

Guía de Práctica Clínica

para el tratamiento del mieloma múltiple.

Guía para Profesionales de la Salud.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - **ACHO**
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - **FUCS**



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS

Vigilada Mineducación



SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ
HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Colombia

ISBN: 978-958-59863-5-0
Bogotá, Colombia
Febrero de 2020

¹ Para conocer detalles metodológicos exhaustivos, y todos los anexos se debe consultar la versión completa.

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA –GDG

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Guillermo Sánchez Vanegas

- Especialista en epidemiología general
- Magíster en epidemiología clínica
- Doctor en salud pública
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Director de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Carlos Castro

- Médico
- Especialista en epidemiología. MSc Investigación y docencia
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Coordinador logístico y consensos

INVESTIGADOR PRINCIPAL, DIRECCIÓN DEL EQUIPO CLÍNICO

Virginia Abello

- Especialista en Hematología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José

EQUIPO DESARROLLADOR

Expertos Temáticos

Virginia Abello

- Especialista en Hematología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José
- Presidente ACHO

Leonardo Enciso

- Especialista en Hematología
- Instituto Nacional de Cancerología - ACHO
- Investigador

William Mantilla

- Especialista en Hematología y Oncología
- Fundación Cardio Infantil - ACHO
- Investigador

Daniel Espinosa

- Especialista en Hematología
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José.
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Investigador

Guillermo León

- Especialista en Hematología y Oncología
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José
- Investigador

Expertos metodológicos

Guillermo Sánchez Vanegas

- Médico
- Magíster en Epidemiología Clínica
- Doctor en Salud Pública.
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Investigador Principal
- Líder metodológico de la Guía y Director del Proyecto.
- Epidemiólogo 1

Diana Buitrago García

- Enfermera
- Especialista y Magíster en Epidemiología Clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Investigador
- Epidemiólogo 2

Carlos Castro

- Médico
- Especialista en epidemiología. MSc Investigación y docencia
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Investigador
- Epidemiólogo 3
- Coordinador logístico y consensos

Ada María Sánchez

- Psicóloga. MSc. Familia
- Experta en Investigación cualitativa
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Investigador
- Coordina y ejecuta actividades con pacientes

Expertos participantes en el consenso

Lina María Abenoza Sierra

- Experto clínico
- Universidad de los Andes
- Fundación Santafé de Bogotá

Kenny Mauricio Galvez Cardenas

- Experto clínico
- Internista, hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín

Alicia María Henao Uribe

- Experto clínico
- Hemato-Oncóloga. Clínica de Oncología Astorga. Medellín

Juan Manuel Herrera Parga

- Experto clínico
- Hemato-Oncólogo. Universidad Libre de Cali - Facultad de Ciencias de la Salud. Centro Médico Imbanaco - Cali

Amado Jose Karduss Urueta

- Experto clínico
- Hematólogo. Programa trasplante de progenitores hematopoyéticos. Instituto de Cancerología, Clínica de las Américas Medellín

Jose Fernando Lobaton Ramirez

- Experto clínico
- Hemato-Oncólogo. IMAT Oncomédica. Montería

Fabian Andres Parrado Rey

- Experto clínico
- Hematólogo. Oncólogos asociados, Clínica Los Nogales. Bogotá

Orlando Bonell Patiño Escobar

- Experto clínico
- Internista, hematólogo. Instituto Nacional de Cancerología. E.S.E. Bogotá

Henry Idrobo Quintero

- Experto clínico
- Internista, hematólogo y oncólogo
- Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad del Valle.
- Hospital Universitario del Valle
- Grupo Ospeadale
- Grupo Christus. Cali

Guillermo Enrique Quintero Vega

- Experto clínico
- Hematólogo. Universidad de Los Andes

Carmen Rosales Oliveros

- Experto clínico
- Hematóloga

Javier Mauricio Segovia Gomez

- Experto clínico
- Hemato-oncólogo. Hospital Militar Central Colombia
- Fundación Santa Fe de Bogotá

Maria Helena Solano Trujillo

- Experto clínico
- Internista, hematóloga. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José. Bogotá

Julio Cesar Solano Vega

- Experto clínico
- Hematólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital San Ignacio

Martha Leticia Suarez Acuña

- Experto clínico
- Hematóloga. Clínica El Country, Hospital Militar Central. Bogotá

AGRADECIMIENTOS

El grupo desarrollador agradece la participación de la Asociación Colombiana de Hematología – ACHO.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Cada miembro del grupo desarrollador de esta guía de práctica clínica declaró sus intereses antes de dar inicio al trabajo operativo. Esta declaración incluyó exhaustivamente a los equipos de expertos temáticos, y expertos metodológicos. Adicionalmente, los grupos ampliados de expertos invitados a las sesiones de consenso, así como los pacientes y acompañantes invitados, declararon sus intereses. Las declaraciones fueron evaluadas por un comité ad-hoc.

FINANCIACIÓN

La presente guía recibió financiación de tres fuentes:

1. Aportes propios de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS.
2. Aportes propios de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO.
3. Donación académica para cofinanciar el desarrollo de la guía, otorgado por la empresa AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S.

INDEPENDENCIA EDITORIAL



La presente guía de práctica clínica fue desarrollada a través de un trabajo independiente ejecutado por el grupo desarrollador. Las instituciones que aportaron recursos para su realización no tuvieron injerencia en ninguna de las fases de su elaboración. Las instituciones involucradas, velaron por el cumplimiento de los cronogramas y compromisos académicos preestablecidos.

REVISIÓN EXTERNA



El producto final contó con la revisión del equipo de expertos del Instituto de Evaluación Tecnología en Salud (IETS).
Kelly Patricia Estrada Orosco
Fabio Alexander Sierra

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA



De acuerdo con la dinámica de la condición de interés y la constante oferta de nuevas alternativas terapéuticas, según los expertos, sería relevante contar con una actualización en un lapso de tres años, o antes en caso de que se susciten nuevos avances tecnológicos que, respaldados en evidencia, modifiquen la práctica clínica.

