



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del Mieloma Múltiple

Julio de 2022

Posicionamiento terapéutico No 01 de 2022 Resumen



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud

1 Generalidades de la condición de salud

1.1 Definición y epidemiología de mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea, asociada a la secreción la proteína monoclonal M en suero y/o en orina (1,2). Es una enfermedad incurable con un curso variable. El cuadro clínico incluye la presencia de al menos un síntoma de compromiso de órgano blanco CRAB (hipercalcemia (C), compromiso de la función renal (R), anemia (A) y lesiones óseas líticas (B)).

La respuesta al tratamiento de los pacientes con MM es heterogénea y las medianas de supervivencia global (SG) oscilan entre 2 y 10 años. La enfermedad se caracteriza por la inestabilidad cromosómica y anormalidades citogenéticas que afectan el pronóstico del paciente (3,4). Durante el curso de la enfermedad es predecible que suceda la refractariedad al tratamiento y la recaída (4). A pesar de que no es un cáncer curable hay intervenciones que pueden favorecer la supervivencia y entender la enfermedad como una entidad tratable (5).

El MM es una enfermedad rara y representa del 1 al 1.8% de todos los cánceres. Es la segunda patología hematológica maligna más frecuente después del linfoma no Hodgking. 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 (6). La incidencia del MM es variable en las diferentes regiones del mundo, es mayor en Asia (36%) y Europa (28.9%) (6). En Latinoamérica y el Caribe se contabiliza el 8.6% de los casos incidentes mundiales (6). Con relación a la mortalidad, en el periodo 2010-2019, se estimaron 113 mil muertes por MM de las cuales 60.4 mil fueron en población masculina.

En Colombia, según datos de Globocan, el MM se ubica en la posición número 19 en el ranking de incidencia de cáncer. En 2020, hubo 1.376 casos nuevos de MM, lo que corresponde al 1.2% de todas las patologías neoplásicas y se produjeron 1.035 muertes por la enfermedad, es decir, el 1.9% de la mortalidad por cáncer en el país fue por MM (7).

Según el último informe del Registro epidemiológico de enfermedades hematológicas y oncológicas (RENEHOC) publicado por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), con 890 pacientes de cuatro ciudades principales en Colombia los pacientes con MM enfrentan dificultades para el diagnóstico y acceso al tratamiento. De esta manera, el 77.4% de los pacientes es diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad y solamente el 28.3% recibieron trasplante autólogo de células madre (TACM), lo que termina impactando

la supervivencia que fue de 48.7% en pacientes no trasplantados comparada con 80.7% en pacientes trasplantados (8).

Según la Cuenta de Alto Costo en Colombia (CAC) para 2020 se reportaron 3.581 casos prevalentes de MM de los cuales el 71.8% están afiliados al régimen contributivo y 21.4% al subsidiado. Para este mismo año, se reportan 450 casos nuevos de MM (9). 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 (10).

1.1 Factores de riesgo y pronóstico

Existe un aumento del riesgo de dos a cuatro veces de desarrollar MM en familiares con diagnóstico establecido, lo cual respalda la predisposición por variantes genéticas heredadas (11). Los factores de riesgo para MM son obesidad, inflamación crónica y exposición a pesticidas, solventes orgánicos, radiación o el consumo de comida de mar contaminada con metales pesados. Otros antecedentes de importancia son los trastornos del sistema inmune e infecciones (12).

El pronóstico de estos pacientes está relacionado con la calidad de vida y la supervivencia libre de progresión (SLP) dependerá de sus patologías y otras características clínicas de base, la fase de la enfermedad y los esquemas de tratamiento (13,14).

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 (15). Tanto el uso de agentes nuevos como el TACM han mejorado el pronóstico. 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 (12).

1.2 Diagnóstico

Los síntomas del MM son heterogéneos y poco específicos por lo cual el diagnóstico temprano es retardador (16). Los signos y síntomas más frecuentes son dolor óseo, lesiones líticas, anemia, fatiga, infecciones, pérdida de peso, hipercalcemia y disfunción renal (17). Como diagnóstico diferencial deben considerarse la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y el mieloma múltiple latente (MML) (18).

Con frecuencia el diagnóstico es sugerido ante el hallazgo radiográfico de lesiones líticas. 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 (16). Los estudios de imagenología incluyen la resonancia magnética (RM) que tiene alta sensibilidad

para la detección de infiltración medular. 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 (19).

El estudio para el diagnóstico de MM debe incluir conteo de células sanguíneas para descartar anemia, trombocitopenia o leucopenia. El frotis de sangre periférica suele mostrar apilamientos de glóbulos rojos debido a los niveles elevados de proteína sérica o células plasmáticas circulantes (16).

El análisis sérico debe incluir niveles cuantitativos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), EFPs, IFE, así como un ensayo de cadenas ligeras libres en suero con relación kappa (k) a lambda (λ) para obtener información específica sobre el tipo y la cantidad de proteína M presente (16). El uroanálisis 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, LDH y glucosa sanguínea (16), así como evaluación de la proteína M (20).

Un aspecto relevante es la aspiración y biopsia de médula ósea requeridas para la cuantificación de células plasmáticas. Otra herramienta útil es la citometría de flujo, que puede aportar información respecto a perfiles inmunes aberrantes de células plasmáticas (16). Aunque las aberraciones cromosómicas no son parte de los criterios diagnósticos para MM, su evaluación se requiere en los pacientes recién diagnosticados porque aporta información para el pronóstico en términos de duración de la remisión y SG (21).

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 (22). Se han utilizado diferentes sistemas de clasificación del riesgo como el propuesto por el International Myeloma Working Group (IMWG) (23) 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 la hipodiploidía y t(14;20) (24).

A continuación, en la Tabla 1 se describe los criterios diagnósticos del MM.

Tabla 1. Diagnóstico del Mieloma Múltiple

Diagnóstico del Mieloma Múltiple
De acuerdo con los criterios definidos por el IMWG (17), 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:

<p>Evidencia de daño en órganos diana que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente:</p> <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.
<p>Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal ≥ 60%• Relación de cadenas ligeras libres involucrada/no involucrada ≥ 100.• Más de 1 lesión focal en estudios de RM (17).

Fuente: elaboración propia a partir de Rajkumar, 2014 (17)

1.3 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 principalmente en esquemas combinados de dos medicamentos (dupletas), tres (tripletas) o más fármacos. Estos esquemas son ajustados a las características clínicas y a la respuesta al tratamiento.

1.4.1 Pacientes con MM recién diagnosticados elegibles para terapia de dosis alta y TACM

Para pacientes con MM recién diagnosticado (MMRD), en buen estado físico, menores de 70 años y sin comorbilidades, el tratamiento recomendado es la inducción seguida de terapia de dosis alta (TDA) con trasplante autólogo de células madre (TACM) y mantenimiento con lenalidomida (R) (25–27). La finalidad de la terapia de inducción es reducir la carga de la enfermedad antes del trasplante para mantener una respuesta durante tanto tiempo como sea posible con un TACM (28).

