 2
Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)	\$ 275.816.360	0,5749	\$ 36.200.306	0,0087	\$ 4.163.682.684	KRd	No	-\$ 265.972.130	P. 3
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)	\$ 282.224.480	0,5645	\$ 6.408.120	-0,0104	Dominado	DaraRd	No	-\$ 272.559.028	P. 4
Pomalidomida, dexametasona (Pomd)	\$ 345.300.000	0,5452	\$ 63.075.521	-0,0193	Dominado	IxaRd	No	-\$ 335.965.500	P. 5

*P: Posición en el marco del BMN. La alternativa que obtiene el mayor valor ocupa la primera posición.

Fuente: elaboración propia

Finalmente, de acuerdo con los resultados anteriores y con el propósito de presentar toda la información de los resultados del caso base de manera sintetizada, en la Tabla 4-68 se presenta el resumen de los resultados del análisis económico. Allí, se muestra cuál es la alternativa CE dentro de cada una de las comparaciones por fase de tratamiento.

Tabla 4-68. Resumen resultados caso base por comparación y grupo

Fase de tratamiento	Comparación	Alternativas de evaluación	¿Es CE?
Inducción CT	1	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd)	Sí
		Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	No
Inducción NCT	1	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	Si
		Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)	No
	2	Melfalán, prednisona (MP)	Si
		Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	No
	3	Bortezomib, dexametasona (Vd)	Si
		Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	No

Fase de tratamiento	Comparación	Alternativas de evaluación	¿Es CE?
	4	Bortezomib, dexametasona (Vd)	Sí
		Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	No
	5	Lenalidomida, dexametasona (Rd)	Sí
		Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)	No
	6	Lenalidomida, dexametasona (Rd)	Sí
		Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)	No
Recaídas	1	Carfilzomib, dexametasona (Kd)	Sí
		Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd)	No
	2	Pomalidomida, dexametasona (Pomd)	Sí
		Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd)	No
	3*	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd)	P. 1
		Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)	P. 2
		Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd)	P. 3
		Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd)	P. 4
		Pomalidomida, dexametasona (Pomd)	P. 5

*Para la comparación 3 de la fase de recaídas se detalla la posición de cada alternativa según el BMN.

Fuente: elaboración propia

6.2.2 Análisis de sensibilidad

En esta sección se presentan los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (diagrama de dispersión y curva de aceptabilidad) y se comentan los resultados del análisis determinístico, cuyos diagramas de tornado se presentan en el Anexo S.

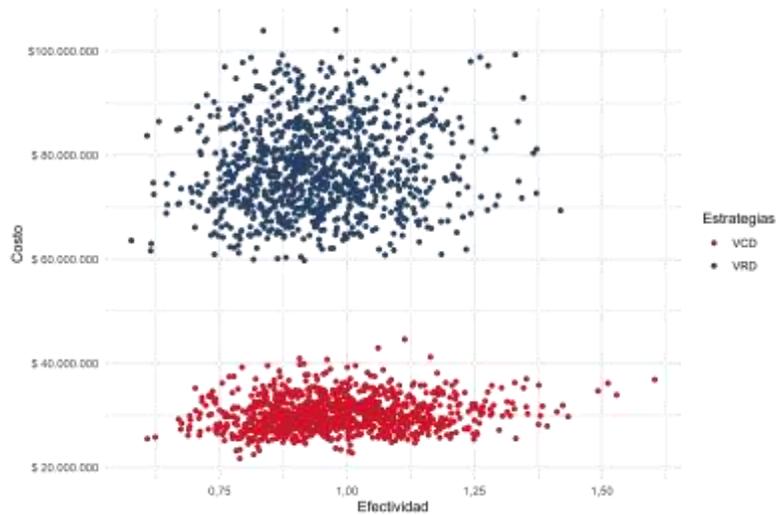
Terapia de inducción CT

En el diagrama de dispersión de la

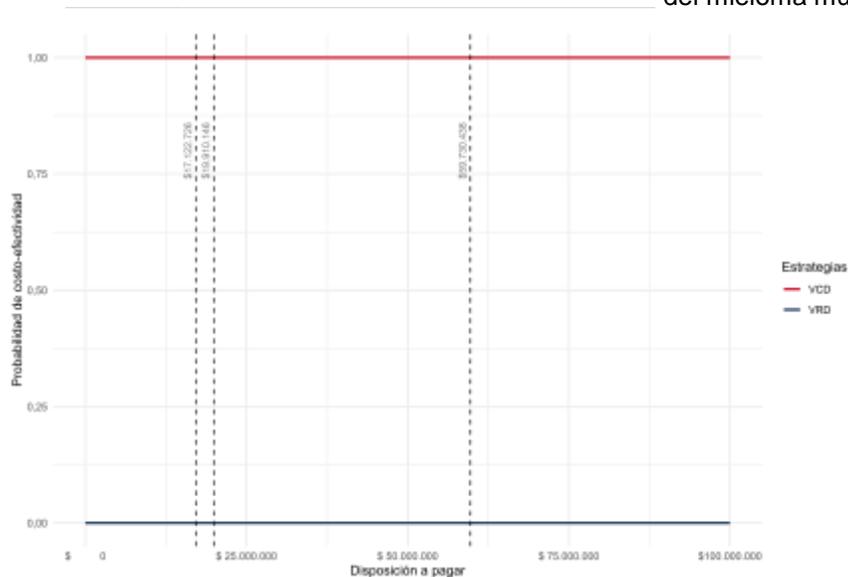
se puede evidenciar la diferencia en costos entre ambas alternativas, lo que no ocurre con la diferencia en términos de efectividad. Por su parte, la curva de aceptabilidad muestra VCd se mantiene con una probabilidad igual al 100% de ser CE aun cuando la disposición a pagar es superior a los 3 PIBpc.

Figura 4-9. Análisis de sensibilidad probabilístico VRd comparado con VCd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al análisis de sensibilidad determinístico, el gráfico de tornado, en el Anexo T, permite concluir que los resultados de este análisis son consistentes con el caso base, en la medida que las variables que aportan incertidumbre al modelo no modifican el resultado de CE.

Terapia de inducción NCT

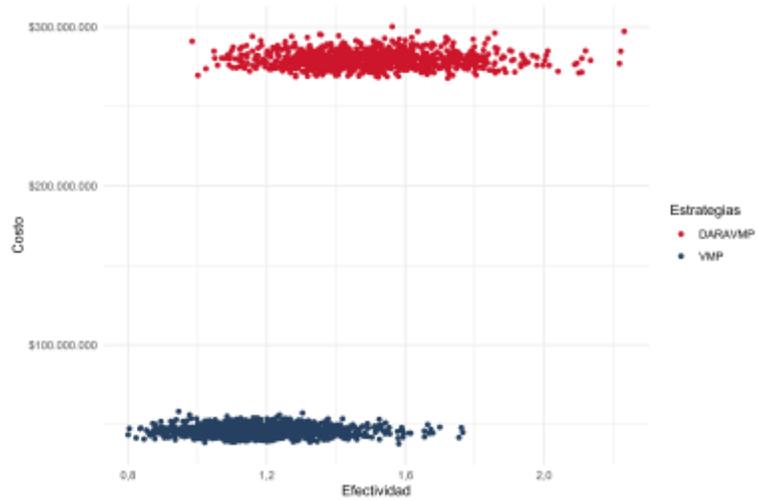
Los resultados del análisis de sensibilidad de la comparación DaraVMP con VMP se presentan en la Figura 4-10, el diagrama de dispersión muestra que la alternativa DaraVMP tiene un leve desplazamiento a la derecha con mayores costos, lo que indica mayor efectividad y costos en comparación con VMP. En cuanto a la curva de aceptabilidad se observa que VMP continúa siendo la alternativa CE con una probabilidad del 100%, aun cuando la disposición a pagar es superior a 3 PIBpc.

Por otro lado, el diagrama de tornado (ver Anexo T) muestra que los cambios en la RICE producidos por variaciones en variables como las ponderaciones de utilidad, la SLP y la tasa de descuento no modifican el resultado de CE, ya que dicha variación se da en un intervalo entre los 600 y 1.000 millones lo cual sigue estando por encima del UCE.

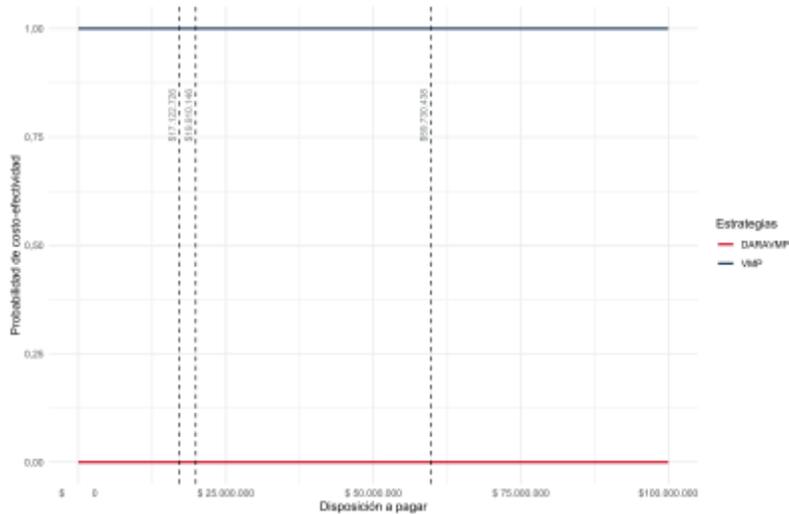
Figura 4-10. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraVMP comparado con VMP

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



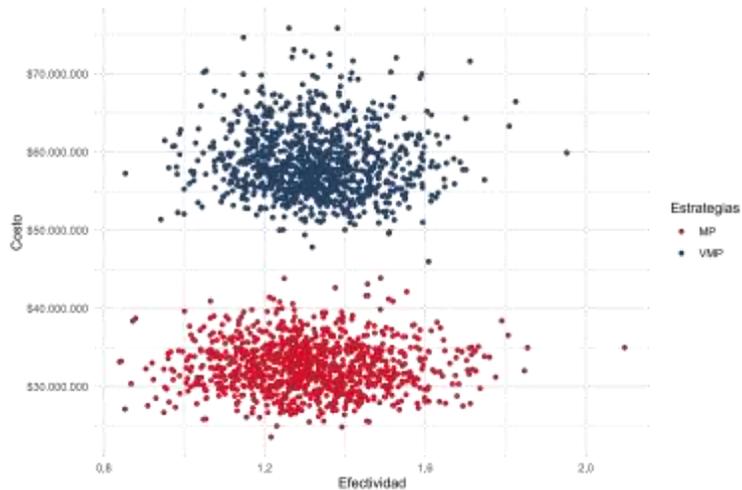
Fuente: elaboración propia.

En la Figura 4-11 se observan los resultados de sensibilidad de la comparación VMP con MP. En el gráfico de dispersión se evidencia una diferencia en costos entre ambas alternativas y una no disparidad en términos de efectividad. En la curva de aceptabilidad se observa que el resultado es consistente, en la medida que ante un UCE superior a 3 PIBpc, MP continúa siendo CE con una probabilidad del 100%.

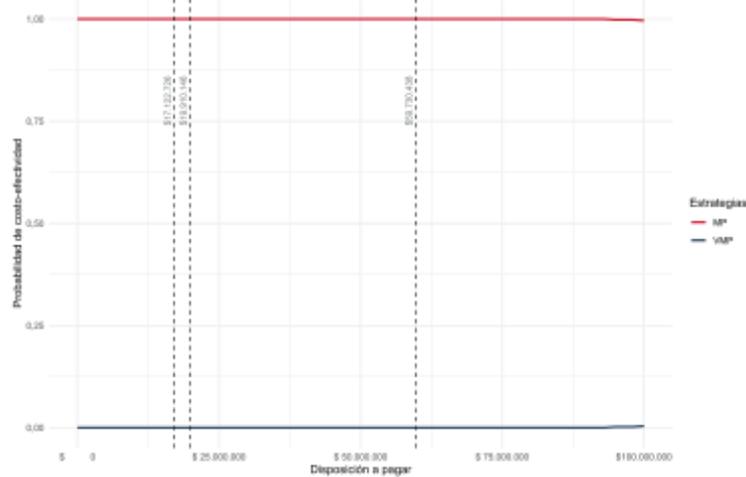
Por su parte, en el Anexo T el gráfico de tornado muestra que la probabilidad de tener neuropatía periférica y estar en libre progresión con VMP tiene un alto impacto sobre la RICE, sin embargo, no modifica la decisión puesto que ante un valor extremo de esa variable la RICE se vuelve negativa y MP sería dominante con un menor costo y mayor efectividad. De manera similar, otras variables como SLP de ambas alternativas y la probabilidad de evento crónico en MP modifican la RICE a valores negativos sin cambiar el resultado de CE.