TABLA DE CONTENIDO Y ANEXOS

| | |
|---|-----------|
| GRUPO DESARROLLADOR | 3 |
| Expertos temáticos | 3 |
| Expertos metodológicos | 4 |
| Expertos participantes en el consenso | 4 |
| AGRADECIMIENTOS | 5 |
| DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS | 5 |
| FINANCIACIÓN | 5 |
| INDEPENDENCIA EDITORIAL | 6 |
| REVISIÓN EXTERNA | 6 |
| ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA | 6 |
| TABLA DE CONTENIDO Y ANEXOS | 7 |
| LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS | 10 |
| GLOSARIO DE TÉRMINOS | 11 |
| 1 INTRODUCCIÓN | 13 |
| 2 ALCANCE Y OBJETIVOS | 17 |
| 2.1 Objetivos | 16 |
| 2.1.1 Objetivo general | 16 |
| 2.1.2 Objetivos específicos | 16 |
| 2.2 Alcance | 16 |
| 2.2.1 Población diana | 17 |
| 2.2.2 Ámbito asistencial | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3 Aspectos clínicos centrales | 17 |
| 2.3.1 Aspectos clínicos abordados en la guía | 17 |
| 2.3.2 Aspectos clínicos no cubiertos en la guía | 19 |
| 3 METODOLOGÍA | 19 |
| 3.1 Conformación del grupo desarrollador de la guía | 20 |
| 3.2 Declaración y análisis de intereses y potenciales conflictos de interés | 20 |
| 3.3 Definición del alcance y objetivos | 21 |
| 3.4 Formulación y refinamiento de la pregunta de investigación | 21 |
| 3.5 Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces | 21 |
| 3.6 Revisión Sistemática de guías de práctica clínica | 22 |
| 3.7 Tamización de referencias y selección de guías | 22 |
| 3.8 Evaluación de la calidad de las GPC | 23 |
| 3.9 Revisión sistemática de literatura | 23 |
| 4.9.1 Criterios de elegibilidad | 24 |
| 4.9.2 Búsqueda de evidencia | 25 |
| 4.9.3 Tamización de referencias y selección de estudios | 25 |
| 4.9.4 Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos | 25 |
| 3.10 Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global | 26 |
| 3.11 Construcción del conjunto de la evidencia | 26 |
| 3.12 Formulación de las recomendaciones | 26 |
| 3.13 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC | 28 |
| 3.13.1 Identificación de pacientes | 28 |
| 3.13.2 Selección de pacientes | 28 |
| 3.13.3 Proceso para la participación de los pacientes o cuidadores en la GPC | 29 |
| 3.14 Revisión por pares externos | 29 |
| 4.14.1 Identificación y selección de revisores externos | 29 |
| 3.15 Proceso de revisión | 30 |
| 4 RECOMENDACIONES | 31 |
| 4.1 Pregunta de contexto 1: | 32 |
| 4.2 Pregunta de contexto 2: | 32 |
| 4.3 Pregunta de contexto 3: | 33 |
| 4.4 Pregunta de contexto 4: | 34 |
| 4.5 Pregunta de contexto 5: | 35 |
| 4.6 Pregunta clínica 1: | 37 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.6.1 | Antecedentes | 37 |
| 4.6.2 | Resumen de la evidencia | 38 |
| 4.6.3 | Razones para las recomendaciones | 39 |
| 4.7 | Pregunta de contexto 6: | 40 |
| 4.8 | Pregunta de contexto 7: | 41 |
| 4.9 | Pregunta de contexto 8: | 43 |
| 4.10 | Pregunta clínica 2: | 43 |
| 4.10.1 | Antecedentes | 43 |
| 4.10.2 | Resumen de la evidencia | 44 |
| 4.10.3 | Razones para las recomendaciones | 46 |
| 4.11 | Pregunta clínica 3: | 47 |
| 4.11.1 | Antecedentes | 47 |
| 4.11.2 | Resumen de la evidencia | 47 |
| 4.11.3 | Razones para las recomendaciones | 50 |
| 4.12 | Pregunta clínica 4: | 57 |
| 4.12.1 | Antecedentes | 57 |
| 4.12.2 | Resumen de la evidencia | 57 |
| 4.12.3 | Razones para las recomendaciones | 64 |
| 4.13 | Pregunta clínica 5: | 67 |
| 4.13.1 | Antecedentes | 67 |
| 4.13.2 | Resumen de la evidencia | 67 |
| 4.13.3 | Razones para las recomendaciones | 70 |
| 4.14 | Pregunta de contexto 9: | 79 |
| 4.15 | Pregunta de contexto 10: | 82 |
| 4.16 | Pregunta clínica 6: | 84 |
| 4.16.1 | Antecedentes | 84 |
| 4.16.2 | Resumen de la evidencia | 85 |
| 4.16.3 | Razones para las recomendaciones | 88 |

| | | |
|---|-------------------|-----|
| 7 | REFERENCIAS | 101 |
|---|-------------------|-----|

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACHO: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

AcM: Anticuerpos monoclonales

AGREE: Sigla original en inglés: “The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument”

BT: Bilirrubinas totales

Cd: Carfilzomib, dexametasona

CLD: Ciclofosfamida-lenalidomida-dexametasona

CRd: Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona

CTCAE: “Common Terminology Criteria for Adverse Events”. Criterios comunes de terminología para eventos adversos

CyBorD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona

DrRd: Daratumumab, lenalidomida, dexametasona

DrVd: Daratumumab, bortezomib, dexametasona

DrVMP: Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona

DrVTd: Daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECC: Ensayo clínico controlado

ERd: Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona

EtD: Sigla en inglés: “Evidence to Decision framework”

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FUCS: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

GDG: Grupo desarrollador de la guía

GPC: Guía de práctica clínica

GRADE: Sigla original en inglés “The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation”

HR: Sigla en inglés para “Hazard ratio”. En español: razón de peligro

IC: Intervalo de confianza

ICr: Intervalo de credibilidad

IDA: Inhibidores de la histona deacetilasa

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

IF: Inmunofluorescencia

IM: Inmunomodulador

IMiD: Medicamentos inmunomoduladores

IP: Inhibidor de proteosoma

IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care

IRd: Ixazomib, lenalidomida, dexametasona

IV: Intravenoso

LEN: Lenalidomida

LSN: Límite superior normal

MM: Mieloma múltiple

NMA: Metanálisis en red

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía computarizada

PICOT: Estrategia de pregunta que incluye población, intervención, comparadores, desenlaces (outcomes) y tipo de estudio

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Rd: Lenalidomida, dexametasona

RNM: Resonancia nuclear magnética

RoB: Sigla original en inglés: “Risk of Bias Tool”

ROBIS: Sigla original en inglés: “Risk of bias in systematic reviews”

RS: Revisión sistemática

SG: Supervivencia global

SGSSS: Sistema general de seguridad social en salud

SLP: Supervivencia libre de progresión

SORX: Serie Osea Radiológica

TAC: Tomografía axial computadorizada

TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas

TVP: Trombosis venosa profunda

VDxd: Bortezomib, doxorubicina, dexametasona

VMP: Bortezomib, melfalán, prednisona

VO: Vía oral

VRCd: Bortezomib, lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona

VRd: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona

VTd: Bortezomib, talidomida, dexametasona

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Anticuerpos monoclonales: Son anticuerpos producidos por un solo clon de células(1).

Consolidación: La terapia de consolidación es la quimioterapia que se administra después de un trasplante de células madre (2).

Declaración de conflicto de intereses: Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación(3).

EMBASE: Base de datos de investigación biomédica altamente versátil, multipropósito y actualizada. Cubre la literatura biomédica internacional más importante desde 1947 hasta la actualidad y todos los artículos están indexados en profundidad utilizando el tesoro de Ciencias de la Vida de Elsevier (4).

Ensayo clínico controlado: Ensayo clínico que incluye por lo menos un tratamiento de prueba y un tratamiento control, inicio y seguimiento simultáneos de los grupos de prueba y control y en el que los tratamientos que han de administrarse son seleccionados por un proceso aleatorio, como puede ser una tabla de números aleatorios(1).

Evaluación de calidad: Grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación (5).

Hazard ratio (en español “razón de peligro”): Medida de la frecuencia en que se presenta una situación particular en un grupo en comparación

con la frecuencia en que esta situación se presenta en otro grupo, con el transcurso del tiempo. En el campo de la investigación del cáncer, los cocientes de riesgos instantáneos se usan a menudo en los ensayos clínicos para medir la supervivencia de un grupo de pacientes que ha recibido un tratamiento específico en un momento determinado en comparación con un grupo testigo al que se le administró otro tratamiento o un placebo. Un cociente de riesgos instantáneos de 1 significa que no hay ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia de los dos grupos. Un cociente de riesgos instantáneos más alto o más bajo que 1 significa que la supervivencia fue mejor en uno de los grupos (2).

Intervalo de confianza: Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que, con determinada probabilidad, incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan IC del 90%, 95% o 99%. Por ejemplo, un IC del 95% indica que existe una probabilidad del 95% de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo (por lo general es 0,0, pero es 1,0 si el efecto del tratamiento se calcula como Odds ratio o riesgo relativo) no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto(3).

MEDLINE: La principal base de datos bibliográfica de la NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (U.S.). MEDLINE® (MEDLARS Online) es el subconjunto más importante de PUBMED y se puede buscar en el sitio Web de la NLM en PubMed o en el NLM Gateway. Las referencias en MEDLINE se indexan con el Medical Subject Headings (MeSH)(1).