Para el régimen de inducción se suele usar una combinación de tres fármacos, que incluye al menos bortezomib (V) y dexametasona (d) (28,29). Para el acondicionamiento antes del TACM el melfalán (M) a dosis altas (200 mg/m²) sigue siendo el régimen de acondicionamiento estándar. En días previos al trasplante se utilizan agentes movilizadores para aumentar las concentraciones circulantes de células madre hematopoyéticas. El filgrastim, con o sin plerixafor, logra una movilización importante para obtener adecuados niveles en los periodos de extracción programados (1). Para la terapia de consolidación el estudio EMN02/HO95 mostró que, la terapia de consolidación con dos ciclos de bortezomib, lenalidomida, dexametsona (VRd) mejoró la SLP en comparación con ninguna consolidación (58.9 frente a 45.5 meses; P = 0.014) (27).

El uso de un segundo TACM planificado como consolidación también se probó en ensayos clínicos. Los pacientes que recibieron dos TACM tuvieron una SLP prolongada en comparación con los que recibieron un TACM (25,30).

La terapia de mantenimiento con (R) después del TACM ofrece beneficios en la SLP y la SG en comparación con el placebo, según se informó en 2 grandes ensayos aleatorizados (31,32). Un metaanálisis mostró que el mantenimiento con (R) 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 (32).

El mantenimiento con (V) mostró un beneficio en la SLP en comparación con el mantenimiento con talidomida (T) en un estudio aleatorizado (33). El ensayo TOURMALINE-MM3 comparó el inhibidor de proteasoma (IP) ixazomib con placebo en 656 pacientes que recibieron terapia de inducción más MDA, TACM. Hubo una reducción del 28% en el riesgo de progresión o muerte con ixazomib (Ixa) (SLP 26.5 frente a 21.3 meses, respectivamente; $P = 0.0023$). En la población de alto riesgo, (Ixa) también ofreció una ventaja de SLP similar a la del placebo ($HR = 0.62$, intervalo de confianza del 95 % = 0.38-1.02) (34).

1.4.2 Pacientes de edad avanzada o pacientes con MMRD no elegibles para terapia de dosis altas y TACM

En este grupo de pacientes deben tenerse en cuenta que la discontinuación de tratamiento afecta en forma negativa los resultados, aunque en los pacientes mayores 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 (35–38).

Con base en un ensayo de fase III que comparó VRd con Rd en pacientes con MMRD 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; $P = 0.0114$) (39) la agencia europea de medicamentos (EMA) aprobó VRd en 2019 para su uso en pacientes con MMRD que no son elegibles para TACM. La sustitución de bortezomib por carfilzomib (K) en la combinación Rd parece no ofrecer mejores resultados (40).

La incorporación de daratumumab (Dara) a VMP y Rd ha creado dos nuevos estándares de atención. DaraVMP y DaraRd fueron aprobados por la EMA en 2019, en base a los resultados de 2 grandes estudios. En el estudio ALCYONE, 706 pacientes con MMRD que no eran elegibles para TACM fueron aleatorizados para recibir 9 ciclos de VMP solo o con Dara (DaraVMP); luego se administró Dara hasta la progresión de la enfermedad (41). 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 ($HR = 0.60$; $P = 0.0003$) (42). En el estudio MAIA, 737 pacientes con MMRD que no eran elegibles para TACM 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 ($HR = 0.56$; $P < 0.001$) (43).

Aunque el mantenimiento no es estándar para los pacientes que no son elegibles para TACM, el mantenimiento con (Ixa) 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 Ixa o placebo. El mantenimiento con Ixa ofreció un beneficio de SLP sobre el placebo (17.4 versus 9.4 meses, HR = 0.65, P = 0.00003) (44).

1.4.3 Tratamiento de pacientes recidivantes/refractarios que han recibido una línea de terapia previa

El TACM de rescate puede ser una opción para los pacientes que han recibido una inducción de primera línea con una combinación triple basada en (V) seguida de un TACM. Las Asociaciones Estadounidense y Europea para el Trasplante Óseo y de Médula han informado que la MDA y el TACM deben considerarse tratamientos apropiados en pacientes que recaigan después de la terapia primaria que incluye un TACM con una duración de remisión inicial de más de 18 meses.

En pacientes en los que no se considere un TACM de rescate, la terapia de segunda línea debe incluir un régimen basado en Rd, es decir, KRd, DaraRd, IxaRd o EloRd para pacientes que recibieron una terapia basada en (V) por adelantado sin (R) o Dara (es decir, VCd, VTd, VMP); se encontró que todas estas combinaciones eran superiores a Rd, en términos de SLP (45–47). 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) (48), y 48.3 frente a 39.6 meses para EloRd frente a Rd (49), respectivamente. 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 IxaRd, junto con DaraRd parece ofrecer el mejor beneficio.

Los pacientes de edad avanzada que recibieron Rd por adelantado sin Dara (50) o los pacientes que recibieron mantenimiento con (R) después del TACM y están progresando (pacientes refractarios a la R), según las pautas anteriores, podrían recibir Kd o DaraVd (los pacientes tratados con Kd o DaraVd tuvieron una SLP significativamente mejorada en comparación con Vd) (51,52). Tres estudios de fase III sugieren que la combinación de pomalidomida (Pom) 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 (51–53).

La aprobación de los regímenes basados en Dara (DaraVTd, DaraVMP y DaraRd) y de VRd, como terapia de primera línea, 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 (54).

Venetoclax promueve la apoptosis de las células de MM. El ensayo de fase III BELLINI evaluó la combinación de venetoclax (Ven) 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) (55). Por lo tanto, VenVd es una opción solo para pacientes con t(11;14) que no respondieron a la (R) y son sensibles a los IP.

Selinexor (S) 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 (R) (56).

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

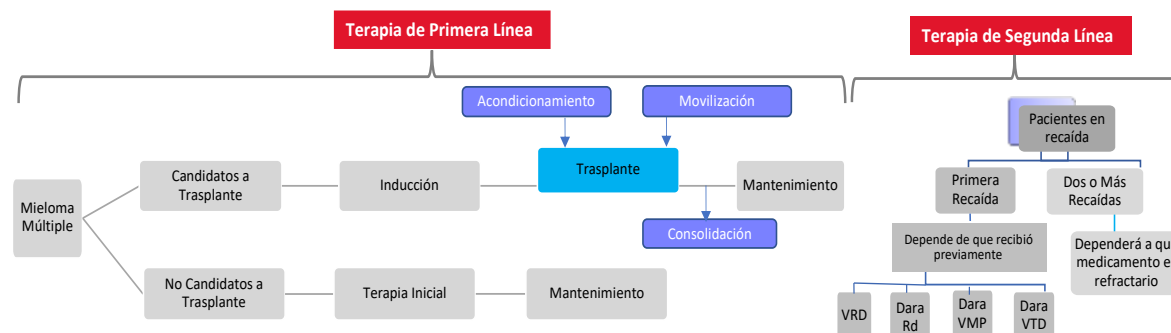
Un estudio reveló que los pacientes refractarios a 2 IP, 2 IMiD (drogas inmunomoduladoras) y un mAb (anticuerpo monoclonal) CD38 tienen una SG de 5,6 meses (57). Para los pacientes que han estado expuestos o son refractarios a V y R, que no han recibido un mAb, DaraKd o IsaKd son opciones adecuadas. Las combinaciones EloPomd e IsaPomd son opciones viables para pacientes que han fracasado en 2 o más líneas de terapias previas, incluyendo (R) y un IP, según los resultados de 2 estudios (58,59).