Figura 4-11. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con MP

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



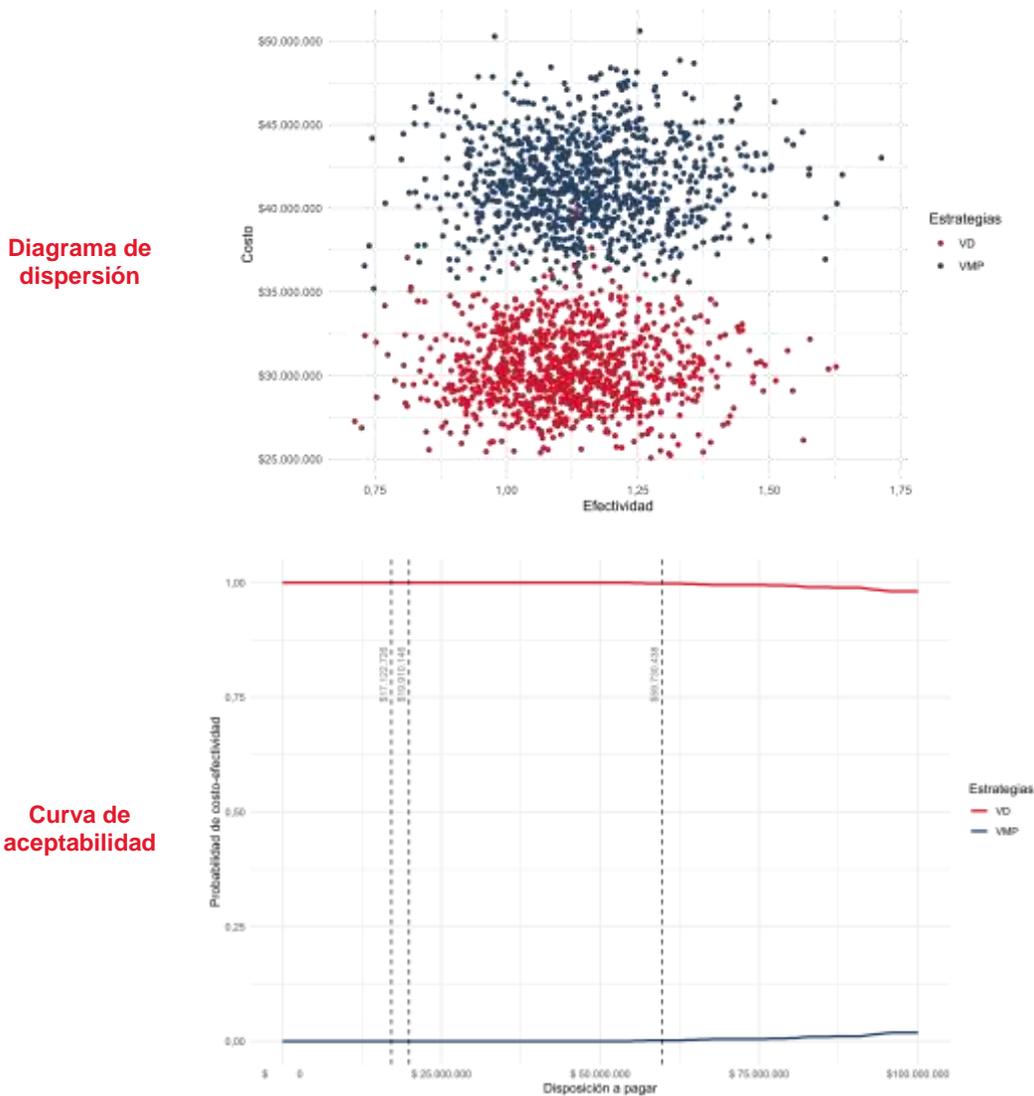
Fuente: elaboración propia.

De manera similar, en la comparación de VMP con Vd los resultados del análisis de sensibilidad muestran consistencia con el caso base como se muestra en la

. En el diagrama de dispersión, las diferentes simulaciones muestran una diferencia en costos entre las alternativas y en el caso de la efectividad se observa una distribución similar de los puntos de las simulaciones. En la curva de aceptabilidad, se observa que Vd es la alternativa CE con una probabilidad igual al 100%.

En cuanto al análisis determinístico, el gráfico de tornado indica que las variables que mayor incertidumbre aportan al modelo como la probabilidad de padecer neuropatía periférica en ambas alternativas, la SLP de Vd y la ponderación de utilidad de libre progresión, no modifican el resultado de CE, en la medida que valores extremos de esta variable dan como resultado una RICE negativa donde Vd reporta menor costo y mayor efectividad por lo que será la alternativa dominante y continúa siendo CE (ver Anexo T).

Figura 4-12. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con Vd



Fuente: elaboración propia.

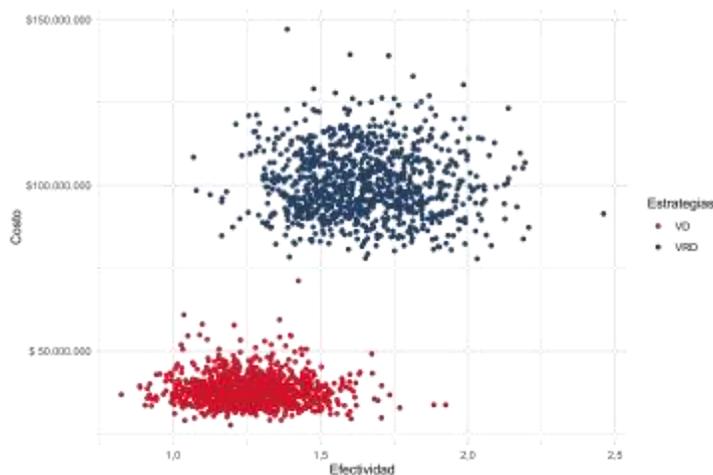
Los resultados del análisis de sensibilidad de VRd comparado con Vd presentados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, muestran en el gráfico de dispersión que VRd tiene simulaciones con mayores costos y algunas simulaciones con mayor efectividad. La curva de aceptabilidad, por su parte, indica que Vd continúa siendo CE con una probabilidad del 100% ante valores superiores a 3 PIBpc.

En el Anexo T, el gráfico de tornado permite concluir que los resultados de este análisis son consistentes con el caso base, en la medida que las variables que impactan en mayor medida la RICE, como el costo de VRd, la SLP para ambas alternativas, la probabilidad de tener neuropatía periférica, la tasa de descuento y la ponderación de utilidad de estar en libre progresión con evento adverso, no

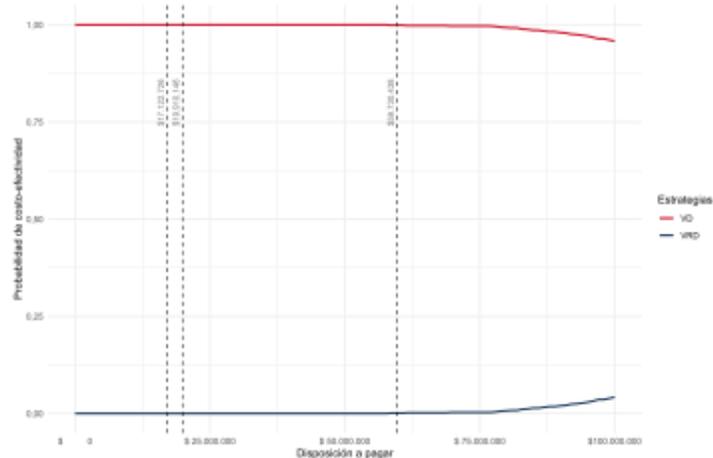
modifican el resultado de CE dado que la RICE se mueve en intervalo entre los 120 y 210 millones, valor que sigue estando por encima del UCE.

Figura 4-13. Análisis de sensibilidad probabilístico VMP comparado con Vd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

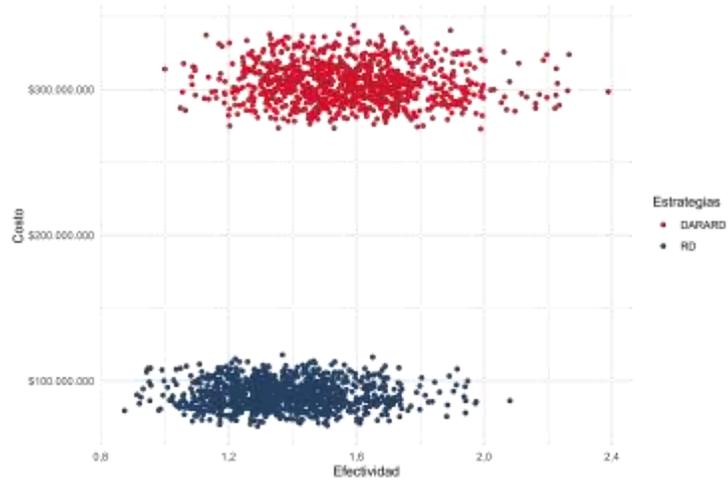
En la comparación DaraRd con Rd, el gráfico de dispersión presentado en la , permite evidenciar que DaraRd tiene mayores costos y algunas simulaciones con mayor efectividad. Por otro lado, la curva de aceptabilidad permite concluir que la alternativa Rd es CE con una probabilidad del 100% incluso ante un UCE 3 PIBpc.

En ese sentido, el gráfico de tornado muestra consistencia con el caso base, en la medida que las variables que mayor impacto generan en la RICE, como la SLP, la ponderación de utilidad de libre progresión, la tasa de descuento y los costos de las alternativas, modifican el valor de la RICE en un intervalo entre los 800 y 1.400 millones, valor que se encuentra por encima del UCE (ver Anexo T).

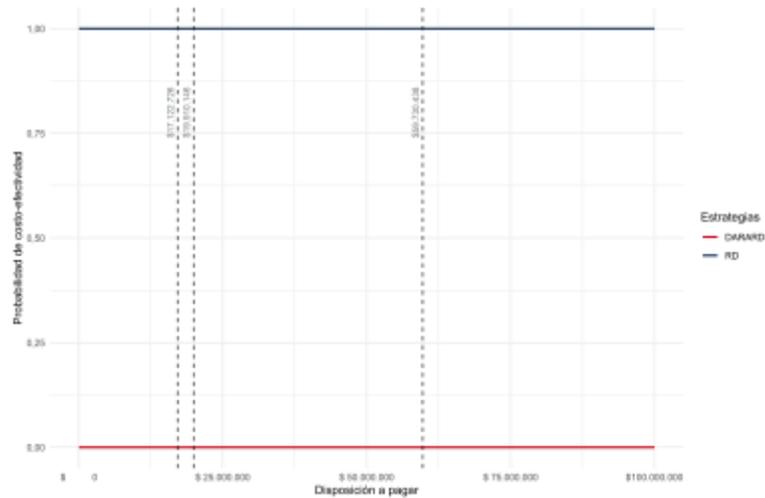
Figura 4-14. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraRd comparado con Rd

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



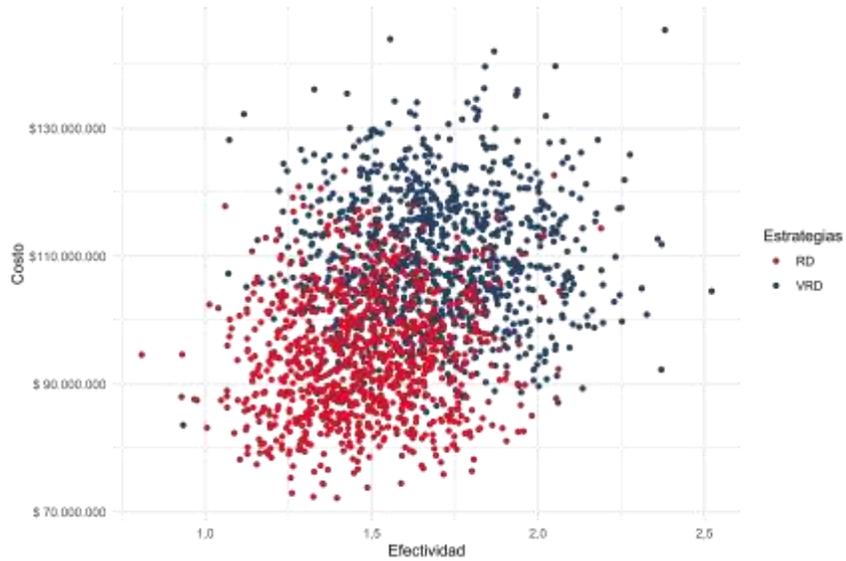
Fuente: elaboración propia.

Al igual que en las anteriores comparaciones, los análisis de sensibilidad presentados en la Figura 4-15 muestran que el resultado es consistente con el caso base. En el gráfico de dispersión las nubes de puntos se traslapan en términos de costos, no obstante, con relación a la efectividad se observa que VRd es más efectiva dado que la nube de puntos está desplazada ligeramente hacia la derecha. Y en la curva de aceptabilidad se observa que a medida que aumenta la disposición a pagar o el UCE, la probabilidad de que la alternativa VRd sea costo efectiva aumenta, incluso ante un UCE superior a 3 PIBpc la probabilidad de CE toma valores cercanos al 75%.

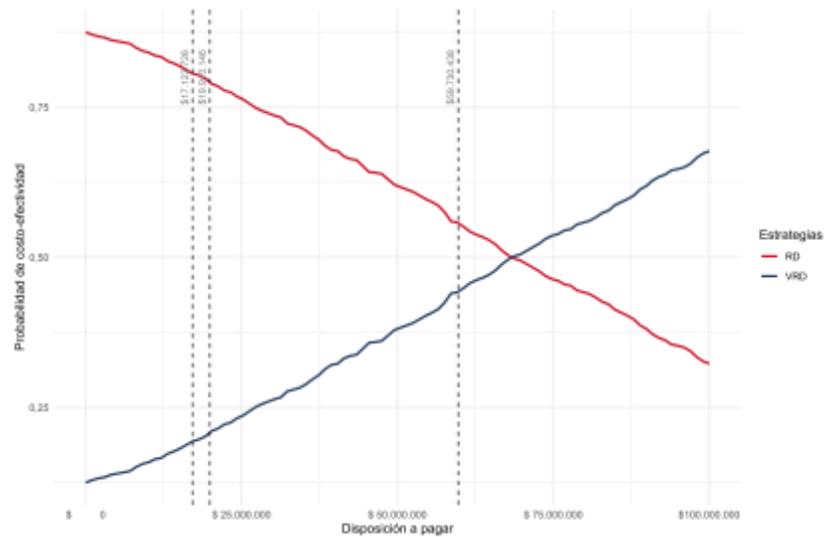
En cuanto al análisis determinístico, en el Anexo T, el diagrama de tornado muestra que las variables que tienen mayor impacto en el valor de la RICE son el costo de las alternativas, sin embargo, estos valores no modifican el resultado de CE.