MESH: Tesoro de vocabulario controlado producido por la NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Consiste en un conjunto de términos llamados descriptores estructurados jerárquicamente que permite buscar en diferentes niveles de especificidad(1).

Niveles de calidad de la evidencia: Los estudios frecuentemente se agrupan en niveles según su validez o el grado en que están libres de sesgos. La jerarquía indica cuáles de los estudios deberían considerarse como los más importantes en una evaluación. En ETS se utilizan diversas jerarquías(3).

Revisión sistemática de la literatura: Es un tipo de

investigación secundaria en la que se reúne toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones (6).

Risk of Bias Tool (en español “herramienta de riesgo de sesgo”): Es la herramienta de Colaboración Cochrane modificada para evaluar el riesgo de sesgo para los ensayos controlados aleatorios. El sesgo se evalúa como un juicio (alto, bajo o poco claro) para elementos individuales de cinco dominios (selección, desempeño, desgaste, reporte y otros) (7).

Tomografía por emisión de positrones: Técnica de imagen que usa compuestos etiquetados con radionúclidos con emisión de positrones de corta vida (tales como carbon-11, nitrógeno 13, oxígeno 15, y fluor 18) para medir metabolismo celular(1).

1. Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una patología caracterizada por una infiltración maligna de las células plasmáticas de la médula ósea, y se encuentra asociada con un incremento en el nivel de proteína monoclonal, tanto en sangre como en orina. Este crecimiento incontrolado, genera consecuencias, incluyendo destrucción ósea, falla de medula ósea, supresión de la producción de inmunoglobulina e insuficiencia renal (8). Se considera que es la enfermedad maligna ósea primaria más común (9). Según datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, la incidencia de esta patología, ajustada por edad, en población americana entre los años 2003 y 2007 fue de 7 casos por 100.000 hombres y de 4,6 casos por 100.000 mujeres y se sabe que la mediana de edad de presentación de la enfermedad es a los 66 años (10). Según las estimaciones hechas por GLOBOCAN 2012, la tasa de incidencia mundial, estandarizada por edad en hombres es de 1,7 casos por 100.000 personas año y en las mujeres de 1,2 casos por 100.000 personas año (11).

De acuerdo con esta misma fuente, los datos para Colombia reportan un total de 607 casos (año 2012), y una tasa de incidencia de 1,4 casos por 100.000 personas año. La mortalidad reportada para el país fue de 467 casos en el año 2012 (11).

Con base en los datos del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología del 2015, se diagnosticaron 271 casos clasificados como enfermedad maligna del sistema hematopoyético y retículo endotelial, y de estos, 63 fueron casos de MM, correspondientes al 23% de todos estos diagnósticos. Se reportaron en esta fuente un total de 29 muertes por esta patología durante el año 2015 (12).

La respuesta al tratamiento de estos pacientes es heterogénea y las medianas de supervivencia global reportadas oscilan entre los 2 y los 10 años (13, 14). La enfermedad se caracteriza por inestabilidad cromosómica y anormalidades citogenéticas, que afectan el pronóstico del paciente (15). La definición de riesgo de un paciente determina las opciones terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad, encontrando que para un paciente de alto riesgo la supervivencia global es inferior a los 3 años (14).

El tratamiento actual del MM consiste en la combinación de un conjunto de medicamentos con diferentes mecanismos de acción, dirigidos a pacientes recientemente diagnosticados, en recaída, o considerados refractarios al tratamiento. A pesar de los notables avances en el campo, y con un número cada vez mayor de fármacos con mecanismos de acción novedosos (inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma, anticuerpos monoclonales), el MM sigue siendo una enfermedad incurable, caracterizada por periodos de remisión y recaída cada vez más cortos (16). En cada fase perceptible de la enfermedad, se pueden utilizar diferentes combinaciones, lo cual produce un panorama de pronóstico variable y heterogeneidad en la práctica, por lo que se ha planteado la necesidad de contar para el país con una guía de tratamiento del MM.

2. Alcance y objetivos

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general

Desarrollar una guía de práctica clínica que incluya un conjunto de recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento del mieloma múltiple activo (sintomático) en pacientes mayores de 18 años, ya sean casos nuevos o pacientes en recaída de la enfermedad.

2.1.2 Objetivos específicos

- Desarrollar recomendaciones relacionadas con el rendimiento operativo de las pruebas de detección de enfermedad ósea en pacientes con mieloma múltiple.
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de pacientes elegibles para trasplante: primera línea de tratamiento.
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de pacientes no elegibles para trasplante: primera línea de tratamiento.
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento o en primera recaída.
- Generar indicadores de implementación de la guía y su impacto en la salud pública

2.2 Alcance

La guía está dirigida al personal clínico asistencial especializado que brinda tratamiento a los pacientes con diagnóstico de MM activo, en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano. Incluye a los siguientes profesionales potenciales: médicos especialistas en hematología, oncología y hemato-oncología. Dado que se abordan algunos datos del contexto de la enfermedad, la guía puede ser de utilidad para otros profesionales tales como: médicos internistas, radioterapeutas, enfermeras oncólogas y profesionales en formación.

También está dirigida a los centros asistenciales que brindan cuidado a los pacientes con diagnóstico de MM activo y a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto en la salud y en la generación de políticas de salud. Finalmente, las recomendaciones pueden ser de interés para pacientes con MM activo, sus familiares y cuidadores.

2.2.1 Población diana

La guía está dirigida a población de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de mieloma múltiple sintomático, de reciente diagnóstico o en recaída de la enfermedad.

2.2.2 Ámbito asistencial

Esta guía establece recomendaciones que pueden ser utilizadas en los centros especializados con capacidad técnica y humana para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con MM, en el contexto del SGSSS colombiano.

La factibilidad de la puesta en práctica de la recomendación guarda relación con los recursos disponibles, el grado de complejidad en que se realiza la atención y las competencias que el equipo de salud que realiza la atención deberá poseer. Estas recomendaciones se refieren a acciones para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple activo, ya sea nuevo o en recaída.

2.3 Aspectos clínicos centrales

2.3.1 Aspectos clínicos abordados en la guía

Las preguntas priorizadas para la formulación de recomendaciones basadas en evidencia, siguiendo la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (17) y el manual metodológico vigente para Colombia (18), abordarán los siguientes temas:

- Pruebas diagnósticas de detección de enfermedad ósea en pacientes con MM.
- Tratamiento de pacientes elegibles para trasplante: primera línea de tratamiento.
- Tratamiento de pacientes no elegibles para trasplante: primera línea de tratamiento.
- Tratamiento de pacientes en primera recaída o refractario al tratamiento.

Las recomendaciones preliminares fueron llevadas a un consenso de expertos, para obtener la recomendación definitiva.

Adicionalmente, por solicitud del grupo de expertos se incluyeron una serie de preguntas de contexto que ofrecen una serie de elementos conceptuales teóricos que dan soporte adicional a las preguntas clínicas de búsqueda, abordando los siguientes temas:

- Definición del mieloma múltiple

- Epidemiología del mieloma múltiple
- Diagnóstico del mieloma múltiple y criterios diagnósticos
- Clasificación clínica del mieloma múltiple
- Criterios de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple sintomático
- Indicaciones para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico reciente de MM
- Indicaciones para trasplante en tándem
- Indicaciones de un segundo trasplante autólogo en pacientes con MM en recaída
- Definición de respuesta en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple sintomático
- Definición de mieloma múltiple refractario y en recaída

2.3.2 Aspectos clínicos no cubiertos en la guía

Esta guía no abordará aspectos clínicos relacionados con los siguientes tipos de pacientes:

- Pacientes con diagnóstico de plasmocitoma solitario sin mieloma.
- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple indolente (smouldering).
- Pacientes con leucemia de células plasmáticas.
- Pacientes con amiloidosis de cadenas livianas en ausencia de mieloma.
- Paciente con para-proteínas secundarias a otras condiciones.
- Paciente con gamapatía monoclonal de significado incierto.