La combinación DaraPomd ha sido aprobada por la FDA para pacientes que han fracasado en 2 o más líneas de terapias previas, incluyendo (R) y un IP (60). Los pacientes con t(11;14), que son refractarios a la(R) 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. 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 (61). Melflufen también puede ser beneficioso en pacientes refractarios a Dara y Pom (62).

A continuación, se ilustran los grandes grupos de población y opciones terapias en la Figura 1.

Figura 1. Esquema de tratamiento del MM según población



Fuente: elaboración propia a partir de las referencias del tratamiento

2 Pregunta de investigación final

La formulación de la pregunta de investigación se realizó a partir del resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica (GPC), protocolos de manejo y revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), complementada por medio de la consulta a expertos clínicos del grupo desarrollador, y refinada en el panel de expertos. A continuación, se presenta la pregunta de investigación¹, que fue dividida de acuerdo con la población (candidatos a TAMO, no candidatos a TAMO, primera recaída, segunda recaída o más) y con la fase de tratamiento, de esta manera:

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 recaída?

2.1.1 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca los siguientes grupos de población:

- Pacientes candidatos a TAMO en fase de movilización
- Pacientes candidatos a TAMO en fase de acondicionamiento
- Pacientes candidatos a TAMO en fase de consolidación

Por lo anterior, se excluyeron de este posicionamiento terapéutico: filgastrim, plerixafor, busulfán, ifosfamida y carmustina, indicados en la fase de movilización. Se excluyen, además, selinexor, balantamab, mafadotin e isatuximab, dado que no cuentan con registro sanitario INVIMA en Colombia para su comercialización. Finalmente, se excluyó venetoclax por no contar con registro sanitario INVIMA vigente para MM en Colombia.

¹ Las preguntas en estructura PICO (P: Población; I: Intervención; C: Comparadores; O: Desenlaces, del inglés *Outcome*) pueden consultarse en la versión completa del informe.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

3.1 Descripción de las tecnologías 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 la condición de salud (63). 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, lo que representa una mejora en la supervivencia y en su calidad de vida (64).

En la actualidad se encuentran disponibles seis grupos principales de terapias aprobadas para el tratamiento del MM en el país (65). Los agentes clásicos incluyen corticosteroides (dexametasona y prednisona) y quimioterapia con agentes alquilantes (melfalán, bendamustina o ciclofosfamida), o antraciclinas (doxorrubicina) utilizados en esquemas de quimioterapia convencional, ya sea en dupleta, tripletas o combinaciones (64), 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) (64,66,67). 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 (63).

3.2 Mecanismo de acción

3.2.1 Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes empleados para el tratamiento de MM son ciclofosfamida, melfalán y bendamustina. Estos principios activos 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 (68).

3.2.2 Agentes antibióticos citotóxicos

Doxorrubicina hace parte del grupo de las antraciclinas que ejercen su acción al intercalarse con el ADN, afectando la transcripción y replicación celular. Además, este principio forma un complejo tripartita con la topoisomerasa II y el ADN resultando en apoptosis celular (69).

3.2.3 Anticuerpos monoclonales Son glucoproteínas especializadas producidas por las células B con capacidad de reconocer moléculas diana

específicas o antígenos relacionadas con el MM (70). 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 (67).

3.2.4 Glucocorticoides

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, principios con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores potentes (71).

3.2.5 Inmunosupresores

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 (72). Por lo anterior, la talidomida, un derivado del ácido glutámico, se empezó a utilizar para el tratamiento del MM por su potencial efecto antiangiogénico e inmunomodulador. Siendo sus análogos (lenalidomida y pomalidomida) 50 a 200 veces más potentes que la talidomida (72).

3.2.6 Inhibidores de proteasoma

Los inhibidores de proteasoma (IP) hacen parte del grupo de otros agentes antineoplásicos, siendo bortezomib el primer fármaco de este grupo en ser aprobado en pacientes en recaída. El mecanismo de acción de los IP consisten en evitar que los complejos enzimáticos (proteosomas) en las células eliminen las proteínas encargadas de mantener en control la división de las células (34). Ixazomib y carfilzomib son IP de segunda generación, presentando diferencias farmacológicas y de especificidades en la unión a distintas subunidades del proteasoma (67). Su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores acoplados a la proteína G específicos, que se localizan en el cerebro y la médula espinal, regiones involucradas en la transmisión y regulación de estímulos dolorosos. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides (μ , δ y κ) en diversos sitios del sistema nervioso central y otros tejidos (73).

3.3 Esquemas de dosificación

En la Tabla 2 se presenta la dosificación de los medicamentos empleados en el manejo del mieloma múltiple:

Tabla 2. Esquemas de dosificación

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Agentes alquilantes (Análogos de mostazas nitrogenadas)		

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 máximo 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 (Antraciclínas)		
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		
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>

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<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 de elotuzumab más dexametasona 8 mg IV 45 a 90 minutos antes de la infusión. ○ 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.

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<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 pre medicar 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		
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,</p>

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p>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. <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</p>

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p>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 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>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,

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
ixazomib	L01XG03	<p>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</p> <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 bases de datos de Lexicomp (74), AEMPS (75), medicamentos a un clic (71); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

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 lo cual se empleó el software Rayyan® (76); 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 (77,78,87–95,79–86). 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 ensayo clínico aleatorizado (ECA) fue incluido en la síntesis de evidencia (96).

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

4.1 Síntesis de la evidencia

4.1.1 Evaluación de la efectividad

Para dar respuesta a las cuatro preguntas de evaluación de efectividad y seguridad se incluyeron 20 estudios de los cuales 19 fueron RSL con metaanálisis (MA) y metaanálisis en red (MAR) (77,78,87–95,79–86) y un ECA (96). Además se realizó un MAR con los estudios incluidos en la RSL de Ramasamy *et al.* 2020 (88) incorporando un ECA (96) identificado mediante búsqueda dirigida que evalúa

bendamustina (B) para los desenlaces de SLP y SG en pacientes con MM no candidatos a trasplante.

La primera pregunta se planteó para evaluar la efectividad comparativa del tratamiento de **pacientes con MM candidatos a trasplante en fase de inducción**; se seleccionó un MAR publicado por Zeng *et al.* en 2017 (95) el cual evaluó para esta población los desenlaces: supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta global (TRG). Se incluyeron en este estudio 14 ECAs (97,98,107–110,99–106) con 4.763 participantes. Las tecnologías comparadas incluyeron d, VDxd, Td, VAd, Vd, VTd, VCd, VRd, TDxd, VTdC, Cd, Rd y VBMCP-VBAD-B. En todos los estudios que incluyó el MAR, hubo preocupaciones relacionadas con el enmascaramiento de los participantes y de los evaluadores del desenlace.