Figura 4-15. Análisis de sensibilidad probabilístico VRd comparado con Rd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Recaídas

Los resultados del análisis de sensibilidad presentados en la Figura 4-16 para la comparación DaraVd con Kd en recaídas muestran consistencia con el caso base. En el diagrama de dispersión, las diferentes simulaciones evidencian una diferencia en costos y en efectividad donde la alternativa más costosa y efectiva es DaraVd. Por su parte, la curva de aceptabilidad indica que ante valores más altos del UCE, incluso por encima de 3 PIBpc, la alternativa CE es Kd con una probabilidad del 100%.

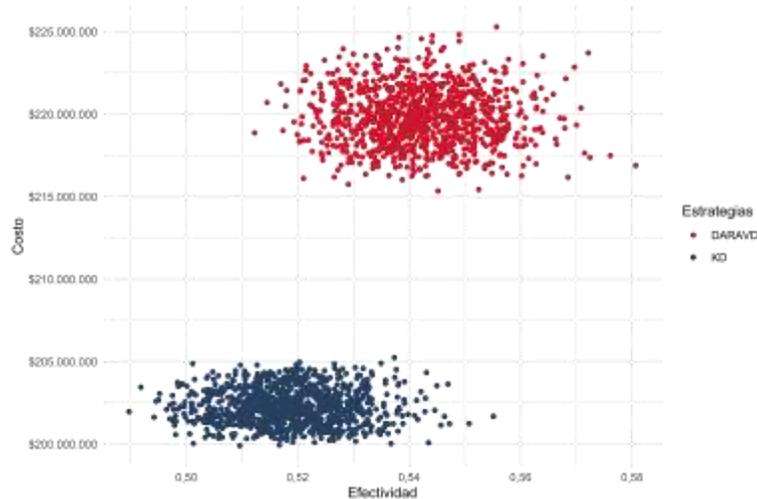
En el gráfico de tornado (ver Anexo T) muestra que ante valores extremos de variables como la ponderación de utilidad de libre progresión y la SLP para ambas

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

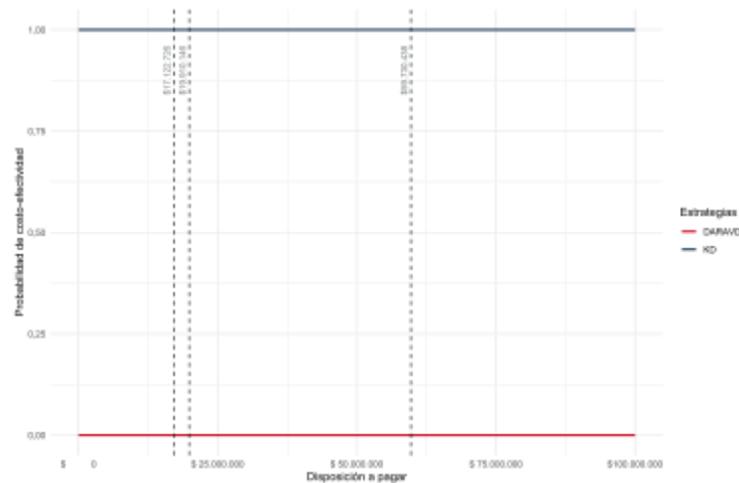
alternativas la RICE se modifica en mayor medida en comparación con las demás variables, sin embargo, estas variaciones no modifican el resultado de CE.

Figura 4-16. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraVd comparado con Kd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



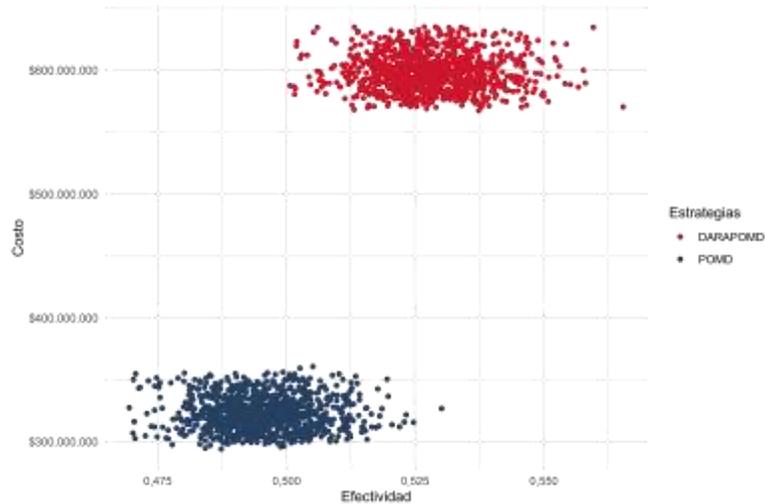
Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la comparación DaraPomd con Pomd, el diagrama de dispersión que se presenta en la Figura 4-17 da cuenta de una diferencia notable tanto en términos de costos como de efectividad. La curva de aceptabilidad por su parte muestra que, a medida que aumenta el UCE la alternativa Pomd continúa siendo CE con una probabilidad del 100%.

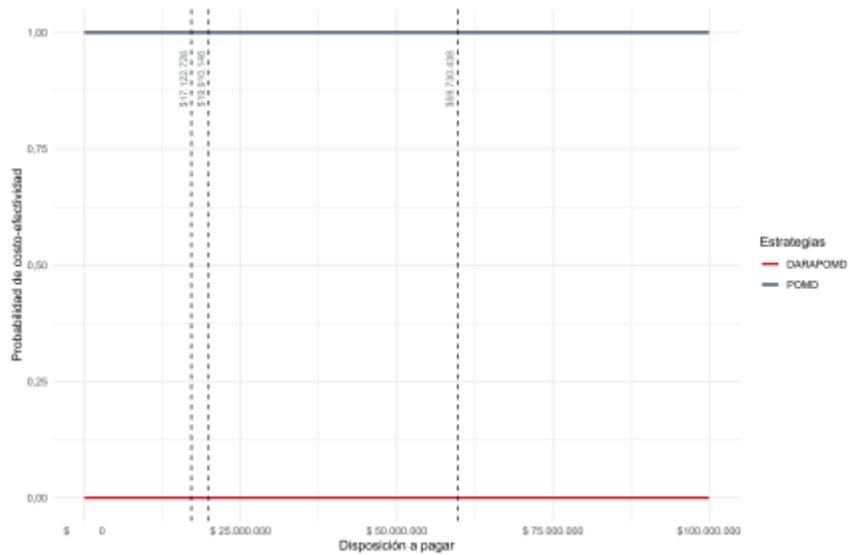
El análisis determinístico (ver Anexo T) muestra que algunas variables generan un impacto en el valor de la RICE como la SLP y el costo de ambas alternativas. Sin embargo, estos valores no modifican el resultado de CE.

Figura 4-17. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraPomd comparado con Pomd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, la Figura 4-18 muestra los resultados del análisis de sensibilidad de la comparación entre DaraRd, KRd, EloRd, IxaRd y Pomd. El diagrama de dispersión es consistente con los resultados del caso base, la nube de puntos de KRd se traslapa con la nube de puntos de EloRd puesto que tienen costos y efectividad similares, mientras que la nube de puntos de IxaRd se ubica en el centro con costos mayores que KRd y EloRd pero una efectividad menor. Por su parte, las nubes de puntos de DaraRd y Pomd se traslapan en el centro, pero se observa que Pomd reporta mayores costos y menor efectividad que DaraRd.

La curva de aceptabilidad muestra que EloRd tiene una probabilidad del 70% de seguir siendo CE, mientras que KRd tiene una probabilidad cercana al 30%. Aun

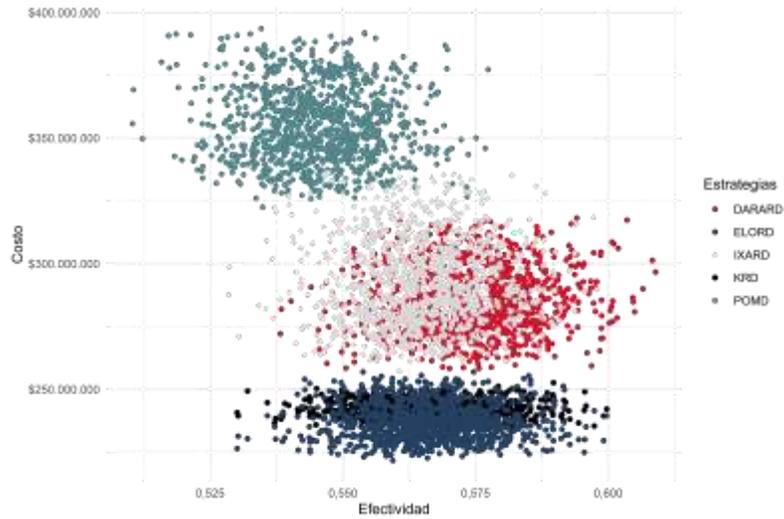
Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

cuando el UCE es superior a los 3 PIBpc, las demás alternativas no tienen probabilidad de ser CE cuando aumenta el UCE.

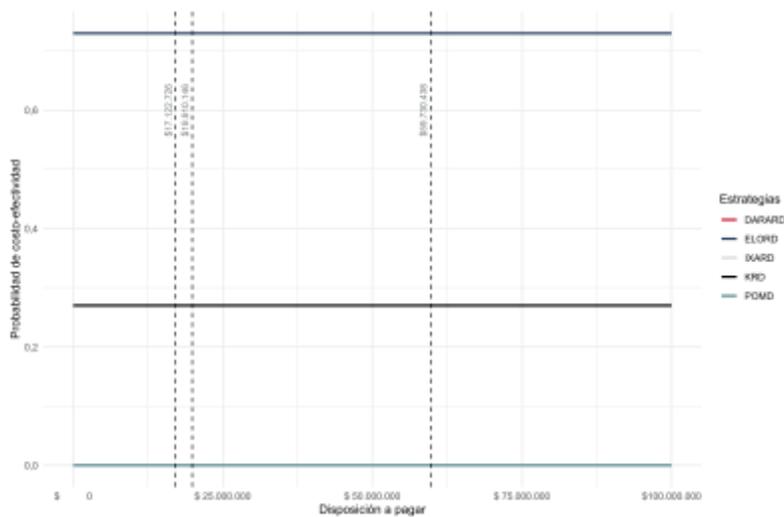
Finalmente, en el Anexo T, el diagrama de tornado muestra que ante una variación en el costo de KRd y la utilidad de libre progresión de KRd y Pomd la RICE puede presentar variaciones. Sin embargo, estas variaciones no modifican el resultado de CE.

Figura 4-18. Análisis de sensibilidad probabilístico DaraRd comparado con KRd, EloRd, IxaRd y Pomd

Diagrama de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

6.3 Discusión

Los resultados de la evaluación económica para el posicionamiento terapéutico de tratamiento farmacológico de pacientes con mieloma múltiple en Colombia permitieron hacer un ordenamiento en función de la razón de costo-efectividad estimada para cada grupo y comparación presentada anteriormente.

Para el grupo de CT, se obtuvo que VCd es la alternativa dominante, y por tanto costo-efectiva en comparación con VRd. Estos resultados, son consistentes con el estudio realizado para Colombia por Guevara y Parody (48), en la medida que VCd resulta ser la alternativa dominante para el tratamiento farmacológico de MM en pacientes CT, sin embargo, en dicho estudio se comparó con otras alternativas: VTd y Rd.

En los pacientes NCT, se realizó evaluación económica para seis comparaciones. En la primera comparación se obtuvo que VMP es la alternativa CE comparada con DaraVMP dado que la RICE supera el UCE. Este resultado es consistente con los estudios de Cao *et al.* (32) y Zeng *et al.* (50) para Estados Unidos y China, respectivamente. En el primero, se obtuvo una RICE de US \$388364 por AVAC ganado para DaraVMP que supera el UCE de US\$ 150000. En el segundo, los resultados muestran una RICE de US \$116015 por AVAC ganado para DaraVMP que supera el UCE definido en US\$ 30950. En contraste, el estudio de Li *et al.* (31) para Estados Unidos encontró que para un horizonte temporal de 10 años, DaraVMP es la alternativa CE con una RICE de US\$ 30893 por AVAC ganado para DaraVMP y un UCE de US\$ 150000.

En la segunda comparación, los resultados indican que MP es CE comparado con VMP dado que se obtuvo una RICE que supera el UCE. Estos resultados difieren de los obtenidos por Picot *et al.* (52) para Reino Unido, en el que se obtuvo una RICE de £ 29820 por AVAC ganado para VMP con un UCE entre £ 20000 y £ 30000, en el cual se considera que VMP es CE, sin embargo, se observa que la RICE se encuentra muy cerca del UCE. Adicional a esto, al comparar con el estudio de Garrison *et al.* (41) se observa que para el contexto estadounidense VMP también es CE con una RICE de US\$ 59076 por AVAC ganado y un UCE de US\$ 150000, sin embargo, en ese estudio se incluyeron estados relacionados con la tasa de respuesta, tratamientos previos y un horizonte temporal de 20 años.

En la tercera comparación se obtuvo que Vd. es menos costosa y menos efectiva que VMP, pero se define como la alternativa CE dado que la RICE para VMP supera el UCE. De manera similar, en la cuarta comparación se obtiene que Vd. es CE comparado con VRd con una RICE de \$164.086.778 que supera el UCE. Para estos resultados no se encontraron estudios en la literatura económica que permitieran realizar una comparación de los resultados obtenidos en otro contexto.