3. Metodología

3.1 Conformación del grupo desarrollador de la guía

La presente guía fue desarrollada por un grupo multidisciplinario, con participación de un equipo de hemato-oncólogos expertos en el manejo de pacientes con MM, los cuales fueron delegados por la Asociación Colombiana de Hemato-Oncología (ACHO). Adicionalmente, dentro del grupo desarrollador se incluyó un equipo de profesionales con amplia experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica basadas en evidencia científica (epidemiólogos clínicos, salubrista público, psicóloga experta en el trabajo con pacientes). De forma complementaria, la ACHO extendió una invitación a sus agremiados para participar en los eventos de consenso presencial, lo cual permitió contar con un anillo ampliado de expertos, para refinar y validar las recomendaciones. Finalmente, dentro de las actividades del grupo desarrollador se contempló la perspectiva y las expectativas de los pacientes gracias a la participación en las diferentes fases de un grupo de pacientes y cuidadores.

3.2 Declaración y análisis de intereses y potenciales conflictos de interés

Cumpliendo con la rigurosidad del proceso para la realización de la GPC, se llevó a cabo un proceso claro y legítimo. Previo al inicio de las actividades de la GPC y una vez fue estructurado el grupo desarrollador y el grupo ampliado de expertos clínicos, se llevó a cabo la declaración de conflictos de interés de los aspectos relacionados con la presente Guía. Para esta parte del proceso se diligenció el formato propuesto por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que contiene: declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales, lo anterior con el objetivo de garantizar la transparencia de la realización de la guía.

La evaluación y definición del manejo de intereses se realizó a través de la conformación de un *Comité ad hoc*, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para la elaboración de GPC (19). Este Comité estuvo integrado por:

- Guillermo Sánchez Vanegas- Investigador principal.
- Virginia Abello –Líder Temática
- Diana Buitrago García- Epidemióloga.
- Carlos Alberto Castro- Epidemiólogo y coordinador logístico.

Los integrantes en consenso evaluaron y dieron concepto acerca de la situación de cada uno de los miembros del GDG.

3.3 Definición del alcance y objetivos

El grupo desarrollador, conformado por expertos de la ACHO, junto con el equipo de expertos en el desarrollo de guías de práctica clínica de la FUCS definieron el alcance, las preguntas y los objetivos de la presente guía. Estos componentes fueron refinados con la participación de un grupo de pacientes y cuidadores.

3.4 Formulación y refinamiento de la pregunta de investigación

El grupo gestor del proyecto² formuló una aproximación inicial de los aspectos centrales que deberían ser abordados por la guía de práctica clínica (GPC). Dichos componentes fueron presentados y discutidos con el grupo desarrollador, quien validó algunos de los puntos propuestos y ajustó algunos otros. Con base en este ejercicio se definió un conjunto preliminar de preguntas, las cuales fueron llevadas a un espacio de consenso informal. Este ejercicio permitió refinar y obtener el conjunto final de preguntas a ser desarrolladas en la presente guía.

3.5 Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces

Para cada pregunta se definió un listado potencial de desenlaces relevantes, con base en el conocimiento previo del grupo de expertos del GDG y con base en la literatura disponible preliminarmente. Los desenlaces fueron discutidos con un grupo de expertos de la ACHO, lo cual le permitió al GDG refinar y ajustar todas las preguntas en formato PICOT. De forma complementaria fueron presentados al grupo de pacientes y cuidadores, quienes validaron o complementaron desde su perspectiva.

Una vez obtenido el listado definitivo de potenciales desenlaces de interés, se les solicitó calificar los desenlaces a cada uno de los miembros del GDG y a los pacientes, empleando la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (5). La clasificación se realizó con base en la siguiente escala:

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|------------------------------------|---|---|
| Importancia limitada para la toma de decisiones | | | Importante pero no crítico para la toma de decisiones | | | Crítico para la toma de decisiones | | |

² El grupo gestor hace referencia a una parte de los miembros del grupo desarrollador pertenecientes a la ACHO y a la FUCS que en reuniones iniciales plantearon la necesidad de desarrollar este proyecto y trabajaron preliminarmente para darle viabilidad. Posteriormente se unieron al grupo desarrollador.

De acuerdo con la calificación emitida por cada uno de los actores, se identificaron los desenlaces críticos o importantes para cada pregunta. Los desenlaces de importancia limitada fueron descartados. Los desenlaces en los que se presentaron discrepancias fueron objeto de discusión presencial por el grupo desarrollador, luego de lo cual se procedió a realizar una nueva votación.

3.6 Revisión Sistemática de guías de práctica clínica

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de identificar las GPC basadas en la evidencia, para el tratamiento de mieloma múltiple. Todas las fases de la revisión fueron realizadas por un grupo de metodólogos expertos en síntesis de evidencia, quienes siguieron los estándares internacionales de calidad para el desarrollo de revisiones sistemáticas de acuerdo al Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones (6) y los principios para el reporte de revisiones sistemáticas propuestos por la declaración PRISMA (20). Esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con el documento de alcance y objetivos definido a priori por el GDG.

Para la búsqueda de guías, se desarrollaron estrategias de búsqueda enfocadas en los repositorios de los principales organismos desarrolladores y compiladores de guías, como la red internacional de guías de práctica clínica GIN (*Guideline International Network*), NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), GuíaSalud, entre otros. La búsqueda de GPC se complementó con una búsqueda en bases electrónicas como MEDLINE a través de la interfase Ovid y Embase a través la interfase Elsevier, además se realizó búsqueda manual y finalmente se consultó a los expertos temáticos del grupo desarrollador. El listado de las referencias bibliográficas recuperadas a través de los distintos métodos descritos fue importado a un archivo en el programa EndNote®(21) en donde se consolidaron y se eliminaron las referencias duplicadas..

3.7 Tamización de referencias y selección de guías

La revisión de las referencias bibliográficas identificadas y su clasificación mediante la lectura de los títulos y resúmenes fue realizada por dos revisores de acuerdo con los criterios de elegibilidad de la GPC. En esta fase, cada referencia se clasificó como incluida, excluida o pendiente de clasificar. Al final de esta actividad, dos revisores

identificaron y resolvieron por consenso los desacuerdos y cuando fue necesario, se consultó a un tercer revisor para tomar la decisión final sobre la inclusión o la exclusión de la GPC.

Con el fin de verificar la elegibilidad de las GPC preseleccionadas, un revisor aplicó la lista de chequeo recomendada por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (19). Se excluyeron aquellas guías que no cumplieron con todos los criterios propuestos por dicha herramienta. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios descritos, se consultó a un segundo revisor para determinar la decisión final.

3.8 Evaluación de la calidad de las GPC

Una vez desarrollado el proceso de búsqueda de GPC, se realizó una selección de guías por título y resumen, las GPC que cumplieron con los criterios de inclusión luego fueron revisadas en texto completo. Estas fueron evaluadas por dos revisores independientes, empleando la herramienta AGREE II (22). Siguiendo las recomendaciones emanadas por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), se estableció que una GPC sería candidata al proceso de adaptación de la evidencia, si tenía un puntaje superior al 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial(23).

3.9 Revisión sistemática de literatura

Para cada pregunta se realizó una revisión sistemática de revisiones³ (en inglés *overview*), incluyendo revisiones sistemáticas de intervenciones o de estudios de pruebas diagnósticas en el caso de la pregunta 1. Las búsquedas de las revisiones sistemáticas identificadas, de acuerdo con el concepto del GDG y dado que en el campo del MM todos los días se publica nueva evidencia, fueron actualizadas hasta 2019 incluyendo estudios primarios de reciente publicación, evitando generar recomendaciones desfasadas a la luz de nuevos hallazgos. Es decir que además de las RS incluidas por pregunta, se incluyeron los estudios primarios identificados a partir de la fecha de corte de la búsqueda reportada en cada RS.