La comparación VDxd vs Vd no mostró diferencia en términos de SLP (HR 0.89, IC95% 0.65 a 1.2). No se encontró diferencia entre las comparaciones de interés del posicionamiento para el desenlace SG. La certeza de la evidencia fue muy baja para ambos desenlaces por imprecisión, preocupaciones de sesgo y evidencia indirecta.

La respuesta completa (RC), y muy buena respuesta parcial (MBRP) no fueron evaluadas en este MAR seleccionado, al revisar los estudios primarios no se encontró diferencias en las comparaciones de tecnología de interés para responder la pregunta PICO. Otros desenlaces definidos como críticos en el posicionamiento terapéutico no fueron evaluados en el MAR seleccionado ni en los estudios primarios incluidos en éste.

No se encontró evidencia comparativa entre Vd y V para la fase de mantenimiento de pacientes candidatos a TAMO, dentro de los estudios incluidos que permita evaluar la efectividad para esta fase de tratamiento.

Para la segunda pregunta, que busca establecer ¿cuál es la efectividad comparativa del tratamiento inicial o continuo de **pacientes con MM no candidatos a trasplante**? No se encontró evidencia suficiente y discriminada para pacientes frágiles o no frágiles que permitiesen un ranking en cada una de las poblaciones, sin embargo, al realizar un MAR propio que incluyó 9 ECAs, se encontró que en SLP la terapia con DaraRd fue superior 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 MP, todas las terapias fueron superiores en SLP a 1 año. Basados en valores probabilísticos: DaraRd, VRd y DaraVMP estarían entre los tres primeros esquemas más efectivos respectivamente. La certeza de la evidencia fue moderada.

Para SG, el MAR de elaboración propia encontró 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 los estudios que incluyeron MP como referencia ($I^2 = 4.8\%$, valor $p = 0.35$, tau = 0.13). La certeza de la evidencia fue moderada. Los esquemas con DaraVMP, DaraRd y VRd fueron los tres más efectivos respectivamente según p-score. Los resultados de los estudios integrativos seleccionados (19 RSL con MA y MAR) (77,78,87–95,79–86) no reportaron datos de MBRP.

Se seleccionó el MAR de Sekine *et al.* 2019 (90) para evaluar RC; se encontró una diferencia en este desenlace que favorece a Dara-VMP versus Rd (RR 3.28; ICr95% 1.6 a 6.61), VMP (RR1.73; ICr95% 1.4 a 2.16), MPT (RR 5.17; ICr95% 2.68 a 10.72) y MP (RR 13.6; ICr95% 7.74 a 26.18); la certeza de la evidencia fue moderada. El ranking probabilístico para ser mejor opción, mostrado por este MAR para el desenlace RC fue: DaraVMP, VMP, VRd, Vd, Rd y MP respectivamente.

La tercera pregunta: ¿Cuál es la efectividad de los tratamientos para **pacientes con MM en primera recaída?** implicó la selección de estudios integrativos de bajo riesgo de sesgo que incluyeron estudios primarios que no diferenciaron suficientemente el tratamiento previo de los sujetos de estudio, por lo tanto, se presenta la síntesis de evidencia para el grupo general de primera recaída.

Se encontró y evaluó el estudio de Dimopoulos *et al.* (2018) (80) para analizar la efectividad medida por SLP. Se encontró un resultado que favorece a DaraRd con respecto a KRd (HR 0.52, IC95% 0.31 a 0.86); la certeza en la evidencia fue moderada. Así mismo se encontró una diferencia que favorece a DaraRd comparado con EloRd (HR 0.48 IC95% 0.29 a 0.80), IxaRd (HR 0.43 (IC95% 0.25 a 0.74), y Pomd (HR 0.27 IC95% 0.18 a 0.41), con una moderada certeza de la evidencia. El ranking reportado por el MAR demuestra el siguiente orden para SLP: DaraRd, EloRd y en la tercera posición: KRd e IxaRd.

En otro estudio, Maiese *et al.* (2018) (86) incorporó el análisis de una segunda red en la cual se encontró un mejor resultado para DaraVd con respecto a Kd (HR 0.42, IC95% 0.25 a 0.71) la certeza de la evidencia fue moderada.

En un ECA incluido en la RSL de Kiss *et al.* 2021 (83), Dimopoulos *et al.* (2021) (111), 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.

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.

En el estudio de Dimopoulos *et al.* (2018) (80) se incluyeron DaraRd, EloRd, IxaRd, KRd y Pomd dentro de las comparaciones realizadas. Se encontró una diferencia que favorece a DaraRd con respecto a Pomd (HR 0.37, IC95% 0.27 a 0.82); EloRd mostró ser mejor que Pomd (HR 0.58, IC95% 0.37 a 0.89); así mismo KRd mostró una diferencia a favor comparado con Pomd (HR 0.59, IC95% 0.38 a 0.92) La certeza de la evidencia para estas comparaciones fue moderada. En un segundo MAR (Weisel *et al.* 2019) (112) no se encontró diferencia en la comparación entre DaraVd y Kd para SG.

En síntesis, DaraRd, EloRd y KRd no mostraron diferencias para SG entre ellos, pero si una diferencia a favor cuando se comparó con Pomd.

En cuanto a enfermedad mínima residual (EMR), el estudio de Dimopoulos *et al.* (2021) (111) 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. Este mismo estudio encontró para el desenlace RC un mejor resultado para DaraPomd con respecto a Pomd (OR 6.7, IC95% 2.3 a 19.9); la certeza en la evidencia para este desenlace fue moderada.

Para MBRP el estudio de Dimopoulos *et al.* (2021) (111) 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.

Finalmente, para responder la cuarta pregunta: ¿Cuál es la efectividad de los tratamientos para **pacientes con MM en segunda recaída o más?** se seleccionaron estudios integrativos (MAR) de bajo riesgo de sesgo, que incluyeron estudios primarios que no analizaron por subgrupos el tipo de tratamiento previo recibido, sin embargo, se presenta la síntesis de evidencia para el grupo general de segunda recaída.

Para el desenlace de SLP se encontró en el estudio de Dimopoulos *et al.* (2018) (80) una diferencia a favor de DaraRd al compararse contra IxaRd (HR 0.5, IC 95% 0.33 a 0.74, certeza baja), EloRd (HR 0.58, IC 95% 0.35 a 0.97, certeza baja); KRd (HR 0.55, IC 95% 0.34 a 0.89, certeza moderada), y Pomd (HR 0.27, IC 95% 0.18 a 0.41, certeza baja).