En la quinta comparación la alternativa CE es Rd en comparación con DaraRd. Este resultado es consistente con los resultados de los estudios de Narsipur *et al.* (35) y Zhang *et al.* (54) para Estados Unidos. En ambos estudios se consideró un umbral

de US\$ 150000 por AVAC ganado comparado con una RICE de US\$ 1060832 en el estudio de Narsipur *et al.* y de US\$ 1369062 en el estudio de Zhang *et al.*, por lo que Rd es la alternativa CE en ese contexto. Es importante aclarar que en el estudio de Zhang *et al.* se consideró una población que tuviera algún tratamiento previo, mientras que en el estudio de Narsipur y este estudio se evaluaron pacientes en primera línea NCT.

En la sexta comparación, se obtuvo que la alternativa CE es Rd comparada con VRd. Al igual que en la tercera y cuarta comparación no fue posible contrastar el resultado con la literatura económica.

Por otra parte, en el grupo de recaídas se presentaron tres comparaciones. En las primeras dos, se obtuvo que los esquemas con Dara reportaron mayor efectividad y mayor costo, pero no son CE porque la RICE supera el UCE, por lo tanto, Kd es la alternativa CE comparada con DaraVd y Pomd es la alternativa CE comparada con DaraPomd. En la tercera comparación, el análisis se realiza por BMN dado que son más de dos alternativas y los resultados indican que la alternativa CE es EloRd ya que ocupa la primera posición. No obstante, no es posible comparar dichos resultados con los presentados en la literatura económica para recaídas puesto que en la mayoría de los estudios los esquemas evaluados se comparan con esquemas que no fueron incluidos en la PICOT de recaídas para este posicionamiento como Rd y Vd, por ejemplo, el estudio de Carlson *et al.* (37) comparó IxaRd, KRd, DaraRd, DaraVd, Vd y PanVd con el esquema Rd.

Finalmente, es importante mencionar que esta evaluación económica tiene dos limitaciones relacionadas con la información disponible. La primera, es que no se encontró evidencia para todas las tecnologías propuestas en las preguntas de investigación, y la segunda, es que no se pudo hacer un análisis donde se compararan todos los esquemas de tratamiento entre sí al interior de cada grupo de población.

6.4 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
2. The National Institute for Health and Care - NICE. National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Technology appraisal guidance. 2016.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Multiple Myeloma. Clin Mol Anat Imaging PET/CT, PET/MR SPECT CT Third Ed. 2022;
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019.
5. Peller PJ. Multiple myeloma. PET Clin. 2015;10(2):227-41.
6. Karelys Guzmán Finol. Radiografía de la oferta de servicios de salud en Colombia. Doc Trab Sobre Econ Reg y Urbana; No 202 [Internet]. 2014;2014(Mayo):1-2. Disponible en: https://repositories.lib.utexas.edu/handle/2152/39127%0Ahttps://cris.brighton.ac.uk/ws/portalfiles/portal/4755978/Julius+Ojebode%27s+Thesis.pdf%0Auser.salford.ac.uk/29369/1/Angela_Darvill_thesis_esubmission.pdf%0Ahttps://dspace.lboro.ac.uk/dspace-jspui/ha
7. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple [Internet]. 2020. 1-296 p. Disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2020-06/GPC-MIELOMA-MULTIPLE-completo.pdf>
8. Mayo Clinic. Mieloma múltiple - Síntomas y causas [Internet]. [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiple-myeloma/symptoms-causes/syc-20353378>
9. Laubach JP, Rajkumar VS, Connor RF. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies. [citado 1 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-staging-and-prognostic-studies>
10. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario Estadístico 2020. 2020.
11. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Guía de Práctica Clínica (GPC) Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple. 2010;
12. Zamagni E, Dhanasiri S, Ghale A, Moore A, Roussel M. Real-world analysis of patient characteristics, treatment outcomes, and healthcare resource utilization across Europe in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation who received lenalidomide- or bortezomib-based regimens. Leuk Lymphoma [Internet]. 2021 [citado 9 de

marzo de 2022];62(10):2492-501. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121589/>

13. Gooding S, Lau IJ, Sheikh M, Roberts P, Wong J, Dickens E, et al. Double Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Clinical Outcomes and Real World Healthcare Costs. PLoS One [Internet]. 14 de septiembre de 2015 [citado 9 de marzo de 2022];10(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26367874/>
14. The National Institute for Health and Care - NICE. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib [Internet]. Technology appraisal guidance. 2015 [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta338>
15. Chen Y, Lairson DR, Chan W, Huo J, Du XL. Cost-Effectiveness of Novel Agents in Medicare Patients with Multiple Myeloma: Findings from a U.S. Payer's Perspective. J Manag care Spec Pharm [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 23 de febrero de 2022];23(8):831-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737990/>
16. Marchetti M, Gale RP, Barosi G. Cost-Effectiveness of Post-Autotransplant Lenalidomide in Persons with Multiple Myeloma. Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]. 29 de abril de 2021 [citado 9 de marzo de 2022];13(1):2021034. Disponible en: </pmc/articles/PMC8114895/>
17. Blommestein HM, Verelst SGR, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. Eur J Haematol [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 9 de marzo de 2022];96(2):198-208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892333/>
18. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. Pharmacoeconomics [Internet]. 2011 [citado 9 de marzo de 2022];29(4):269-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395348/>
19. The National Institute for Health and Care - NICE. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [Internet]. Technology appraisal guidance. 2020 [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657>
20. The National Institute for Health and Care - NICE. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [Internet]. Technology appraisal guidance. 2018 [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510>
21. The National Institute for Health and Care - NICE. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma [Internet]. Technology appraisal guidance. 2011 [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta228>

22. The National Institute for Health and Care - NICE. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma Response to consultee , commentator and public comments on the Appraisal Consultation Document (ACD) published on 5 September 2017. Technology appraisal guidance. 2018.
23. The National Institute for Health and Care - NICE. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib: technology appraisal guidance. Technology appraisal guidance. 2017.
24. The National Institute for Health and Care - NICE. Lenalidomide for previously untreated multiple myeloma [ID474]. Technology appraisal guidance. 2018.
25. Rochau U, Jahn B, Qerimi V, Burger EA, Kurzthaler C, Kluibenschaedl M, et al. Decision-analytic modeling studies: An overview for clinicians using multiple myeloma as an example. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 24 de febrero de 2022];94(2):164-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620327/>
26. Seefat MR, Cucchi DGJ, Dirven S, Groen K, Zweegman S, Blommestein HM. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Novel Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];13(22). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830761/>
27. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 23 de febrero de 2022];41(2):189-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009796/>
28. Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. *Clin Outcomes Res CEOR* [Internet]. 3 de mayo de 2016 [citado 24 de febrero de 2022];8:137. Disponible en: </pmc/articles/PMC4861606/>
29. Gaultney JG, Redekop WK, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Novel anticancer agents for multiple myeloma: a review of the evidence for their therapeutic and economic value. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. junio de 2012 [citado 24 de febrero de 2022];12(6):839-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716498/>
30. Aceituno S, Gozalbo I, Appierto M, Lizán L. Cost-effectiveness of lenalidomide in combination with dexamethasone compared to bortezomib in combination with dexamethasone for the second-line treatment of multiple myeloma in Chile. *Medwave* [Internet]. 29 de junio de 2018 [citado 9 de marzo de 2022];18(3):e7220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958267/>
31. Li SN, Li JH, Peng LB, Tan CQ, Zeng XH, Peng CY, et al. First-line Daratumumab in Addition to Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple

- Myeloma Patients Who are Transplant Ineligible: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Ther* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 9 de marzo de 2022];43(7):1253-1264.e5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34193346/>
32. Cao Y, Zhao L, Zhang T, Cao W. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Daratumumab to Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Multiple Myeloma. *Front Pharmacol* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 9 de marzo de 2022];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732154/>
33. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, Houisse I, Tichy E, Giannopoulou A, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. <https://doi.org/10.1080/1369699820161194278> [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 23 de febrero de 2022];19(11):1061-74. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2016.1194278>
34. Jakubowiak AJ, Houisse I, Májer I, Benedict Á, Campioni M, Panjabi S, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2 de diciembre de 2017 [citado 24 de febrero de 2022];10(12):1107-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027825/>
35. Narsipur N, Bulla S, Yoo C, Do B, Tran K, Gu D, et al. Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *J Manag care Spec Pharm* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 9 de marzo de 2022];27(12):1691-702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34818089/>
36. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* [Internet]. junio de 2013 [citado 9 de marzo de 2022];14(3):507-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572968/>
37. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *J Manag care Spec Pharm* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 9 de marzo de 2022];24(1):29-38b. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290170/>
38. Qerimi V, Nestorovska AK, Sterjev Z, Genadijeva-Stavric S, Suturkova L. Cost-effectiveness analysis of treating transplant-eligible multiple myeloma patients in Macedonia. *Clin Outcomes Res CEOR* [Internet]. 20 de junio de 2018 [citado 17 de febrero de 2022];10:327. Disponible en: </pmc/articles/PMC6016005/>
39. Vukićević D, Rochau U, Savić A, Schaffner M, Jevcrossed D, Signević M, Stojkov I, et al. Long-Term Effectiveness and Cost Effectiveness of Multiple

- Myeloma Treatment Strategies for Elderly Transplant-Ineligible Patients in Serbia. *Zdr Varst* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 24 de febrero de 2022];59(2):83-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952707/>
40. Pelligra CG, Parikh K, Guo S, Chandler C, Mouro J, Abouzaid S, et al. Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed-refractory Multiple Myeloma in the United States. *Clin Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 9 de marzo de 2022];39(10):1986-2005.e5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967482/>
 41. Garrison LP, Wang S-T, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, et al. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *Oncologist* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 9 de marzo de 2022];18(1):27-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23299777/>
 42. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res* [Internet]. 9 de abril de 2013 [citado 9 de marzo de 2022];5(1):37-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596356/>
 43. Borg S, Nahi H, Hansson M, Lee D, Elvidge J, Persson U. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. *Acta Oncol* [Internet]. 3 de mayo de 2016 [citado 9 de marzo de 2022];55(5):554-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123742/>
 44. Campioni M, Agirrezabal I, Hajek R, Minarik J, Pour L, Spicka I, et al. Methodology and results of real-world cost-effectiveness of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma using registry data. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 23 de febrero de 2022];21(2):219. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161831/>
 45. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, Liu M. Cost-effectiveness analysis on binary/triple therapy on the basis of ixazomib or bortezomib for refractory or relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 15 de octubre de 2019 [citado 23 de febrero de 2022];60(12):2951-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161831/>
 46. Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ* [Internet]. 3 de marzo de 2016 [citado 23 de febrero de 2022];19(3):243-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517601/>

47. Kumar SK, Majer I, Panjabi S, Medhekar R, Campioni M, Dimopoulos MA. Cost-effectiveness of once weekly carfilzomib 70 mg/m² plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2 de junio de 2020 [citado 23 de febrero de 2022];13(6):687-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249621/>
48. Guevara CA, Parody E. Cost-Effectiveness of Bortezomib Plus Cyclophosphamide Plus Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Thalidomide Plus Dexamethasone Versus Lenalidomide Plus Dexamethasone as Induction Therapy for Transplant- Eligible Patients with Newly-Diagnosed Multiple Mye. 2016;1(1):1-7.
49. Blommestein HM, Franken MG, Van Beurden-Tan CHY, Blijlevens NMA, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Cost-effectiveness of Novel Treatment Sequences for Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. *JAMA Netw Open* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];4(3):e213497-e213497. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2777838>
50. Zeng X, Liu Q, Peng L, Peng Y, Yi L, Luo X, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Adv Ther* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];38(5):2379-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33770365/>
51. Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clin Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 23 de febrero de 2022];42(2):251-262.e5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973936/>
52. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2011 [citado 23 de febrero de 2022];15(41). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22146234/>
53. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ* [Internet]. diciembre de 2011 [citado 9 de marzo de 2022];14(6):690-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892856/>
54. Zhang T tian, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Ther* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 23 de febrero de 2022];40(7):1122-39. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006069/>
55. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res*. 2013;5(1):37-48.
 56. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. mayo de 2020;95(5):548-67.
 57. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. abril de 2020;38(11):1126-37.
 58. Tenorio C, Vargas J, Rizo-Rios P, Flores-Gil O, Martínez-Fonseca J, Mould-Quevedo J, et al. PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF SUNITINIB MALATE FOR FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN MEXICO. Vol. 12, *Value in Health*. 2009. p. A44-5.
 59. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 6 de junio de 2022];31(9):1915. Disponible en: </pmc/articles/PMC5596206/>
 60. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de abril de 2020 [citado 4 de junio de 2022];38(11):1126-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652094/>
 61. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 4 de junio de 2022];44(12):672. Disponible en: </pmc/articles/PMC8743906/>
 62. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). [Internet]. Disponible en: <https://web.sispro.gov.co/>
 63. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, recursos para garantizar la financiación de tecnologías en salud y servicios en los regímenes Contributivo y Subsidiado. [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>
 64. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Guía búsqueda en fuentes para bases descargables.
 65. The Norwegian Medicines Agency - NOMA. Price and reimbursement 2019. 2019.
 66. Zeng ZH, Chen JF, Li YX, Zhang R, Xiao LF, Meng XY. Induction regimens

for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2017;9:287-98.

67. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2019 [citado 4 de junio de 2022];60(1):151-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407092/>
68. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1759-65.
69. Cao C, Zhou X, Ma Q. Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 4 de junio de 2022];9(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128350/>
70. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 4 de junio de 2022];18(3):163-173.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456035/>
71. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(19):4375-82.
72. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de mayo de 2019 [citado 4 de junio de 2022];380(22):2104-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1817249>
73. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10218):132-41. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
74. Miguel JFS, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 4 de junio de 2022];31(4):448-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233713/>

75. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* [Internet]. 15 de octubre de 2008 [citado 4 de junio de 2022];112(8):3107-14. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/112/8/3107/114920/Oral-melphalan-prednisone-and-thalidomide-in>
76. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-17.
77. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10068):519-27. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
78. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-66.
79. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
80. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
81. Usmani SZ, Dimopoulos MA, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Pollux. *Blood* [Internet]. 2 de diciembre de 2016 [citado 4 de junio de 2022];128(22):1151-1151. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/1151/96204/Efficacy-of-Daratumumab-Lenalidomide-and>
82. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de abril de 2016 [citado 4 de junio de 2022];374(17):1621-34. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1516282>
83. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 de junio de 2022;22(6):e405-13.

84. Diaby V, Adunlin G, Montero A. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: Atutorial. *Pharmacoeconomics* [Internet]. febrero de 2014 [citado 14 de noviembre de 2020];32(2):101-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338265/>
85. Guyot P, Ades A, Ouwens M, Welton N. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 1 de febrero de 2012 [citado 14 de noviembre de 2020];12(1):9. Disponible en: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-12-9>
86. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921-9.
87. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, 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* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 29 de junio de 2022];22(6):801-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087126/>
88. Milne R, Boyn M, Chan H, Milne B, Zhang D. The burden of multiple myeloma: a study of the human and economic cost of myeloma in New Zealand. *Myeloma New Zealand*. 2019.
89. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). *Guía de Práctica Clínica (GPC) Diagnóstico y tratamiento de Mieloma Múltiple*. México; 2010.
90. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 1 de febrero de 2022];15(12):e538-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
91. Hatswell AJ, Burns D, Baio G, Wadelin F. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 4 de junio de 2022];28(5):653-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790379/>
92. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 31 de mayo de 2022];15(9):519-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149712/>

93. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2015. 445 p.
94. Espinosa J, González-Larriba JL, Maroto P, Méndez-Vidal M., Díaz-Cerezo. Cost-Utility Analysis of Pazopanib VersUS Sunitinib as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC) iN Spain. Vol. 17, *Value in Health*. 2014. p. A632-3.
95. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). *Cuentas Nacionales Anuales*.
96. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018;124(20):4032-43.

7 Valoración del posicionamiento terapéutico

7.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 07 de julio del 2022 a través de la plataforma de Zoom (Anexo V). Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y a la evaluación económica.

Los resultados de las dos primeras preguntas planteadas en el posicionamiento fueron resumidos a través de un ranking, según el P score por cada combinación de medicamentos, el cual se graficó en un dispersograma combinando medidas de efectividad y seguridad para pacientes con MM elegibles y no elegibles a trasplante de médula ósea.

Subsecuentemente, los resultados de las dos preguntas finales del posicionamiento fueron resumidos en incidencia de desenlaces de eficacia y eventos de seguridad para las combinaciones terapéuticas en pacientes con MM en primera y segunda recaída. Estos datos fueron presentados en diagramas de dispersión para combinaciones de eficacia y seguridad, a su vez, como barras apiladas para describir eventos de seguridad de cada combinación terapéutica. Durante la sesión, las dudas presentadas fueron aclaradas, sustentadas y complementadas con respecto a los datos presentados.

7.1.1 Desarrollo del panel

El orden del día propuesto para el tercer panel se presenta a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica.
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

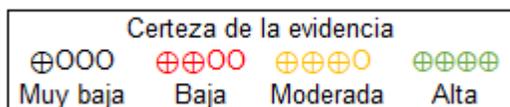
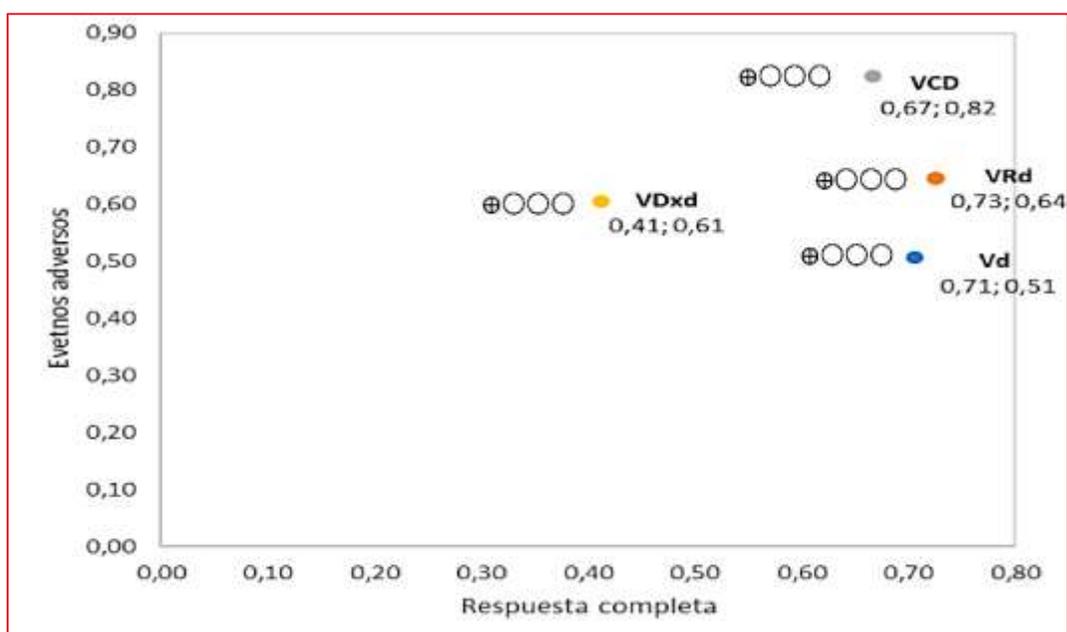
La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.

Con base en los resultados obtenidos en la evaluación de efectividad y seguridad, se elaboraron dispersogramas mostrando la posición del ranking por p-score para

candidatos (Figura 7-1) y no candidatos a TMO (Figura 7-2; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**); para las recaídas (Figura 7-4, **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, Figura 7-6, Figura 7-7, Figura 7-8) se tomaron las incidencias de los datos de los estudios incluidos para reflejar la frecuencia de cada uno de los desenlaces de efectividad vs eventos adversos; adicionalmente se presentó la certeza de la evidencia de cada una de las tecnologías diferenciando las que eran exclusivas para primera y segunda recaída. En el eje Y se presenta una calificación que va de cero a uno (0 a 1) para los eventos adversos, y en el eje X una calificación que va de cero a uno (0 a 1) para el desenlace de efectividad. Para efectividad, cero (0) representa no efectividad para las moléculas y uno (1) mejor efectividad para ellas. Para eventos adversos, el cero (0) representa menor probabilidad de presentación del evento y uno (1) una alta probabilidad de presentarlos si se usan esas moléculas en ese desenlace; de modo que, las moléculas que se ubiquen en el cuadrante inferior derecho tendrán mayor efectividad y seguridad.

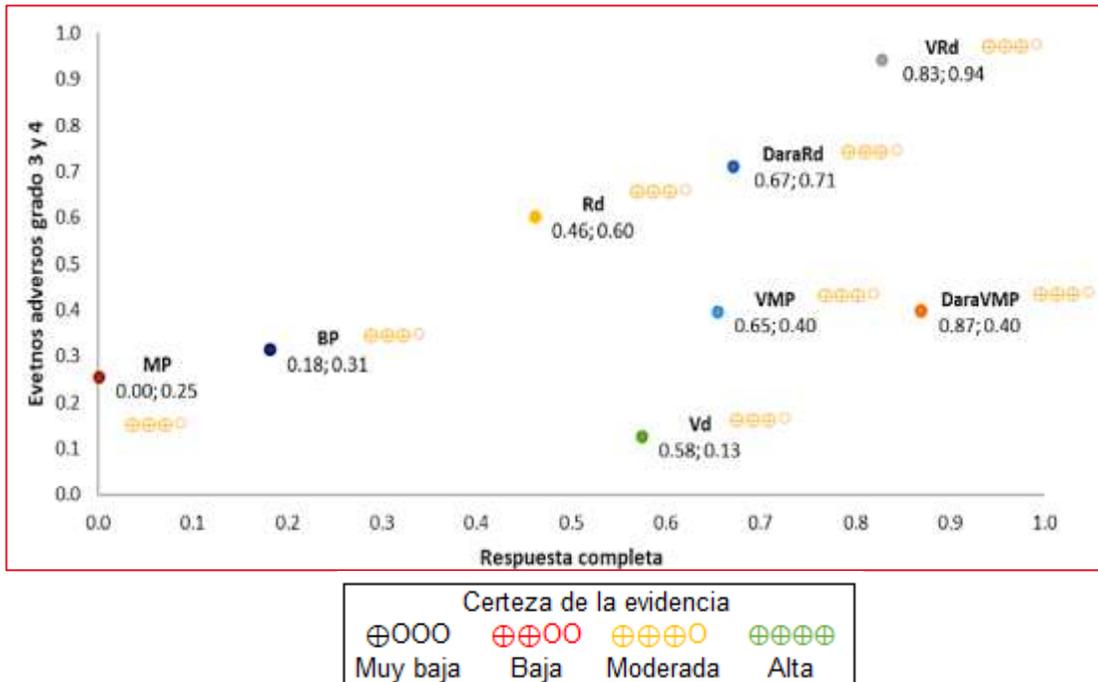
Figura 7-1. RC vs EA en Candidatos a TMO fase inicial



Fuente: elaboración propia

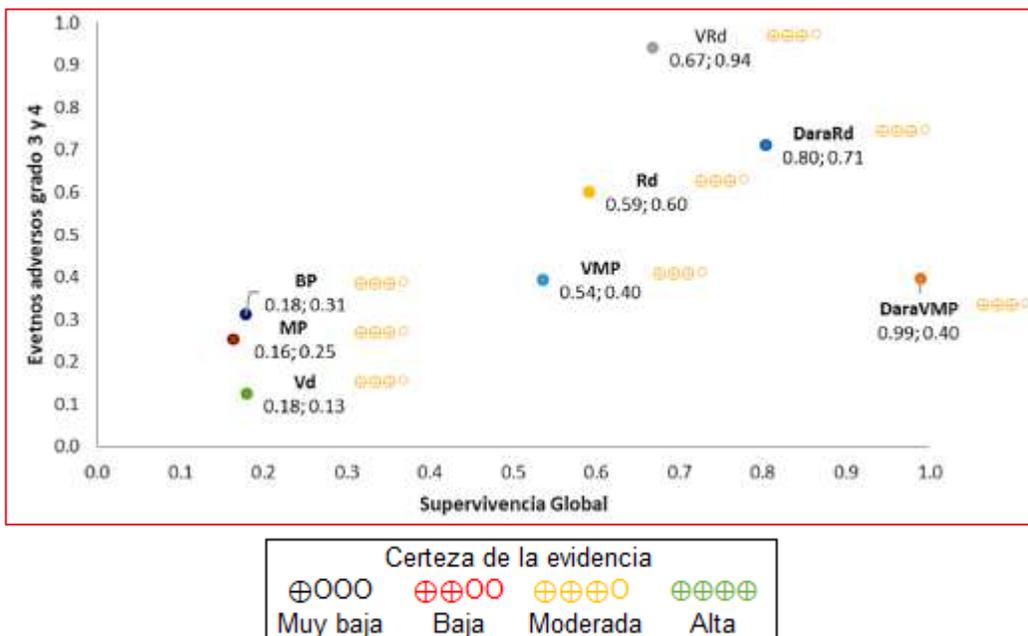
Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Figura 7-2. RC vs EA en no Candidatos a TMO fase inicial