³ El grupo gestor hace referencia a una parte de los miembros del grupo desarrollador pertenecientes a la ACHO y a la FUCS que en reuniones iniciales plantearon la necesidad de desarrollar este proyecto y trabajaron preliminarmente para darle viabilidad. Posteriormente se unieron al grupo desarrollador.

3.9.1 Criterios de elegibilidad

De acuerdo con los criterios consignados en la siguiente tabla se incluyeron los estudios correspondientes:

| | |
|-------------------------------|---|
| Criterios de inclusión | <p>Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos y tipo de estudio: según las preguntas PICOT descritas en el Anexo 2</p> <ul style="list-style-type: none">- Estudios: Revisiones sistemáticas de intervención o de estudios de pruebas diagnósticas, con o sin metanálisis (incluyendo comparaciones directas, indirectas o en red). <p>Las revisiones sistemáticas seleccionadas fueron actualizadas con la inclusión de ECC o estudios de pruebas diagnósticas para la pregunta 1.</p> <ul style="list-style-type: none">- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o estudios de pruebas diagnósticas, considerando revisiones con o sin metanálisis (de comparaciones directas, indirectas o en red). La actualización de las RS priorizó la inclusión de ECC o estudios de pruebas diagnósticas en la pregunta 1.- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.- Idioma de publicación: Sin límite de idioma.- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita. |
| Criterios de exclusión | Ninguno |

3.9.2 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas Medline, Embase y la librería Cochrane. Para el diseño de la estrategia de búsqueda, se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. La búsqueda se compuso de vocabulario controlado MeSH y de términos de lenguaje libre, se complementó con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos, y se limitó, en algunos casos, empleando el filtro para identificar revisiones sistemáticas. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote®(21), donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

3.9.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Una vez se eliminaron las publicaciones duplicadas, se realizó la selección de estudios a partir del grupo de referencias preseleccionadas en la fase de tamización (aquellas que cumplieron los criterios de inclusión y no tuvieron ningún criterio de exclusión o aquellas, en las que el grupo investigador decidió revisar en texto completo para definir su inclusión). Para tal fin, el revisor, verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) descritos anteriormente, mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Al final de esta fase, los dos revisores identificaron y resolvieron por consenso los desacuerdos y en algunos casos, se consultó a un tercer revisor para orientar la decisión final. La tamización de referencias y la selección final de estudios se realizaron con la herramienta Rayyan®(24).

3.9.4 Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos

La evaluación de riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos se realizó con base en el tipo de estudio incluido a evaluar. Así, en el caso de revisiones sistemáticas convencionales (RS) se aplicó la herramienta ROBIS (25), en revisiones sistemáticas con metanálisis en red (NMA) se empleó la herramienta adaptada al español a partir de IQWiG (Versión propuesta IETS, para evaluación de calidad en RS con metanálisis en red y comparaciones indirectas) (3). Adicionalmente se hizo evaluación de riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en la actualización de las búsquedas de las revisiones sistemáticas. En las preguntas en las que fue necesario incluir ensayos clínicos aleatorizados (ECA), se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (RoB)(7), finalmente los estudios de pruebas diagnósticas se evaluaron con la herramienta QUADAS-2 (26).

3.10 Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global

Para cada una de las preguntas, dos revisores de manera independiente leyeron los textos completos y procedieron a extraer los datos requeridos para la evaluación de riesgo de sesgo, para la realización de los perfiles de evidencia GRADE y para la descripción narrativa de los hallazgos, incluyendo las estimaciones del efecto reportadas en la publicación original. Con base en la información obtenida, se realizaron perfiles de evidencia aplicando la metodología GRADE (27). Los revisores contrastaron los resultados y estos fueron ajustados por consenso, para obtener la versión final. En el caso de las RS con NMA, se empleó la tabla de resumen de hallazgos propuesta por Yepes y colaboradores, para metanálisis en red (28).

3.11 Construcción del conjunto de la evidencia

Para la construcción del conjunto de la evidencia y dados los resultados de baja calidad en la evaluación de guías de práctica existentes, que limitaron su inclusión, se realizaron revisiones sistemáticas para responder a cada pregunta. En primer lugar, las búsquedas se concentraron en la identificación de revisiones sistemáticas que hubieran abordado la pregunta de investigación y cuando no se documentaron, se ampliaron a estudios primarios (ECA, o estudios de evaluación de pruebas diagnósticas en el caso de la pregunta 1). Todas las RS identificadas fueron actualizadas a 2019, incluyendo los estudios primarios publicados a la fecha de corte de las búsquedas. Las estimaciones combinadas de las RS no fueron ajustadas con los resultados de los nuevos estudios primarios identificados en las actualizaciones. Estos resultados se presentan de forma narrativa.

Con base en la evidencia identificada y siguiendo el método GRADE, con la participación de un grupo amplio de expertos, además de la representación de pacientes y cuidadores, se generaron recomendaciones aplicables al contexto nacional.

3.12 Formulación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se basó en el marco desarrollado por el grupo GRADE, para trasladar la evidencia a la decisión o a la recomendación (marcos

EtD). Esta metodología, favoreció el trabajo del panel de expertos, facilitando el uso de la evidencia de una forma estructurada y transparente para la generación de las recomendaciones clínicas (29, 30). Basados en la propuesta del marco EtD, se incluyó la formulación de la pregunta, la evaluación de la evidencia y las conclusiones basadas en dicha evidencia.

El GDG analizó el marco EtD y discutió los elementos clave para la formulación de las recomendaciones (incluyendo la definición de su fuerza y dirección). Se concluyó que los siguientes argumentos harían parte del análisis para su formulación: análisis de la calidad de la evidencia, magnitud de los efectos esperados, magnitud de los efectos indeseables, análisis de los valores y las preferencias de los pacientes, balance entre beneficios y riesgos, recursos necesarios, aceptabilidad por parte de los actores involucrados e implementabilidad de la recomendación. Para el análisis del criterio de recursos, se tuvo en cuenta el conocimiento de los expertos temáticos participantes. En cuanto al análisis de valores y preferencias de los pacientes, los expertos opinaron desde sus vivencias con los pacientes y familiares. Estos conceptos emitidos fueron contrastados con el grupo participante de pacientes y familiares.

Las recomendaciones preliminares fueron redactadas teniendo en cuenta su dirección: a favor o en contra. Cada una fue acompañada de la calidad global del conjunto de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja).

Posterior al análisis de la evidencia para cada recomendación, el grupo desarrollador planteó un primer borrador de las recomendaciones, con base en un ejercicio de pre-consenso en el que asistió el equipo de expertos y el equipo metodológico. En cada caso se presentó una propuesta base y esta fue discutida con el grupo de expertos primario, para su posterior presentación en el panel.

Para cada recomendación cada uno de los miembros del grupo de expertos emitió sus juicios acerca de tres criterios del marco EtD:

- ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?
- ¿La opción es factible de implementar?
- ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?

Cada juicio fue categorizado con alguna de las siguientes opciones:

- No
- Probablemente no
- Incierto
- Probablemente sí
- Sí
- Varía

Las recomendaciones propuestas, fueron presentadas, validadas y ajustadas de acuerdo con los resultados de un ejercicio de panel presencial con un grupo ampliado de expertos, delegados por la ACHO. Durante esta fase un moderador presentó al panel la estructura de la pregunta, una síntesis de la evidencia documentada y el borrador de la recomendación preliminar propuesta por el grupo desarrollador.

Dentro de la discusión con el panel se planteó la recomendación final, aplicando la metodología GRADE, considerando las opciones de:

- Recomendación fuerte a favor o fuerte en contra: Se recomienda...
- Recomendación débil a favor o débil en contra: Se sugiere...