En el mismo estudio, se encontró para SLP una diferencia de efecto a favor de EloRd comparado con Pomd (HR 0.5, IC 95% 0.36 a 0.68, certeza baja). No se encontraron diferencias al compararse contra IxaRd y KRd. Para IxaRd se encontró diferencia a su favor con respecto a Pomd (HR 0.54, IC 95% 0.38 a 0.76, certeza baja).

Al evaluar la efectividad con el desenlace de SG, se seleccionaron los MAR de Dimopoulos *et al.* 2018 (80), Weisel *et al.* 2019 (93) y Maiese *et al.* 2018 (86).

En el estudio de Dimopoulos *et al.* 2018 (80), DaraRd mostró una diferencia de efecto a su favor para SG con respecto a Pomd (HR 0.37, IC95% 0.27 a 0.82) con una baja certeza de la evidencia por riesgo de sesgo y evidencia indirecta; no se presentaron diferencias al compararse contra IxaRd, KRd ó EloRd. En el mismo estudio, EloRd demostró una medida de efecto a su favor comparado con Pomd (HR 0.58 IC95% 0.37 a 0.89). No encontraron diferencias entre las demás comparaciones de interés para el presente posicionamiento terapéutico (PT), tampoco en los estudios integrativos de Weisel *et al.* 2019 (93) y Maiese *et al.* 2018 (86) para este desenlace.

Para el desenlace MBRP no se encontró diferencia en las comparaciones entre las tecnologías de interés del presente PT para segunda recaída.

El desenlace de RC fue evaluado mediante el estudio de Kiss *et al.* 2021 (83), que mostró una diferencia de efecto que favorece a DaraRd comparado con Pomd (OR 7.95 IC95% 3.24 a 19.49). No se encontró diferencia en otras comparaciones de interés del presente posicionamiento terapéutico (PT) para este desenlace y en esta población. En este mismo estudio se evaluó el desenlace EMR encontrando una diferencia que favorece a DaraRd comparado con Pomd (OR 4.71 IC95% 1.31 a 16.88).

En síntesis, el esquema DaraRd mostró en diferentes estudios ser superior a Pomd para desenlaces como RC, EMR, SG y SLP y mostró una diferencia que le favorece comparado con EloRd, KRd, IxaRd para SLP, pero no para otros desenlaces en segunda recaída.

4.1.2 Evaluación de la seguridad

La evaluación de seguridad de las tecnologías objeto del presente PT se realizó con base en la definición de desenlaces de seguridad críticos dentro de ellos: anemia grado 3-4, neutropenia grado 3-4, neuropatía grado 3-4 e infección grado 3-4 para cada una de las poblaciones incluidas en las preguntas PICO: pacientes con mieloma múltiple candidatos a TAMO, no candidatos a TAMO, primera recaída, y segunda o más recaídas.

En **pacientes con MM candidatos a TAMO** se seleccionó el estudio de Zeng *et al.* 2017 (95), un MAR en el cual la comparación VCd vs VRd mostró una frecuencia de anemia grado 3-4 de 0 vs 7% respectivamente, no obstante, el RR no fue estimable. Las demás comparaciones entre sí que incluyeron VDxd no mostraron diferencias.

En el mismo estudio, VRd mostró menor riesgo de neutropenia grado 3 – 4 comparado con VCd (RR 0.31 IC95% 0.10 a 0.91). La certeza de la evidencia fue baja debido a imprecisión seria y riesgo de sesgo. No se encontró diferencias en las demás comparaciones entre combinaciones de interés que incluyeron VDxd.

Para **pacientes no candidatos a TAMO** se seleccionaron los estudios integrativos de Giri *et al.* (82), Kiss *et al.* (83) y Piechotta *et al.* (87) que evaluaron desenlaces de seguridad para combinaciones de interés como DaraVMP, MPT, VRd, VMP, DaraRd, Rd, MP y Vd.

Anemia grado 3-4

El estudio de Kiss *et al.* (83) mostró una diferencia que favorece a DaraRd comparado con Rd en el riesgo de producir anemia grado 3 – 4 (OR 0.55 IC95% 0.36 a 0.82). No se encontraron otras diferencias en las comparaciones realizadas para este desenlace en este u otro de los estudios seleccionados.

Neutropenia grado 3-4

El estudio de Piechotta *et al.* (87) no demostró diferencias en la presentación de neutropenia de Rd y VMP comparado con MP. Se encontró un aumento en el riesgo con la combinación MPT con respecto a MP (RR 1.92; IC95% 1.33, 2.7), con una baja certeza de la evidencia. En el mismo estudio se observó que DaraRd tiene mayor riesgo de neutropenia grado 3-4 comparado con Rd, (OR 1.83; IC95% 1.36 a 2.46) y de VMP vs MP (RR 1.92; IC95% 1.33 a 2.77), la certeza de esta evidencia fue baja. Por otro lado, el estudio de Niezvsy *et al.* Incluido en el mismo estudio de Piechotta *et al.* (87), mostró un odds mayor para provocar neutropenia grado 3 – 4 comparado con Vd (OR 15.3; IC95% 4.6 a 50.8), con baja certeza de la evidencia.

Infeción

La RSL publicada por Piechotta *et al.* (87) no encontró diferencia para el riesgo de infección en la comparación de MPT versus MP. El estudio de Facon *et al.* (43) 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).

Neuropatía grado 3-4

En cuanto a las neuropatías periféricas, la RSL de Piechotta *et al.* (87) comparó MPT, Rd, VD, VMP y MP entre ellos, encontrando un mayor riesgo de presentar eventos de neuropatía periférica en pacientes tratados con MPT comparado con MP (RR 4.4; IC95% 1.7 a 11.1), de VMP comparado con MP (RR 88.2; IC95% 5.36, 1451.11) y Vd con respecto a MP (RR 441.08; IC95% 7.74 a 25145), sin embargo la certeza de la evidencia es baja por imprecisión. El mismo estudio encontró una diferencia en el efecto que favorece a Rd comparado con MPT (RR 0.13; IC95% 0.05 a 0.31), con una moderada certeza de la evidencia.

En **pacientes con diagnóstico de MM en primera recaída**, se seleccionó el metaanálisis de Kiss *et al.* 2021 (83) para evaluar la seguridad, en el cual para el desenlace de anemia grado 3-4 se encontró una diferencia que favorece a DaraPomd comparado con Pomd (OR 0.26 IC95% 0.15 a 0.45), la certeza de la evidencia fue de moderada. En otro estudio, Maiese *et al.* 2018 (86) encontró un riesgo mayor de anemia grave para Kd comparado con Vd (OR 1.54 IC95% 1.03 a 2.31) con calidad de la evidencia baja.

Neutropenia grado 3-4

No se encontró evidencia comparativa para las tecnologías de interés del presente PT y para pacientes en primera recaída, sin embargo, en la RLS de Kiss *et al.* 2021 (83) que incluyó el estudio Apollo *et al.* 2021 (111) se encontró una medida de efecto para neutropenia grado 3-4 mayor para el esquema DaraPomd comparado con Pomd (OR 2.05 IC95% 1.28 a 3.27) lo que favorece a Pomd. La calidad de la evidencia fue moderada.