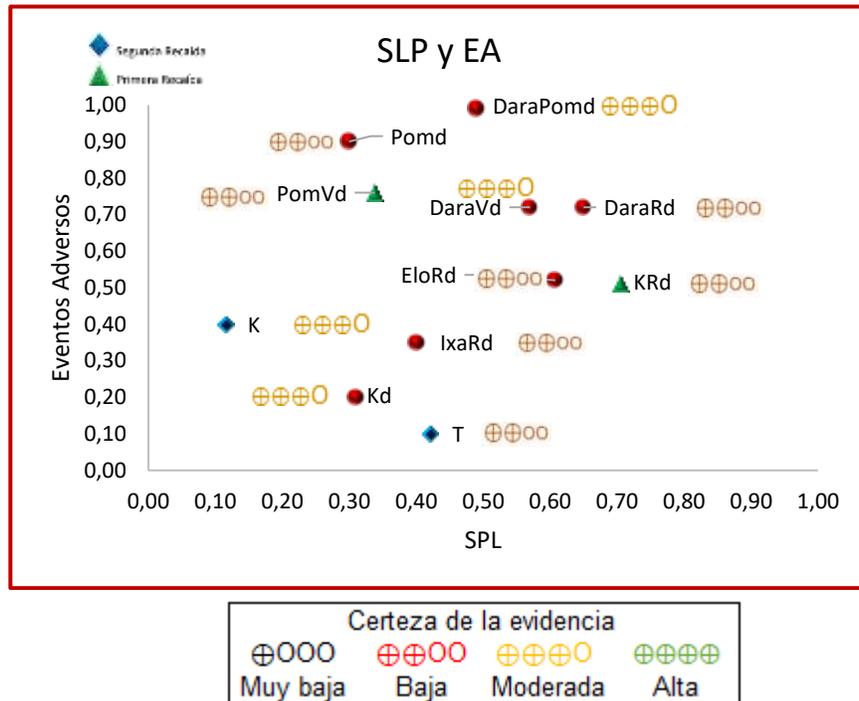
Fuente: elaboración propia

Figura 7-3. SG vs EA en no Candidatos a TMO fase inicial



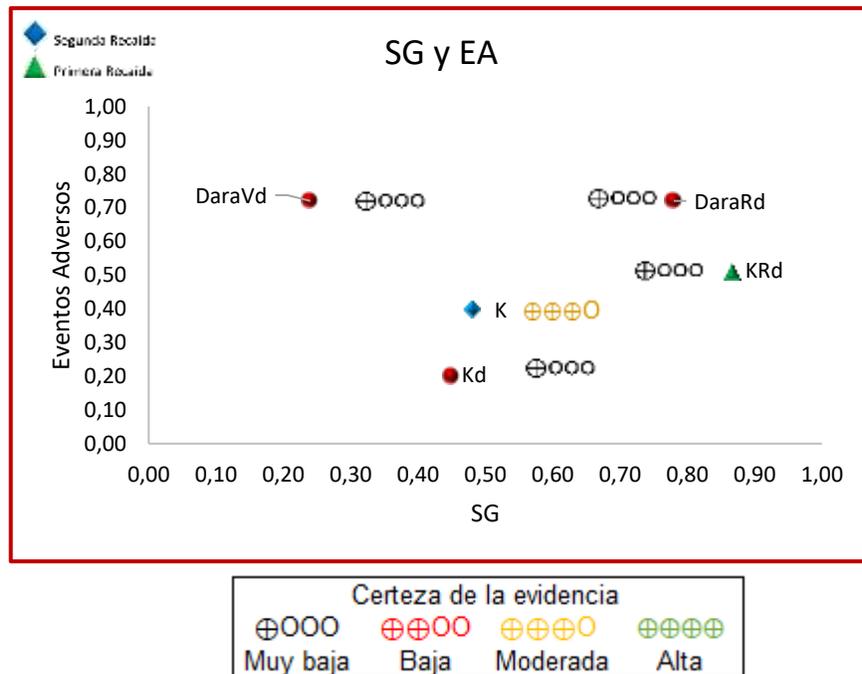
Fuente: elaboración propia

Figura 7-4. SLP vs EA en Recaídas



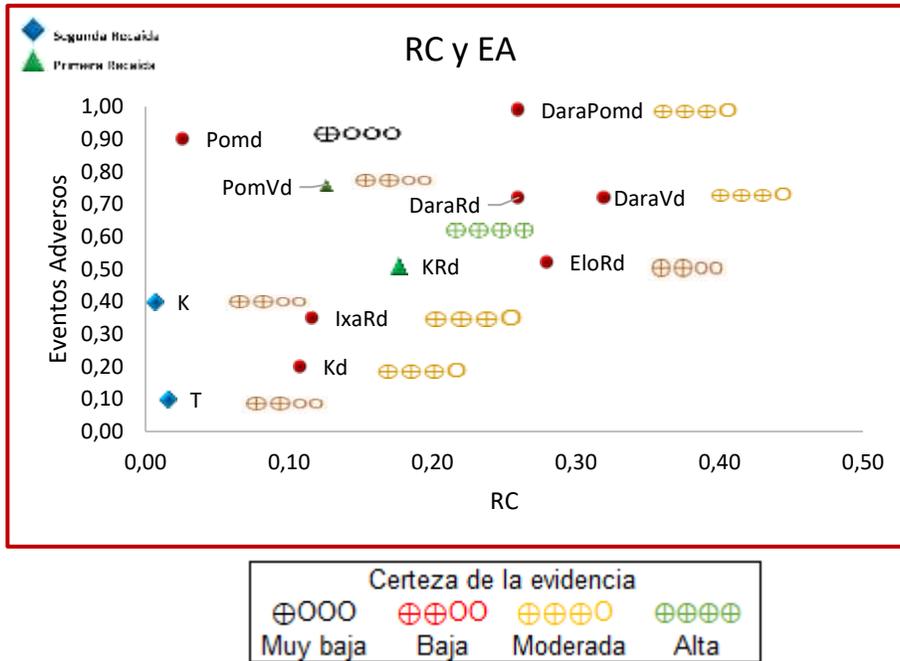
Fuente: elaboración propia

Figura 7-5. SG vs EA en Recaídas



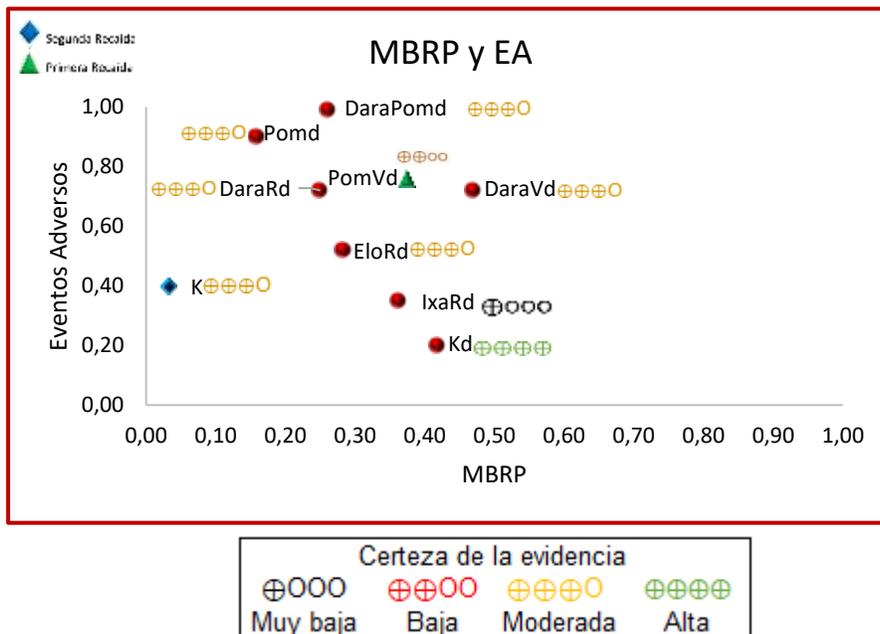
Fuente: elaboración propia

Figura 7-6. RC vs EA en Recaídas



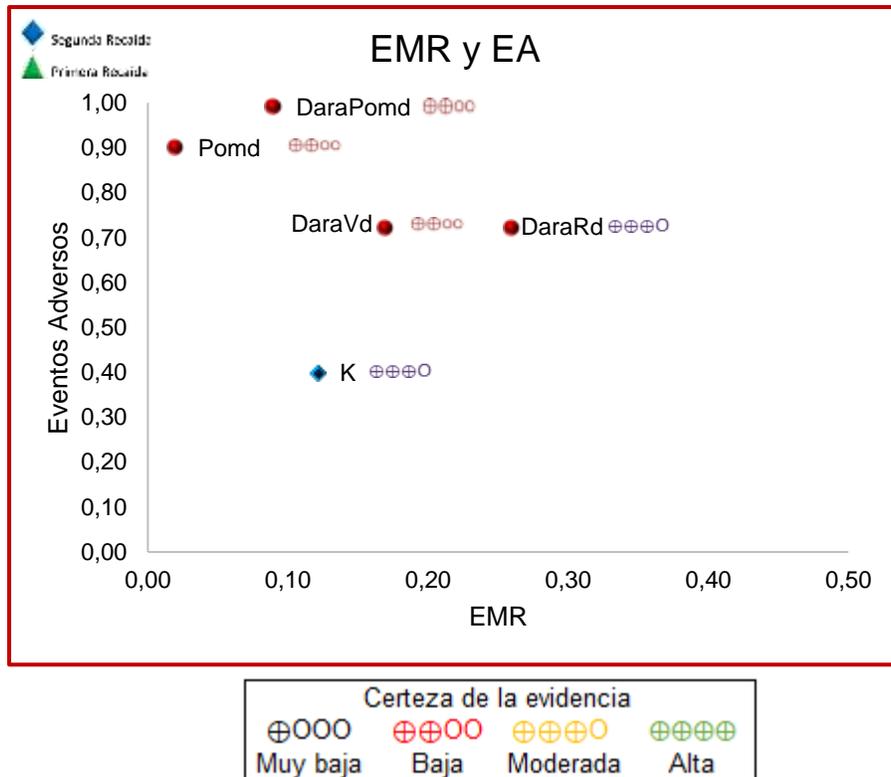
Fuente: elaboración propia

Figura 7-7. MBRP vs EA en Recaídas



Fuente: elaboración propia

Figura 7-8. EMR vs EA en Recaídas



Fuente: elaboración propia

7.1.2 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima, los expertos recibieron un enlace para 3 formularios a través de Google forms; el primero de ellos preguntó si en la práctica clínica el experto usa o no monoterapias en la fase de mantenimiento para pacientes con MM no candidatos a TAMO; el segundo para posicionar los medicamentos correspondientes a la pregunta anterior y el tercero para el posicionamiento terapéutico de las cuatro preguntas de este PT, en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 7-9 se presentan los formularios enviados a los expertos.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Figura 7-9. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico



¿Listed en la práctica clínica usa monoterapias en pacientes con MM no candidatos a trasplante en fase de mantenimiento?

Sí

No

Moléculas sin evidencia en literatura científica y con registro sanitario INVIMA en Colombia

Opinión de moléculas que no se encontró evidencia para la fase de mantenimiento del Mieloma Múltiple en No candidatos a trasplante

Si su respuesta es: "SÍ", ¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones que tienen indicación (INVIMA con Registro Sanitario)?

	1	2
Bortezomib	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dasatunumab	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Sección 1 de 5

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del Mieloma Múltiple

Descripción del formulario

Nombre del Experto (registre sus iniciales)

Texto de respuesta corta

Sección 2 de 5

Candidatos a trasplante

Descripción (opcional)

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *

	1	2	3	4
(VCC) Bortezomib...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(VQ) Bortezomib/S...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(VW) Bortezomib...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(VWB) Bortezomib...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sección 3 de 5

No candidatos a trasplante

Descripción (opcional)

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *

Mostrar

	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5	Posición 6
(DWH) Dar...	<input type="radio"/>					
(DWHF) Dar...	<input type="radio"/>					
(R) Lenali...	<input type="radio"/>					
(VCC) Bortez...	<input type="radio"/>					
(VWF) Bortez...	<input type="radio"/>					
(VWB) Bortez...	<input type="radio"/>					

Sección 4 de 5

Primera recaída

Descripción (opcional)

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(DWH) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHF) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHI) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHJ) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHK) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHL) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHM) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHN) Dar...	<input type="radio"/>								
(DWHO) Dar...	<input type="radio"/>								

Sección 5 de 5

Segunda recaída

Descripción (opcional)

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(DWH) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHI) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHJ) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHK) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHL) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHM) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHN) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHO) Dar...	<input type="radio"/>										
(DWHI) Dar...	<input type="radio"/>										

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *

Mostrar

	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5
(M) Melfalan...	<input type="radio"/>				
(R) Lenalidom...	<input type="radio"/>				
(V) Bortezomib...	<input type="radio"/>				
(VW) Bortezomib...	<input type="radio"/>				
(VWB) Bortezomib...	<input type="radio"/>				

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un punto a su candidato preferido, dos puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (1). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (2), Saari (3), Dummett (4), García y Martínez (5,6), entre otros.

Durante el desarrollo del tercer panel, tres expertos clínicos votaron en línea como se documentó en el acta, por este motivo fue necesario recurrir a una estrategia de votación asincrónica, la cual se extendió a otros expertos que no pudieron asistir al panel, con el fin de obtener una mayor votación del PT. La invitación a participar en este proceso, se realizó mediante comunicación escrita (vía correo electrónico) y a través de mensajes enviados por WhatsApp. Cada experto recibió una guía donde se describió: (I) el proceso de votación, (II) la explicación detallada de la regla de Borda, (III) el listado de las siglas de cada combinación de medicamentos empleada en este PT, y (IV) los link de acceso a los tres formularios de votación. Se dio como fecha límite para completar la votación asincrónica el día 11 de julio de 2022 y se ofreció la opción de obtener asistencia para resolución de dudas o inconvenientes que pudieran surgir durante el proceso.

7.2 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación en la Tabla 7-1, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, Tabla 7-3, 7-4, Tabla 7-5, Tabla 7-6 y Tabla 7-7 y en la Figura 7-11, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, Figura 7-12, Figura 7-13, Figura 7-14 y Figura 7-15; donde se muestra la puntuación total que dieron los expertos clínicos y la organización en forma ascendente como quedaron posicionados; así, la primera barra muestra la opción número uno para esa fase y población, la segunda la número dos como segunda opción y así sucesivamente; en el caso que dos combinaciones de medicamentos (o terapias) obtuviesen la misma puntuación, el desempate se realizó empleando el costo de las moléculas, siendo la más costo-efectiva, la que ocupe la mejor posición siguiendo el orden general.

Candidatos a trasplante

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

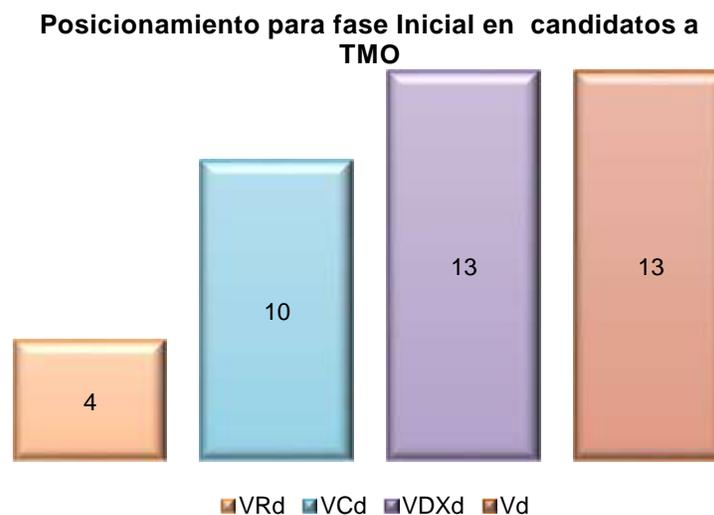
Para fase inicial en esta población se tiene que la tecnología VDxd y Vd se encuentran en un empate, ambas con 13 puntos. En este caso se toma la decisión de posicionamiento basados en el criterio del costo de tratamiento farmacológico por lo que VDxd se ubica en la posición 3 con un costo anual promedio de \$ 3.719.551 para el esquema inyectable y de \$ 4.980.728 para el esquema oral, y Vd se ubica en la posición 4 con un costo anual promedio de \$ 10.413.216.