En caso de que no se produjera un consenso en el panel, se procedió a escuchar las observaciones de los participantes. En caso de observaciones de fondo, se profundizó la discusión hasta lograr puntos de acuerdo. En caso de observaciones de forma estas fueron tenidas en cuenta y ajustadas en la medida en que fue posible. En todas las recomendaciones se lograron consensos.

3.13 Participación de pacientes o representantes de los pacientes en el desarrollo de la GPC

Con el fin de obtener las perspectivas y preferencias de los pacientes, se definieron dos momentos específicos de participación:

- Refinamiento del documento de alcance, preguntas y objetivos de la GPC
- Formulación y refinamiento de las recomendaciones.

3.13.1 Identificación de pacientes

Por medio de la ACHO y el grupo desarrollador, se contactaron pacientes con la condición de salud objeto de esta GPC y familiares o cuidadores. Se indagó por su disponibilidad para participar en los momentos previamente definidos.

3.13.2 Selección de pacientes

Una vez fueron contactados y otorgaron su consentimiento para participar en el proceso, se explicó en detalle su papel en el desarrollo de la GPC. Los pacientes fueron invitados a las instalaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de

la salud-FUCS donde una profesional, con experiencia en procesos participativos desarrollados en Guías de Práctica Clínica y trabajo con pacientes, dio paso a la fase de incorporación de opiniones y preferencias de los pacientes. En este paso del desarrollo de la GPC se presentó el objetivo, la metodología y los aportes esperados por parte de los pacientes, de acuerdo con el proceso metodológico.

3.13.3 Proceso para la participación de los pacientes o cuidadores en la GPC

Para este ejercicio, la profesional a cargo del proceso realizó dos reuniones presenciales, empleando la metodología de grupo focal. Una para la fase inicial de definición de alcance, objetivos y preguntas y una reunión para conocer sus valores y preferencias y presentar las recomendaciones preliminares. En cada sesión se empleó un conjunto de preguntas orientadoras para ordenar la reunión y poder conocer la perspectiva de los pacientes y cuidadores o familiares.

El proceso de análisis de la información se dividió en tres fases. En la primera se sistematizó la información del grupo focal mediante la transcripción completa de la información obtenida en cada grupo focal. Posteriormente, se organizó la información mediante la construcción de una matriz de análisis y un proceso de síntesis y agrupamiento de la información. En la tercera fase del proceso se refinaron los documentos respectivos, de acuerdo con los aportes obtenidos. Para la primera parte, los aportes fueron incluidos en el documento final de alcance, objetivo y preguntas. Los resultados de la segunda fase permitieron nutrir con la perspectiva de valores y preferencias cada recomendación.

3.14 Revisión por pares externos

Con el fin de realizar la validación externa de la GPC en los componentes temáticos y metodológicos, se realizó el proceso que se describe a continuación:

3.14.1 Identificación y selección de revisores externos

Para la identificación de los revisores externos, el grupo desarrollador de la GPC solicitó al IETS llevar a cabo una revisión metodológica. En paralelo, el GDG con el apoyo de la ACHO solicitó a dos expertos temáticos, de amplia experiencia en el campo de la hemato-oncología y específicamente en el manejo de pacientes con Mieloma Múltiple, la evaluación par de la GPC.

3.15 Proceso de revisión

El GDG remitió el documento final con sus respectivos anexos técnicos al grupo designado por parte del IETS y al grupo de pares temáticos expertos recomendado por la ACHO. Cada par evaluador reportó sus observaciones en formato de control de cambios. Las observaciones fueron sistematizadas y respondidas por parte del GDG. La síntesis de ajustes y la respuesta a las observaciones se presentan en el anexo correspondiente de la presente GPC.

El IETS como experto metodológico en el desarrollo de GPC realizó la evaluación con la aplicación del instrumento AGREE II, definido internacionalmente para determinar la calidad de las GPC. Los resultados de esta evaluación se presentan en el anexo correspondiente del presente documento.

4. Recomendaciones

El apartado que se presenta a continuación incluye una serie de recomendaciones basadas en evidencia, derivadas de un proceso de revisión sistemática de la literatura. La estructura incluye la pregunta clínica, el resumen de la evidencia, las razones para las recomendaciones, un formato que incluye la o las recomendaciones por pregunta, y el marco de referencia EtD de GRADE. Los esquemas sugeridos para cada medicamento aparecen en el cuadro de las recomendaciones en “Consideraciones adicionales”.

De forma complementaria a las recomendaciones basadas en evidencia, se incluye el abordaje de una serie de preguntas de contexto que fueron desarrolladas a juicio del grupo de expertos, que consideró su inclusión para dar mayor claridad y profundidad al documento. En estas preguntas de contexto solo se presenta una descripción narrativa de la información.

4.1 Pregunta de contexto 1:

¿Cuál es la definición de mieloma múltiple?

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica multifocal de las células plasmáticas de la médula ósea, asociado a la secreción de una proteína monoclonal (proteína M) en suero y/o en orina, y evidencia de daño orgánico relacionado con la neoplasia de células plasmáticas (31). El aumento del número de células plasmáticas es mandatorio en el diagnóstico; mientras que otros hallazgos como las lesiones óseas por mieloma y el pico monoclonal no se presentan en todos los pacientes (32). El cuadro clínico de un MM sintomático incluye la presencia de al menos un síntoma de compromiso de órgano blanco (CRAB): Hipercalcemia (C), compromiso de la función Renal (R), Anemia (A), lesiones óseas líticas (B). Algunos pacientes son asintomáticos, pero tienen alteraciones paraclínicas que confirman el diagnóstico y sugieren una progresión rápida a un estado sintomático por lo cual requieren manejo urgente (33).

4.2 Pregunta de contexto 2:

¿Cuál es la epidemiología de MM?

El MM, según información europea, representa aproximadamente el 1% de todos los casos de cáncer en el mundo y el 10% de las neoplasias hematológicas. Se estima que en ese continente la incidencia es de 4.5 a 6.0 casos por 100.000 habitantes por año, con una edad media al diagnóstico de 72 años (34).

En Estados Unidos se estima que se hicieron 30.770 diagnósticos nuevos de MM en el 2018, representando el 1.8% de todos los casos nuevos de cáncer. La prevalencia en ese país para el 2015 fue de 124.733 casos (33).

En Colombia, las fuentes de información son menos confiables, y los informes disponibles probablemente presentan un subregistro. Según Globocan, que recoge información de los registros de cáncer de Bucaramanga, Cali, Manizales y Pasto, el MM ocupa el número 20 en el país, entre todos los tipos de cáncer registrados. En el año 2018 se reportaron 1323 casos nuevos (1.3% de todos los casos de cáncer), se reportaron 806 muertes por MM (1.8% de las muertes por cáncer), y la prevalencia acumulada en 5 años fue de 2911 casos (35).

Según la información disponible en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), basada en los RIPS, la prevalencia para el año 2014 fue de 2038 casos, que representa una tasa de 0,11 por 1000 afiliados al sistema de salud, alcanzando una mayor prevalencia en el grupo de 75-79 años (0,51/1000).

La información de la Cuenta de Alto Costo muestra que para el año 2017, el MM fue el tipo de cáncer hematológico más frecuente en el grupo de Otras Neoplasias Hematológicas, con 2.921 casos en total, 432 casos diagnosticados durante el periodo y 366 personas que fallecieron con la enfermedad. Se presentó en 1.487 mujeres y en 1.434 hombres para una razón mujer: hombre de 1,04:1. El grupo etario con más casos fue aquel entre los 65 a los 69 años para ambos sexos. 50% de los casos aproximadamente se diagnosticaron en estadios ISS 3. Se observó una significativa demora en los tiempos de atención, con un tiempo desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico en promedio de 49 días y una mediana de 20 días; una mediana de tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento de 25 días y una media de 47 días. Según la última información publicada por el grupo de investigadores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), en el proyecto de Registro de Neoplasias Hematológicas (RENEHOC), de 334 pacientes, el promedio de edad al diagnóstico fue 64,4 años (DS: 11,09), siendo ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (184/150). Los síntomas más comunes al diagnóstico fueron el dolor óseo (76,6%), la anemia (59,55) y las fracturas patológicas (43,1%). El 25% de los pacientes fueron diagnosticados con insuficiencia renal y el 64% en estadios DS IIIA o IIIB. El pico monoclonal más frecuente fue el IgG (52.7%) (36).