Infeción grado 3-4

Para este desenlace la RLS de Kiss *et al.* 2021 (83) que incluyó el estudio Apollo 2021 *et al.* (111), mostró una medida de efecto que favorece a DaraPomd comparado con Pomd (OR 0.28, IC95% 0.15 a 0.52) por menos eventos de infección respiratoria; la certeza de la evidencia fue moderada. No se presentaron diferencias en las demás comparaciones de interés para el PT que incluyeron KRd, EloRd, IxaRd y Kd. No se encontró diferencia para el desenlace específico de neumonía grado 3- 4 para las comparaciones antes mencionadas y en los estudios seleccionados.

Neuropatía periférica grado 3-4

No se encontró diferencia entre combinaciones de interés para el presente posicionamiento terapéutico en la evidencia comparativa evaluada para este desenlace mediante los estudios integrativos de Kiss *et al.* 2021 (83), Dimopoulos *et al.* 2018 (80) y Maiese *et al.* 2018 (86).

En **pacientes con diagnóstico de MM en segunda o más recaída**, que corresponde a la población de la cuarta pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad, se seleccionó los estudios de Balmaceda *et al.* (2021), Kiss *et al.* 2021 (83), Cao *et al.* (2021), Dimopoulos *et al.* 2018 y Maiese *et al.* 2018 (86) (79,80,83,86,113) que mostraron desenlaces de seguridad; las combinaciones comparadas incluyeron DaraVd, K, Kd, IxaRd, EloRd, Pomd y T.

Neutropenia grado 3-4

Considerando las combinaciones con registro INVIMA para uso en segunda recaída o más, solo se encontró diferencia que favorece a Pomd para este desenlace, en el estudio de Kiss *et al.* 2021 (83) donde se reportó un OR 2.05 (IC95% 1.28 a 3.28) para la comparación DaraPomd vs Pomd; con una calidad de la evidencia alta.

Para el desenlace muerte, no se encontró diferencias en las comparaciones incluidas en el estudio de Maiese *et al.* 2018 (86) que la evaluó.

Anemia grado 3-4

El desenlace de anemia incluyó los resultados de 3 RSL, Kiss *et al.* 2021 (83), Maiese *et al.* 2018 (86), y Balmaceda *et al.*, 2021 (113). Considerando las combinaciones con registro INVIMA para uso en segunda recaída o más, no se encontraron diferencias entre las comparaciones de interés para este desenlace.

Así mismo, para el desenlace infección grado 3-4 y considerando las combinaciones con registro INVIMA para uso en segunda recaída o más, no se encontró diferencias en las medidas de efecto de las comparaciones reportadas en el estudio Maiese *et al.* 2018 (86).

5 Evaluación económica

En análisis se realizó orientado al tratamiento farmacológico de MM por grupo de población y fase de tratamiento para los que se obtuvo evidencia: candidatos a trasplante (CT), no candidatos a trasplante (NCT) y recaídas. Por un lado, es

importante aclarar que en el grupo de NCT se agruparon los pacientes frágiles y no frágiles, y en el grupo de recaídas no se diferencia por tipo de recaída. Por otro lado, no fue posible realizar evaluación económica para la terapia continua en NCT y no se obtuvo evidencia para todas las tecnologías planteadas en la pregunta de investigación, sin embargo, se tuvieron en cuenta para el cálculo del costo de tratamiento anual.

En la **Tabla 3** se presentan a continuación los costos para cada los cuatro grupos de población.

Tabla 3. Costos del tratamiento anual farmacológico por grupo de población

Grupo	Alternativas de evaluación	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Inducción CT	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 50.192.382	\$ 64.273.221	\$ 95.397.445
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.554.051	\$ 61.750.867	\$ 91.910.313
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-oral)	\$ 9.127.923	\$ 12.596.295	\$ 18.512.617
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-iny)	\$ 7.544.562	\$ 10.761.281	\$ 16.391.191
	Bortezomib, dexametasona (Vd-oral)	\$ 7.459.169	\$ 10.413.217	\$ 15.486.463
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd-oral)	\$ 2.232.207	\$ 4.980.729	\$ 9.070.272
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd-iny)	\$ 1.617.833	\$ 3.719.552	\$ 7.108.760
Inducción NCT (frágiles y no frágiles)	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 50.192.382	\$ 64.273.221	\$ 95.397.445
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.554.051	\$ 61.750.867	\$ 91.910.313
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-oral)	\$ 9.127.923	\$ 12.596.295	\$ 18.512.617
	Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCd-iny)	\$ 7.544.562	\$ 10.761.281	\$ 16.391.191
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-oral)	\$ 310.001.711	\$ 329.503.690	\$ 373.937.692
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-iny)	\$ 308.158.589	\$ 327.611.924	\$ 371.976.181
	Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)	\$ 277.206.111	\$ 280.030.646	\$ 285.435.735
	Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)	\$ 13.074.011	\$ 16.964.970	\$ 30.841.851
	Lenalidomida, dexametasona (Rd-oral)	\$ 27.910.623	\$ 45.545.285	\$ 126.138.645
Bortezomib, dexametasona (Vd-oral)	\$ 7.459.169	\$ 8.416.123	\$ 10.474.419	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de mieloma múltiple

Grupo	Alternativas de evaluación	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
	Bendamustina, prednisona (Bp)	\$ 11.727.145	\$ 12.305.952	\$ 13.131.567
	Melfalán, prednisona (MP)	\$ 766.873	\$ 864.053	\$ 938.522
Terapia de mantenimiento NCT (no frágiles)	Bortezomib en monoterapia (V)	\$ 3.105.974	\$ 3.566.438	\$ 4.561.714
	Daratumumab en monoterapia (Dara)	\$ 156.128.090	\$ 156.329.795	\$ 156.504.662
Recaídas	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-oral)	\$ 51.023.862	\$ 64.273.221	\$ 94.496.785
	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd-iny)	\$ 48.566.366	\$ 61.750.867	\$ 91.881.436
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-oral)	\$ 401.076.431	\$ 420.696.070	\$ 465.232.078
	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DaraRd-iny)	\$ 399.233.309	\$ 418.804.305	\$ 463.270.567
	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd-oral)	\$ 242.234.813	\$ 247.795.666	\$ 259.529.512
	Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd-iny)	\$ 239.777.317	\$ 245.273.312	\$ 256.914.164
	Carfilzomib, dexametasona (Kd-oral)	\$ 225.145.929	\$ 225.844.189	\$ 226.386.382
	Carfilzomib, dexametasona (Kd-iny)	\$ 222.688.433	\$ 223.321.836	\$ 223.771.034
	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd-oral)	\$ 219.947.292	\$ 230.597.994	\$ 255.117.878
	Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (EloRd-iny)	\$ 219.128.360	\$ 229.755.765	\$ 254.233.530
	Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd-oral)	\$ 248.278.994	\$ 250.471.441	\$ 254.805.170
	Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd-iny)	\$ 246.640.664	\$ 248.789.872	\$ 253.061.605
	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IxaRd-oral)	\$ 264.791.674	\$ 290.582.080	\$ 349.629.912
	Pomalidomida, dexametasona (Pomd-oral)	\$ 345.481.300	\$ 369.305.120	\$ 423.611.046
	Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDx(lp)d-oral)	\$ 15.640.169	\$ 17.802.934	\$ 22.064.002
	Daratumumab en monoterapia (Dara)	\$ 286.234.832	\$ 286.604.624	\$ 286.925.213
	Carfilzomib en monoterapia (K)	\$ 310.096.994	\$ 310.969.143	\$ 311.535.582
	Lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona (RCd-oral)	\$ 65.285.746	\$ 84.542.223	\$ 128.814.877
	Talidomida en monoterapia (T)	\$ 8.289.526	\$ 9.194.242	\$ 10.542.353