Tabla 7-1. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM candidatos a TMO

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Expeerto 4	Posición Final
VRd	Posición 1				
VCd	Posición 4	Posición 2	Posición 2	Posición 2	Posición 2
VDXd	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 4	Posición 3
Vd	Posición 3	Posición 4	Posición 3	Posición 3	Posición 4

Fuente: elaboración propia

Figura 7-10. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM candidatos a TMO



Fuente: elaboración propia

Para la fase de mantenimiento de candidatos a TMO solamente se tenía como opción la monoterapia con boterzomib por lo tanto no se sometió a votación por parte de los expertos, así, es la única molécula que quedaría para esta fase y población de pacientes con MM en el marco de este posicionamiento.

No candidatos a trasplante

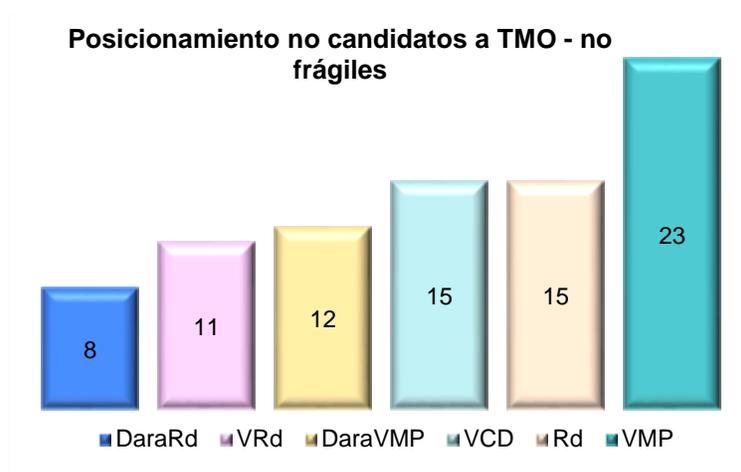
Para la fase inicial en pacientes no candidatos a TMO no frágiles se observa que las tecnologías VCd y Rd obtienen el mismo puntaje, por lo cual se realiza la ordenación de estas con base en el costo del tratamiento anual. En este caso, la alternativa Rd se ubica en la posición 5 con un costo promedio de \$45.545.285, y en cuarto lugar VCd con un costo promedio anual de \$ 12.596.295 y \$ 10.761.281 oral e inyectable respectivamente.

Tabla 7-2. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO no frágiles

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
DaraRd	Posición 3	Posición 1	Posición 1	Posición 3	Posición 1
VRd	Posición 5	Posición 2	Posición 3	Posición 1	Posición 2
DaraVMP	Posición 2	Posición 4	Posición 2	Posición 4	Posición 3
VCd	Posición 4	Posición 3	Posición 6	Posición 2	Posición 4
Rd	Posición 1	Posición 5	Posición 4	Posición 5	Posición 5
VMP	Posición 6	Posición 6	Posición 5	Posición 6	Posición 6

Fuente: elaboración propia

Figura 7-11. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO no frágiles



Fuente: elaboración propia

Para la fase inicial en no candidatos a TMO no frágiles, un total de 5 combinaciones fueron posicionadas, en donde, el esquema VRd (tripleta), obtuvo 5 puntos y se posicionó como primera opción, mientras que las dupletas ocuparon las posiciones posteriores donde Bp con 18 puntos ocupó el quinto lugar.

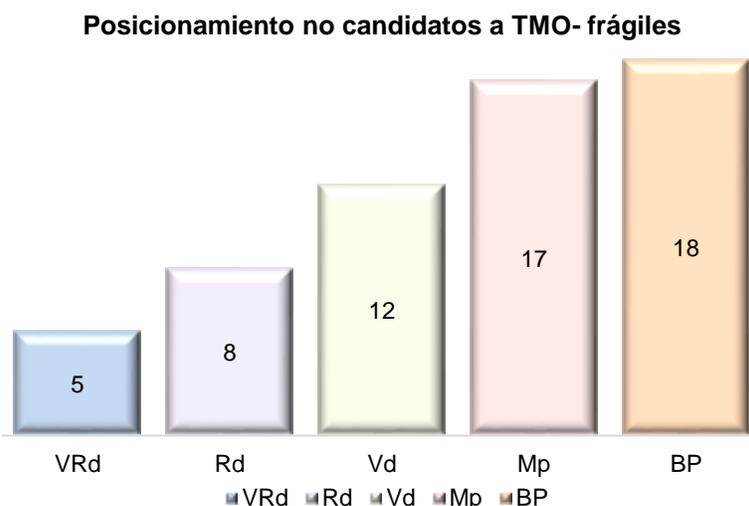
Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Tabla 7-3. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO frágiles

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
VRd	Posición 2	Posición 1	Posición 1	Posición 1	Posición 1
Rd	Posición 1	Posición 2	Posición 2	Posición 3	Posición 2
Vd	Posición 4	Posición 3	Posición 3	Posición 2	Posición 3
Mp	Posición 5	Posición 4	Posición 4	Posición 4	Posición 4
Bp	Posición 3	Posición 5	Posición 5	Posición 5	Posición 5

Fuente: elaboración propia

Figura 7-12. Posicionamiento de moléculas para fase inicial para pacientes con MM no candidatos a TMO frágiles



Fuente: elaboración propia

Para la terapia continua en pacientes no candidatos a trasplante se consultó a los expertos si empleaban o no el uso de monoterapias para el manejo de estos pacientes. Tres de los expertos si emplean monoterapias y uno no.

Tabla 7-4. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase continua si usa o no monoterapias en pacientes con MM no candidatos a TMO

Respuesta	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Decisión Final
Si		x	x	x	3i
No	x				1

Fuente: elaboración propia

Como resultado del proceso de votación la monoterapia con bortezomib ocupó el primer lugar para el manejo en fase de mantenimiento de pacientes con MM no candidatos a TMO. Los resultados se presentan a continuación.

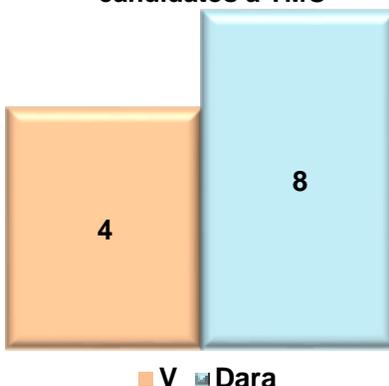
Tabla 7-5. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para fase de mantenimiento sin evidencia de la literatura científica para pacientes con MM no candidatos a TMO

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
V	Posición 1				
Dara	Posición 2				

Fuente: elaboración propia

Figura 7-13. Posicionamiento de moléculas para fase de mantenimiento para pacientes con MM no candidatos a TMO

Terapia para fase de mantenimiento en MM no candidatos a TMO



Fuente: elaboración propia

Primera recaída

Para manejo de pacientes en primera recaída, un total de 11 esquemas de tratamiento, la mayoría de ellos tripletas, fueron posicionados. La votación puso en las primeras cinco posiciones a las tecnologías DaraRd (12 puntos), DaraPomd (13 puntos), DaraVd, (14 puntos), EloRd (17 puntos) e IxaRd (20 puntos). Un solo esquema de tratamiento en dupleta (Kd) fue posicionado y ocupó la posición 8. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 7-6. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para pacientes con MM en primer recaída

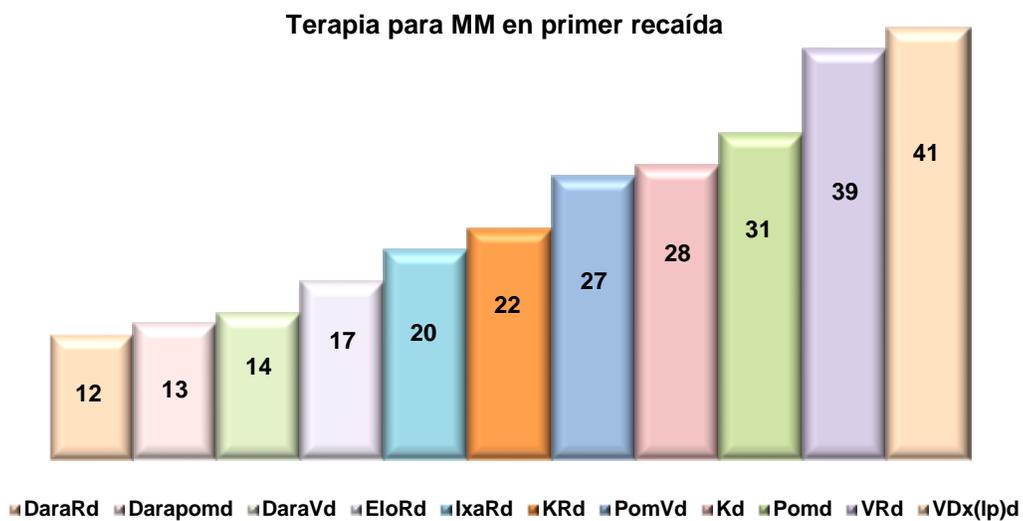
Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
DaraRd	Posición 4	Posición 2	Posición 5	Posición 1	Posición 1

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
DaraPomd	Posición 5	Posición 4	Posición 1	Posición 3	Posición 2
DaraVd	Posición 1	Posición 1	Posición 6	Posición 6	Posición 3
EloRd	Posición 3	Posición 5	Posición 2	Posición 7	Posición 4
IxaRd	Posición 2	Posición 7	Posición 7	Posición 4	Posición 5
KRd	Posición 7	Posición 3	Posición 3	Posición 9	Posición 6
PomVd	Posición 9	Posición 8	Posición 8	Posición 2	Posición 7
Kd	Posición 6	Posición 10	Posición 4	Posición 8	Posición 8
Pomd	Posición 8	Posición 9	Posición 9	Posición 5	Posición 9
VRd	Posición 11	Posición 6	Posición 11	Posición 11	Posición 10
VDx(lp)d	Posición 10	Posición 11	Posición 10	Posición 10	Posición 11

Fuente: elaboración propia

Figura 7-14. Posicionamiento de moléculas para pacientes con MM en primera recaída



Fuente: elaboración propia

Segunda recaída

Para pacientes en segunda recaída 11 esquemas terapéuticos fueron sometidos a votación. Las primeras siete posiciones fueron ocupadas por tripletas, seguido por un dupleta en la posición 8 y tres monoterapias en las últimas posiciones como se observa a continuación.

Tabla 7-7. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el PT de moléculas para pacientes con MM en segunda recaída

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Posición Final
DaraPomd	Posición 1	Posición 1	Posición 2	Posición 6	Posición 1
EloRd	Posición 8	Posición 4	Posición 1	Posición 3	Posición 2
DaraRd	Posición 10	Posición 2	Posición 4	Posición 1	Posición 3
IxaRd	Posición 7	Posición 6	Posición 5	Posición 2	Posición 4
Pomd	Posición 4	Posición 5	Posición 3	Posición 8	Posición 5
DaraVd	Posición 9	Posición 3	Posición 7	Posición 4	Posición 6
RCd	Posición 2	Posición 9	Posición 8	Posición 5	Posición 7
Kd	Posición 6	Posición 8	Posición 6	Posición 9	Posición 8
K	Posición 6	Posición 10	Posición 10	Posición 7	Posición 9
T	Posición 3	Posición 11	Posición 11	Posición 10	Posición 10
Dara	Posición 11	Posición 7	Posición 9	Posición 11	Posición 11

Fuente: elaboración propia

Figura 7-15. Posicionamiento de moléculas para pacientes con MM en segunda recaída



Fuente: elaboración propia

7.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos anuales del tratamiento farmacológico ver Tabla 7-8.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple

En los casos donde se presentó un empate entre las moléculas, se utilizó el costo del tratamiento anual como el criterio de decisión para posicionar las alternativas, es decir la alternativa con menor costo queda en una posición superior a la de mayor costo.