4.3 Pregunta de contexto 3:

¿Cómo se hace el diagnóstico de MM?

El diagnóstico de MM se basa en la realización de los siguientes estudios:

- Detección del componente monoclonal (M) en suero por electroforesis de proteínas; cuantificación de IgG, IgA e IgM por nefelometría; caracterización de cadenas livianas y pesadas por inmunofijación; y cadenas livianas libres en suero. La combinación de la relación de cadenas livianas libres en suero, electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero tiene una sensibilidad del 99.5%. No se recomienda realizar estudios en orina, en especial cadenas livianas ya que la técnica no está estandarizada. Solo se justifica realizar inmunofijación en orina si todos los estudios en suero son negativos, para detectar el pequeño grupo de pacientes que son secretores únicamente en orina. Si se confirma la presencia de proteína monoclonal en la orina se sugiere cuantificar mediante proteinuria en 24 horas y electroforesis de proteínas en orina (15, 37, 38).
- Evaluación de la infiltración en células plasmática en médula ósea: El mielograma y biopsia son el estándar para cuantificar el número de células plasmáticas. Se recomienda realizar siempre estudio completo de médula ósea, teniendo en cuenta que la citometría y el mielograma pueden subestimar el recuento de plasmocitos reales.
- Evaluación de las lesiones líticas en hueso.
- Niveles séricos de calcio, creatinina, hemograma completo.

Estos estudios permitirán diferenciar una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), Mieloma Indolente, o Mieloma Múltiple sintomático.

Dentro de los estudios diagnósticos iniciales se recomienda además realizar estudios para definir el pronóstico, por medio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en células plasmáticas separadas ya que esto mejora notablemente el rendimiento de la prueba. Se recomienda solicitar FISH en plasmocitos separados en médula ósea para del 17p13, t(4;14), t(14;16), que son las alteraciones que se tienen en cuenta para calcular el R-ISS. Por su bajo rendimiento diagnóstico en MM, no se recomienda realizar cariotipo en el estudio diagnóstico de estos pacientes (39).

4.4 Pregunta de contexto 4:

¿Cuál es la clasificación clínica del MM?

El sistema Durie Salmon ha sido clásicamente utilizado para definir la estadificación de MM. Este busca clasificar a los pacientes según la carga tumoral y la actividad de la enfermedad, de acuerdo con: la hemoglobina basal, el calcio sérico, el nivel de paraproteína en suero y/o en orina y la presencia y número de lesiones líticas (40).

Clasificación Durie-Salmon

- **Estadio I: Baja masa tumoral (600 billones/m²)**
 - Hemoglobina >10g/dL.
 - Calcio ≤10.5mg/dL.
 - Ausencia de lesiones líticas en serie ósea, o plasmocitoma óseo solitario.
 - Nivel bajo de proteína M; IgG <5gr/dL; IgA <3g/dL.
 - Componente M de cadenas livianas en orina en electroforesis <4g/24 horas.
- **Estadio II: Carga tumoral intermedia (600-1200 billones/m²)**
- **Estadio III: Alta carga tumoral (>1200 billones/m²)**
 - Hemoglobina <8.5/dL.
 - Calcio >12mg/dL.
 - Lesiones líticas en más de 3 localizaciones.
 - Nivel alto de proteína M; IgG >7gr/dL; IgA >5g/dL.
 - Componente M de cadenas livianas en orina en electroforesis >12g/24 horas.

En el año 2005 un grupo de trabajo de expertos diseño se reunió para diseñar un sistema de clasificación simple y de fácil aplicación. Se definieron en 3 grupos con pronóstico significativamente diferente (41). En el año 2015, se diseño una nueva escala que incluye nueva información sobre el impacto pronóstico del valor de la LDH y las anomalías cromosómicas detectadas por FISH en plasmocitos purificados (39).

- **Estadio I:** B2 microglobulina en suero <3.5 mg/mL, y albúmina sérica >3.5 g/dL, y LDH normal, y ausencia de anomalías de alto riesgo en FISH (del(17p), t(4;14) o t(14;16))
- **Estadio II:** No cumplir con los criterios para estadio I o III
- **Estadio III:** B2 microglobulina en suero >5.5 mg/mL, y LDH elevada, y presencia de anomalías de alto riesgo en FISH (del(17p), t(4;14) o t(14;16))

4.5 Pregunta de contexto 5:

¿Cuáles son los criterios de tratamiento para pacientes con diagnóstico de MM sintomático?

El MM es una condición que hace parte de las neoplasias de células plasmáticas, casi siempre precedida por una condición premaligna: la gamapatía monoclonal del significado incierto. Las 2 condiciones presentan la proliferación de células plasmáticas con su consecuente aparición de un componente M.

La diferencia entre el MM sintomático y sus condiciones preexistentes es la presencia de síntomas. Es decir que la presencia de síntomas asociados a la proliferación de células plasmáticas es el punto definitorio de la necesidad de tratamiento.

Los criterios clásicos de síntomas en MM se conocen como criterios CRAB, y son ampliamente conocidos y utilizados para definir la necesidad de tratamiento. Estos fueron establecidos en el año 2003 por el “International Myeloma Working Group (IMWG)” (42):

- C:** HiperCalcemia.
- R:** Falla Renal
- A:** Anemia.
- B:** Bone (lesiones líticas óseas).

Posteriormente, los criterios han tenido modificaciones para actualizar los criterios a las técnicas imagenológicas que han surgido desde el año 2003 como el PET-TC, el TAC o la RMN, y refinar los criterios de laboratorio. Así mismo se adicionaron 3 criterios adicionales que sugieren la necesidad de tratamiento sin que se relacionen directamente con la presencia de síntomas, que el IMWG estableció como biomarcadores de malignidad:

- Presencia de células plasmáticas en medula ósea mayor al 60%: Este criterio se adicionó basado en la experiencia de la Clínica Mayo, que demostró un riesgo de progresión a MM sintomático del 95% en los 2 años posteriores al diagnóstico si se presentaba este criterio, con una mediana de tiempo a la progresión de 7 meses (43).
- FLC mayor a 100: Larsen y colaboradores de la Clínica Mayo demostraron que una relación de la cadena ligera comprometida sobre la no comprometida evaluada por el método de FLC otorga un riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático en los siguientes 2 años de diagnóstico del 72% (43).
- Mas de 1 lesión lítica en la RMN: Este criterio se basa en la experiencia reportada por Hillengass y colaboradores quienes evidenciaron un riesgo de progresión del 70% a 2 años, con un mediana de tiempo a la progresión de 13 meses y un HR de 4,05 en pacientes con mas de una lesión lítica en la RMN de cuerpo entero (44).

En la siguiente tabla se describen los criterios que determinan la indicación de tratamiento (MM sintomático o activo) dados por la presencia de eventos definitorios de MM:

Evidencia de daño de órganos asociado a el desorden plasmático proliferativo:

- Hipercalcemia maligna: calcio sérico mayor a 1 mg/dl sobre el límite superior de normalidad (UNL) o valor absoluto mayor a 11 mg/dl.
- Insuficiencia renal: dado por creatinina mayor a 2 mg/dl o depuración de creatinina menor a 40 ml/min.
- Anemia: Hemoglobina 2 gr/dl por debajo del límite inferior de normalidad (LNL) o Hb menor a 10 gr/dl.
- Lesiones óseas: 1 o más lesiones osteolíticas en la serie óseas, un TAC corporal de baja tasa o en un PET-TC.