Grupo	Alternativas de evaluación	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd-oral)	\$ 642.317.507	\$ 666.817.342	\$ 722.019.673
	Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DaraPomd-iny)	\$ 629.415.654	\$ 653.574.986	\$ 708.289.095
	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd-oral)	\$ 245.227.129	\$ 263.393.981	\$ 304.540.442
	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PomVd-iny)	\$ 244.203.172	\$ 262.343.000	\$ 303.450.713

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 SISMED, los precios regulados y el valor de referencia de la nota técnica de la Resolución 586 de 2021.

Para modelar el curso de la condición se construyó un modelo de Markov para cada grupo de población. Como se muestra en la Figura 2, en el modelo de inducción para CT se consideraron cuatro estadios de salud: libre de progresión, progresión de la enfermedad, trasplante y muerte. Por su parte, en el modelo de inducción para NCT y para recaídas se consideraron tres estadios de salud: libre de progresión con inducción, progresión de la enfermedad y muerte. En el caso de inducción para NCT cuando un paciente progresa pasa a una segunda línea de tratamiento, mientras que en el caso de recaída pasa a una tercera línea o posterior. Los estadios de progresión de la enfermedad, trasplante y muerte son absorbentes, es decir, una vez los pacientes pasan a estos estadios salen del modelo.

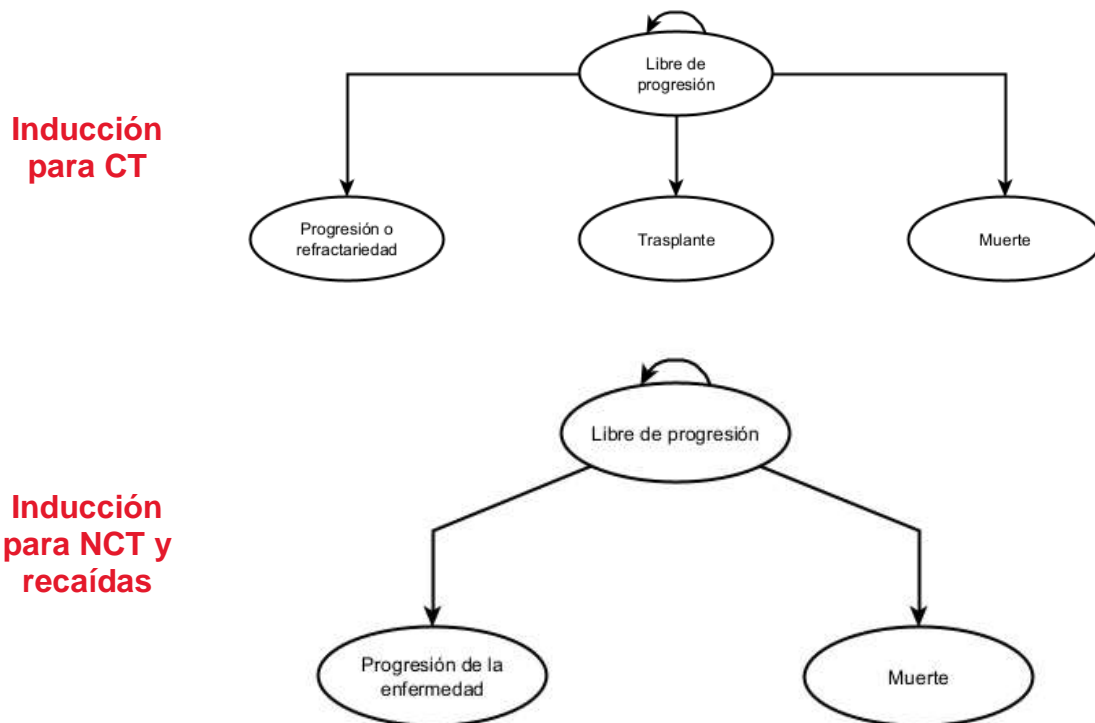
En el modelo se realizan los siguientes supuestos:

- Perspectiva del tercer pagador: costos directos y los relevantes para el SGSSS.
- El horizonte temporal es hasta el fallo o la muerte con ciclos mensuales para inducción en CT y NCT, y un horizonte temporal de un año para recaídas.
- Se descuentan costos y beneficios en salud a una tasa de 5% solo para los modelos de inducción.
- La probabilidad de trasplante para el modelo de inducción en CT se obtuvo del estudio de Abello *et al.* (8).
- El desenlace principal fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC) extraídos de los estudios de Hatswell *et al.* (114) y Weisel *et al.* (115) para libre progresión según fase de tratamiento y eventos adversos, respectivamente.
- La probabilidad de desarrollar un evento adverso agudo es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos agudos. Los eventos adversos agudos considerados son: neutropenia, anemia, infección por

hongos, sepsis, neumonía, trombocitopenia, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, falla cardíaca y fibrilación auricular.

- La probabilidad de desarrollar un evento adverso crónico se deriva en un estadio adicional en el que el paciente se encuentra en libre progresión con un evento adverso crónico como neuropatía periférica.
- No se modelan las interacciones entre pacientes o poblaciones de pacientes o entre los diferentes cursos de acción.
- En los casos que no se obtuvo la supervivencia global (SG) en la terapia de recaída, 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.
- El valor de referencia del umbral de costo-efectividad (UCE) es el 86% de un PIB per cápita = \$ 17.122.725,6 con base en el estudio de Espinosa, *et al.* (2021).

Figura 2. Modelos de decisión



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 metaanálisis 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.

Por medio del modelo decisiones, se obtuvieron resultados del análisis de costo-utilidad (ACU) para cada una de las comparaciones en la que se encontró evidencia por grupo de población y fase de tratamiento. Los resultados se presentan en la **Tabla 4**, donde se muestra cuál es la alternativa CE dentro de cada una de las comparaciones.