Tabla 7-8. Resumen del posicionamiento terapéutico

Condición de salud y fase	Subgrupo	Tecnología	Posición
Pacientes con MM Candidatos a TMO	No aplica	VRd	1
		VCd	2
		VDXd	3
		Vd	4
Pacientes con MM No candidatos a TMO	No frágiles	DaraRd	1
		VRd	2
		DaraVMP	3
		VCD	4
		Rd	5
		VMP	6
	Frágiles	VRd	1
		Rd	2
		Vd	3
		Mp	4
		BP	5
	Mantenimiento	V	1
		Dara	2
	Pacientes con MM en Recaída	Primera recaída	DaraRd
DaraPomd			2
DaraVd			3
EloRd			4
IxaRd			5
KRd			6
PomVd			7
Kd			8
Pomd			9
VRd			10

Condición de salud y fase	Subgrupo	Tecnología	Posición
		VDx(lp)d	11
	Segunda recaída	DaraPomd	1
		EloRd	2
		DaraRd	3
		IxaRd	4
		Pomd	5
		DaraVd	6
		RCd	7
		Kd	8
		K	9
		T	10
		Dara	11

Abreviaturas:

Bp: bendamustina/prednisona; **Dara:** daratumumab; **DaraRd:** daratumumab/lenalidomida/dexametasona; **DaraPomd:** daratumumab/pomalidomida/dexametasona; **DaraVMP:** Daratumumab/bortezomib/melfalán/dexametasona; **DaraVd:** daratumumab/bortezomib/dexametasona; **EloRd:** elotuzumab/lenalidomida/dexametasona; **IxaRd:** ixazomib/lenalidomida/dexametasona; **K:** carfilzomib; **Kd:** carfilzomib/dexametasona; **KRd:** carfilzomib/lenalidomida/dexametasona; **Mp:** melfalán/prednisona; **PomVd:** pomalidomida/bortezomib/dexametasona; **RCd:** lenalidomida/ciclofosfamida/dexametasona; **Rd:** lenalidomida/dexametasona; **T:** talidomida; **V:** bortezomib; **VCd:** bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona; **Vd:** bortezomib/dexametasona; **VDxd:** bortezomib/doxorubicina/dexametasona; **VDx(lp)d:** bortezomib/doxorubicina liposomal/dexametasona; **VMP:** bortezomib/melfalán/prednisona; **VRd:** bortezomib/lenalidomida/dexametasona.

Fuente: elaboración propia

7.4 Limitaciones

Es necesario entender que este ejercicio de posicionamiento terapéutico está adaptado para la realidad colombiana, incluyendo las características del sistema de salud, de los pacientes y las consideraciones reglamentarias del INVIMA, motivo por el cual se limitaron los esquemas incluidos en cada una de las poblaciones trabajadas, a aquellos que a la fecha de realización de este PT estaban aprobados por el INVIMA para su uso en el país en la condición de salud de interés. Los datos deben ser interpretados considerando este panorama, particularmente cuando se quieran realizar adaptaciones a otros países o poblaciones diferentes a las establecidas. En caso de que nuevas terapias y combinaciones quieran ser incluidas, se recomienda a las sociedades médicas actualizar la evaluación de efectividad y seguridad incluyendo aquellas tecnologías que no fueron contempladas en el ejercicio preliminar.

La evaluación de efectividad y seguridad de este PT, no da cuenta de todas las posibles terapias empleadas en el manejo del MM reportadas por la literatura en diferentes fuentes, tales como RSL, GPC y protocolos de manejo entre otros.

Solo se incluyeron como terapias a posicionar aquellas que contaban con registro sanitario e indicación INVIMA para el manejo del MM, aunque entre los comparadores de estas terapias se recuperó información de todas las alternativas disponibles en la literatura seleccionada, para garantizar la transparencia y rigor metodológico disminuyendo así posibles sesgos de selección.

No se encontró evidencia científica para varias moléculas con registro e indicación INVIMA para MM en ECAs y RSL con ensayos en fase III; en el caso de no candidatos para la fase de mantenimiento el V y Dara, en recaídas para el VDxd y VRd en primera y para RCd en segunda, por lo cual la posición de estas moléculas se da con el criterio y experiencia clínica del experto.

La mayor parte de la literatura científica no reporta diferenciación en los desenlaces de efectividad y seguridad de los esquemas terapéuticos entre las diferentes poblaciones descritas a priori: frágiles, no frágiles, primera y segunda recaída. Por lo anterior, los resultados en el último panel no se distinguieron entre algunas poblaciones, específicamente en aquellos no candidatos a trasplante (frágiles y no frágiles) y recaídas en general (primera y segunda recaída).

A pesar de que se incluyeron desenlaces duros y blandos para responder todas las preguntas de eficacia y seguridad, se encontró heterogeneidad en el reporte de estos desenlaces. Si bien se parte de los desenlaces duros (SG y SLP) como pilares para evaluar la efectividad de tratamientos en patologías oncológicas, algunos estudios primarios revisados no los reportaron y se limitaron a otros desenlaces blandos y subrogados (RC, MBRP, TRG). Debido a la asociación de algunos desenlaces blandos, tal como MBRP y RC, con los desenlaces duros, se optó por asumir que estos eran representantes próximos a la efectividad real de las terapias en esta condición para permitir una informada votación por el panel de expertos.

La asistencia de los expertos clínicos al tercer panel del PT, y por lo tanto la votación en línea para el posicionamiento de las tecnologías según las preguntas PICO propuestas, no fue la esperada, lo que llevó a emplear el método de votación asincrónica, se tenía previsto un quórum de siete personas y asistieron 4, tres votaron en línea y uno de manera asincrónica. Es importante aclarar que la votación asincrónica garantiza el anonimato y los expertos participantes que votaron, representan a quienes serán los profesionales usuarios de este PT, dada su formación académica y experiencia clínica.

7.5 Conclusiones

El tratamiento del MM debe estar orientado por desenlaces de eficacia, perfil de seguridad, relación riesgo/beneficio y costos de la terapia; en el contexto de las condiciones basales del paciente en términos del cuadro clínico, edad, comorbilidades, estratificación del riesgo citogenético, posibilidad de realizar TAMO y las preferencias del paciente. El tratamiento farmacológico está centrado en controlar la progresión de la enfermedad, evitar complicaciones y mitigar los efectos adversos de la terapia. Es frecuente que durante el curso de la terapia ocurra la refractariedad al tratamiento y la recaída por lo que varios esquemas de tratamiento deben ser empleados según la respuesta previa del paciente.

- Se analizaron datos de 20 estudios, 19 integrativos con bajo riesgo de sesgo y un ECA para la síntesis cualitativa y cuantitativa. La mayor cantidad de información encontrada correspondió a pacientes en recaída, sin embargo, los estudios raramente discriminaron específicamente los resultados de efectividad y seguridad para pacientes después de una o más líneas de tratamiento; solo para supervivencia, fue reportado en algunos este subgrupo.
- **Para pacientes con MM candidatos a TAMO** se seleccionó un MAR con 14 ECAs, solo VDxd y Vd tuvieron evaluación de SLP y no mostraron una diferencia significativa con relación a este desenlace. La SG fue evaluada en 8 de los 14 estudios incluidos. Ninguna de los esquemas comparados mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de RC.
 - Para los desenlaces de seguridad la anemia fue evaluada en la comparación VCd vs VRd, se mostró una frecuencia de anemia grado 3-4 de 0 vs 7 casos respectivamente. La comparación VCd vs VDxd no mostró diferencias en este desenlace. El esquema VRd y VDxd mostraron menor neutropenia en comparación con sus comparadores. Con relación a las infecciones ninguna combinación mostró diferencias.

El posicionamiento de los expertos deja como primera opción de tratamiento el VRd seguida de VCd, Vdxd y Vd.

- **Para pacientes con MM no candidatos a TAMO:** se realizó un MAR con los desenlaces de efectividad de nueve estudios primarios para SLP y de 10 para SG. Dos estudios recientes, MAIA y ALCYONE, mostraron superioridad para desenlaces de eficacia en cuanto a las terapias con DaraRd y DaraVMP, al compararse contra Rd y VMP, respectivamente. Estos resultados fueron consistentes con el MAR, mostrando además superioridad contra otras combinaciones como Rd, Vd, VRd, MPT, Bp y MP para DaraVMP, y MPT y MP para DaraRd en términos de SP a un año. Con respecto a la SLP a un año, DaraRd tiene ventaja estadísticamente significativa contra Rd, Vd, VMP, MPT y MP, mientras que DaraVMP es superior solo contra MP. Comparado con MP, se demostró superioridad en las combinaciones con DaraRd, DaraVMP, VRd y Rd. Para el desenlace RC, DaraVMP fue superior a los regímenes Rd, VMP, MPT y MP.
 - Con relación a los desenlaces de seguridad, las combinaciones de 3 o 4 medicamentos (DaraVMP, MPT, VRd, VMP y DaraRd) presentaron mayores tasas de toxicidad que aquellas con combinaciones con dos medicamentos (Rd, MP y Vd). Con relación a la anemia DaraRd mostró una reducción significativa de eventos en un 45%. El estudio de Niezvisky *et al.* (7), reportó un aumento en los eventos de anemia en el grupo con VMP comparado con Vd. Para el desenlace de neutropenia las terapias triples que incluían DaraRd y MPT tienen mayor riesgo de presentar el evento de neutropenia en comparación con las terapias dobles. El estudio de Niezvisky *et al.* (7),

muestra que la combinación triple con VMP tiene mayor riesgo de presentar neutropenia. Se reportó un aumento en el riesgo de infecciones en pacientes tratados con DaraRd. En cuanto a las neuropatías periféricas, se identificó un mayor riesgo de presentar eventos en pacientes tratados con MPT, VMP y Vd.

El posicionamiento de los expertos deja como primera opción de tratamiento el DaraRd (en no frágiles) y el VRd (en frágiles), siendo consistente con los hallazgos encontrados en la evidencia consultada, donde estas dos combinaciones ocupan los primeros dos lugares en este posicionamiento.

- **Para pacientes con MM en primera recaída** se evaluaron 11 esquemas de tratamiento. Con relación a los desenlaces de efectividad, según lo reportado en la literatura, las combinaciones con mejores resultados con relación a sus comparadores fueron los esquemas con Dara (DaraRd, DaraVd, DaraPomd), EloRd, Pomd y KRd. Para el desenlace SLP se encontró un mejor resultado de DaraRd con respecto a KRd, EloRd, IxaRd, Pomd y Rd. También se obtuvieron resultados favorables para DaraVd y DaraPomd. Para el desenlace de SG los esquemas DaraRd, EloRd y Pomd y KRd mostraron mejores resultados que sus respectivos comparadores. Con relación a la EMR, MBRP y RC se encontró un mejor resultado de DaraPomd con respecto a Pomd.
 - El riesgo de infección es mayor entre pacientes que reciben tratamientos que contienen Pomd y regímenes con Dara. Con relación a la neuropatía periférica, para la comparación DaraVd vs Vd se obtuvieron resultados a favor de DaraVd y para la comparación Kd vs Vd se encontró evidencia a favor de Kd, para las demás comparaciones no se encontraron diferencias. Para la neutropenia en las comparaciones de Dara se produjeron más eventos de neutropenia grado 3 y 4 y finalmente para anemia no hubo diferencia entre los esquemas comparados, excepto para Kd y DaraPomd donde los pacientes tratados presentaron menos eventos en relación con el comparador.

El posicionamiento de los expertos deja como primera opción de tratamiento el DaraRd seguida de DaraPomd y Dara Vd, lo que es consistente con los hallazgos de este posicionamiento, donde las tripletas con daratumumab son más efectivas.

- **Para pacientes con MM en segunda recaída** se encontró un total de tres MAR y cinco RSL. Con relación a la SLP la evidencia fue a favor de KRd vs Rd. Se encontraron diferencias a favor de DaraRd al compararse IxaRd, EloRd, KRd y Pomd. Por otra parte, EloRd fue mejor evaluado al compararse contra Rd y Pomd. También se recuperaron resultados positivos a favor de IxaRd y Pomd. Para la SG hubo resultados favorables para DaraRd, DaraVd y EloRd.
 - Respecto de los desenlaces de seguridad, los más frecuentes fueron la neutropenia y la anemia. El esquema EloRd muestra disminución

en la presentación de neutropenia. Para anemia Kd y DaraRd también disminuyen la presentación de eventos. Con relación a la mortalidad, de encontraron datos de la comparación IxaRd vs Rd no encontrando diferencias. No hubo diferencias importantes con relación a las infecciones.

El posicionamiento de los expertos deja como primera opción de tratamiento el DaraPomd seguida de EloRd, siendo consistente con los hallazgos en este posicionamiento en cuanto la efectividad.

7.6 Consideraciones adicionales

Se tuvieron en cuenta los eventos adversos definidos como críticos en el panel de expertos para evaluar la mielosupresión y otros eventos que comprometieran gravemente el estado de salud del paciente o que pudieran ocasionar la muerte. Al respecto de la neurotoxicidad, la mayoría de los estudios no reportan este desenlace lo que limitó su evaluación. En cambio, fue frecuente el reporte de trombocitopenia, aunque este desenlace no se calificó como crítico y por tanto no se consideró en la síntesis de resultados de este posicionamiento.

Otros estudios podrían llevar a cabo consideraciones específicas de eventos adversos para cada medicamento ya que los pueden ocasionar en mayor o menor medida según su mecanismo de acción y son relevantes según el contexto específico del paciente y las comorbilidades previas.

Los resultados de seguridad y efectividad en recaídas son resultado de un supuesto que nos permite ubicar la combinación de moléculas en cada grupo de acuerdo a la indicación INVIMA en el país, ya que los estudios reportan la mayor parte de los desenlaces como recaídas en general, sin discriminar cuantas líneas de tratamiento previas ha recibido el paciente.

Se recomienda para trabajos posteriores en pacientes con MM tener en cuenta los desenlaces por riesgo citogenético.

Debido a que el TAMO no es una terapia farmacológica no fue evaluada en el alcance de este posicionamiento, sin embargo, debido a los hallazgos positivos del uso del TAMO y de los trasplantes secuenciales se recomienda realizar un ejercicio de síntesis y evaluación de esta terapia para trabajos futuros en pacientes con MM.

Hasta el segundo panel se tuvo en cuenta para la población de no candidatos a trasplante la combinación MPT en fase de inducción, dado que se ratificó para el tercer panel que no cuenta con indicación INVIMA para esta población en la fase relacionada, se tuvo que retirar del posicionamiento.

7.7 Referencias

1. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
2. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice*. 1981;36(1):153–8.
3. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
4. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare*. 1998;15:289–296.
5. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice*. 2002 Jul;112(1/2):167–84.
6. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
7. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Nov;33(33):3921–9.