Tabla 4. Resultados ACU

Grupo	Comp	Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
Inducción CT	1	VCd	\$ 28.787.949	0,9910					Sí
		VRd	\$ 71.649.174	0,9482	\$ 42.861.225	-0,0427988	Dominada	VCd	No
Inducción NCT	1	VMP	\$ 43.594.514	1,1941					Si
		DaraVMP	\$ 276.063.345	1,5022	\$ 232.468.830,55	0,30803	\$ 754.695.421	VMP	No
	2	MP	\$ 30.395.439	1,3017					Si
		VMP	\$ 54.865.490	1,3190	\$ 24.470.051	0,01736	\$ 1.409.808.769	MP	No
	3	Vd	\$ 28.905.272	1,1051					Si
		VMP	\$ 39.431.929	1,1421	\$ 10.526.657	0,03700	\$ 284.504.236	Vd	No
	4	Vd	\$ 36.061.006	1,2618					Si
		VRd	\$ 93.342.753	1,6337	\$ 57.281.746,90	0,37187	\$ 154.035.778	Vd	No
	5	Rd	\$ 82.337.948	1,3667					Sí
		DaraRd	\$ 293.454.634	1,5678	\$ 211.116.686	0,20111	\$ 1.049.736.399	Rd	No
6	Rd	\$ 86.820.073	1,4803					Sí	
	VRd	\$ 100.745.692	1,7050	\$ 13.925.618,15	0,22468	\$ 61.980.337	Rd	No	
Recaídas	1	Kd	\$ 201.788.267	0,5186					Sí
		DaraVd	\$ 218.480.537	0,5425	\$ 16.692.269	0,02389	\$ 698.701.954	Kd	No
	2	Pomd	\$ 313.618.164	0,4951					Sí
		DaraPomd	\$ 588.934.508	0,5281	\$ 275.316.344	0,0329	\$ 8.355.427.347	Pomd	No
	3*	EloRd	\$ 232.020.274	0,5662					P. 1

Grupo	Comp	Alternativas de evaluación	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Ref.	¿Es CE?
		KRd	\$ 239.616.053	0,5662	\$ 7.595.780	0,0000	Dominado	EloRd	P. 2
		DaraRd	\$ 275.816.360	0,5749	\$ 36.200.306	0,0087	\$ 4.163.682.684	KRd	P. 3
		IxaRd	\$ 282.224.480	0,5645	\$ 6.408.120	-0,0104	Dominado	DaraRd	P. 4
		Pomd	\$ 345.300.000	0,5452	\$ 63.075.521	-0,0193	Dominado	IxaRd	P. 5

*Para la comparación 3 de la fase de recaídas se detalla la posición de cada alternativa según el BMN.

Fuente: elaboración propia. Abreviaturas. **Comp**: comparación. **Ref.**: referencia. **RICE**: razón incremental de costo-efectividad. **CE**: costo-efectivo. **AVAC**: años de vida ajustados por calidad. **VRd**: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. **VCd**: bortezomib, ciclofosfámid, dexametasona. **Vd**: bortezomib, dexametasona. **Rd**: lenalidomida, dexametasona. **DaraRd**: daratumumab, lenalidomida, dexametasona. **DaraVMP**: daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona. **VMP**: bortezomib, melfalán, prednisona. **MP**: melfalán, prednisona. **Kd**: carfilzomib, dexametasona. **KRd**: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. **DaraVd**: daratumumab, bortezomib, dexametasona. **EloRd**: elotuzumab, lenalidomida, dexametasona. **IxaRd**: ixazomib, lenalidomida, dexametasona. **Pomd**: pomalidomida, dexametasona. **DaraPomd**: daratumumab, pomalidomida, dexametasona.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

Se realizó por medio de un panel conformado por expertos temáticos que contó con la presencia de los miembros del grupo desarrollador, personal del área de participación del IETS y de un delegado del Ministerio de Salud. La votación se llevó a cabo de manera anónima y la calificación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. Tres expertos realizaron la votación de forma sincrónica y uno de forma asincrónica a quien se le envió un instructivo detallado con los formularios.

Durante la sesión, las dudas presentadas fueron aclaradas, sustentadas y complementadas con respecto a los datos presentados 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:

Tabla 5. Resumen del posicionamiento terapéutico

Condición de salud	Subgrupo	Tecnología	Posición
Pacientes con MM Candidatos a TMO	No aplica	VRd	1
		VCd	2
		VDXd	3
		Vd	4
Pacientes con MM	No frágiles	DaraRd	1

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de mieloma múltiple

Condición de salud	Subgrupo	Tecnología	Posición
No candidatos a TMO		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
VDx(lp)d			11

Condición de salud	Subgrupo	Tecnología	Posición
	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

6.1 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

- 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 específicamente 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.* (116), 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 Niezovsky *et al.* 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 lxaRd 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.

Se tuvieron en cuenta los eventos adversos definidos como críticos en el primer 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.

6 Referencias bibliográficas

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. 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.
 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. 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.
 6. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Multiple Myeloma. Globocan. 2020. p. 2.
 7. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Colombia. Globocan. 2020. p. 2.
 8. 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;
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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).
 12. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet. 2021 Jan;397(10272):410–27.
 13. 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. 2020 Apr;38(11):1126–37.
 14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020 May;95(5):548–67.

15. Gavriatopoulou M, Paschou SA, Ntanasis-stathopoulos I, Dimopoulos MA. Metabolic Disorders in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov;22(21).
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2014 Feb;7(1):21–31.
22. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* 2012 Apr;12(5):335–48.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013;27(3).
36. 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).

37. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11).
38. 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).
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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 Aug;373(7):621–31.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Gavriatopoulou M, Kastiris 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.
 55. 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.
 56. 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;
 57. 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.
58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. 2018;1–7.
 65. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
 66. Abello-Polo V, Enciso-Olivera L, Mantilla W, Espinosa D, Leon G. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple. 2020. 1–296 p.
 67. Oriol A, Motlló C. Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(6):268–74.
 68. Florez J. Farmacología Humana. 6a edición. 2014. 1197 p.
 69. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. *J Chem Inf Model*. 13th ed. 2013;53:1689–99.
 70. Machado NP, Téllez GA CJ. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Asoc Colomb infectología*. 2006;10(3).

71. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic.
72. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Caballero García A MA. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. 2018;146:1444–51.
73. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937 p.
74. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
75. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios. España: Ministerio de sanidad - Gobierno de España; 2017.
76. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
77. 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):730.
78. 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.
79. 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.
80. 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>
81. 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.
82. 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.
83. 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).
84. 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)).
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.

93. 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.
94. 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.
95. 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*. 2017;Volume 9:287–98.
96. 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).
97. 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*. 2015;15:e146.
98. 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.
99. 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*. 2008;112(1):129–35.
100. 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*. 2010;376(9758):2075–85.
101. 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.

102. 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*. 2010;28(30):4621–9.
103. 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*. 2015;171(3):344–54.
104. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):35–9.
105. 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;127(21):2569–74.
106. 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*. 2010;115(6):1113–20.
107. 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*. 2012;120(8):1589–96.
108. 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*. 2011;118(22):5752–8.
109. 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*. 2012;30(24):2946–55.
110. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431–6.
111. 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.
112. 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.
 113. 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).
 114. 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.* 2019 May;28(5):653–65.
 115. 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.* 2015 Sep;15(9):519–30.
 116. 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.