Biomarcadores de malignidad:

- Porcentaje de Células clonales plasmáticas en medula ósea igual o mayor a 60%.
- Relación de cadena ligera comprometida: no comprometida igual o mayor a 100.
- Más de una lesión lítica en RMN.

4.6 Pregunta clínica 1:

¿Cuál es la prueba de imágenes diagnósticas (Serie ósea completa, ¿TAC corporal de baja dosis, RMN, PET TC) que ofrece el mayor rendimiento operativo (sensibilidad y especificidad) para la detección de enfermedad ósea, en un paciente con nuevo diagnóstico de MM?

4.6.1 Antecedentes

La enfermedad ósea en mieloma múltiple sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes de esta patología. Esta se caracteriza por la aparición de lesiones óseas debido al desacoplamiento del proceso normal de remodelación ósea. El Mieloma Working Group la ha definido como la presencia de lesiones osteolíticas o la presencia de osteoporosis con fracturas atribuibles a trastornos de células plasmáticas (45).

Debido a la ausencia de tecnologías con alta capacidad diagnóstica para la identificación de enfermedad ósea en pacientes con mieloma múltiple, en décadas

anteriores la prueba de referencia utilizada para diagnosticar esta condición era la serie ósea radiográfica de cuerpo completo (SORX). No obstante, para que las lesiones óseas sean visibles en la serie ósea radiográfica debe existir al menos un 30% de sustancia ósea trabecular para que sea posible visualizar dichas lesiones. Adicionalmente una de las grandes debilidades de la SORX es el alto porcentaje de falsos negativos que podría oscilar entre el 30% y el 70%. Debido a la aparición de nuevas opciones en imágenes diagnósticas como la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), la TAC corporal de baja dosis (TCTBD) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC), que han demostrado un porcentaje mayor de detección en pacientes con MM con una sensibilidad aproximada del 80%, su uso se ha incrementado en la práctica clínica (46). Por lo anterior, se consideró relevante evaluar el rendimiento diagnóstico de las opciones disponibles para detectar enfermedad ósea, en un paciente con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple, con el objetivo de realizar un diagnóstico oportuno para este tipo de pacientes.

4.6.2 Resumen de la evidencia

Se identificaron dos revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas que respondieron la pregunta de investigación, estas fueron publicadas Regelink y Colaboradores en 2013 (46) y Weng y Colaboradores en 2014 (47).

La revisión sistemática publicada por Regelink y Colaboradores que incluyó 32 estudios (46); concluyó que la RNM, la TCTBD y PET-TC tuvieron una sensibilidad por encima del 90% IC 95% (66-100) en cada una de ellas, cuando la prueba de referencia fue la serie ósea radiológica (SORX). De otra parte, la sensibilidad del PET-TC estuvo entre el 66% y el 100%, pero al no poder llevarse a cabo un análisis combinado de los estudios a través de un metanálisis no fue posible concluir que el PET-TC tuviera un rendimiento inferior en comparación con las otras pruebas índice utilizadas. La especificidad fue baja para todas las pruebas índice cuando se utilizó SORX como prueba de referencia. Los estudios que compararon el PET-TC con SORX (4 estudios, con 70 pacientes) destacaron que el PET-TC cuenta con alcance adicional para la detección de la enfermedad extramedular. Esta revisión sistemática fue calificada de bajo riesgo de sesgo según la herramienta ROBIS, sin embargo, los estudios de pruebas diagnósticas incluidos son de calidad moderada.

Esta revisión sistemática permitió concluir que la RNM, el TCTBD y el PET-TC son métodos diagnósticos sensibles con una mayor tasa de detección de enfermedad ósea relacionada con MM en comparación con la SORX. Los autores concluyeron que, dado el valor diagnóstico de la RNM y el TCTBD en comparación con la SORX, los dos métodos diagnósticos deberían incorporarse como una alternativa para detectar enfermedad ósea en MM. Por otra parte, el PET-TC es la única tecnología que puede usarse para hacer seguimiento de los pacientes, ya que permite detectar lesiones metabólicamente activas y por lo tanto diferenciarlas de lesiones previamente presentes.

La segunda revisión sistemática publicada por Weng y Colaboradores(47) tuvo como objetivo comparar la sensibilidad y especificidad de la resonancia nuclear magnética y el PET-TC versus la SORX. Cuando se comparo el rendimiento diagnóstico de la RNM versus la SORX la sensibilidad agrupada de siete estudios fue del 88% IC 95% (81-93) y especificidad 68% IC 95% (61-74). Cuando se comparó el PET-TC versus la SORX, la sensibilidad agrupada de dos estudios fue del 94% IC 95% (74-99%). Los autores de esta RS concluyeron que la RNM está asociada con una alta sensibilidad en particular, en la etapa temprana de la enfermedad. El PET-TC estuvo relacionado con una mayor sensibilidad debido a sus características pues es posible visualizar tanto las lesiones medulares como las extramedulares y de esta manera ser pueden ser detectadas fácilmente. Esta revisión sistemática fue calificada de bajo riesgo de sesgo según la herramienta ROBIS, sin embargo, los estudios individuales de pruebas diagnósticas fueron considerados de calidad moderada.

4.6.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: De acuerdo con la evidencia descrita y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que, aunque la serie ósea radiológica en la evaluación de la enfermedad ósea en pacientes con mieloma múltiple se encuentra ampliamente disponible en el país, tiene baja sensibilidad y solo serán evidentes las lesiones cuando exista destrucción ósea avanzada y se puede subvalorar el estadio del paciente. De otro lado la TCTBD, la RNM y el PET-TC son técnicas que ofrecen mejor rendimiento para el diagnóstico oportuno para lesiones óseas, tienen amplia disponibilidad en el país. El riesgo de radiación para estos pacientes es bajo y sí produce un beneficio mayor al realizar un diagnóstico oportuno para los pacientes con MM.

Uso de recursos: El panel considera que, a pesar de que la TCTBD, la RNM y el PET-TC son un conjunto de imágenes con un costo elevado para el sistema de salud, el beneficio clínico esperado para los pacientes (detección oportuna de la enfermedad ósea), justifica su uso. De otro lado, vale la pena destacar que el hecho de contar con unas estas opciones de diagnóstico facilita al médico tratante considerar factores como el riesgo de enfermedad ósea a la hora de definir la conducta de acuerdo con el contexto individual de cada paciente.

Valores y preferencias: El panel de expertos consideró que el uso de estas nuevas alternativas diagnósticas permite realizar un diagnóstico oportuno, por lo tanto, los pacientes se beneficiarán de su uso, lo cual tendrá un impacto directo en términos de su calidad de vida. En consecuencia y ante la posibilidad de tener otro tipo de lesiones asociados a su patología de base los pacientes prefieren tener acceso a este tipo de medios diagnósticos.

| Recomendación No: 1 | Pregunta No: 1 |
|--|------------------------------|
| Se recomienda la realización de RM (Corporal total, columna total y pelvis o Esquelética) o Tomografía por Emisión de Positrones-TC (PET-TC), o TAC corporal total de baja dosis (TCTBD), en comparación con la serie ósea radiológica para la detección de enfermedad ósea en pacientes con mieloma múltiple de novo. | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

4.7 Pregunta de contexto 6:

¿Cuáles son las indicaciones para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico reciente de Mieloma Múltiple?

Se considera que el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento estándar de primera línea en el paciente joven, - menor de 65 años, o hasta 70 años en buena condición clínica (fit)-(34, 48). Se debe considerar que el estado de salud y las comorbilidades, son factores más importantes que la edad cronológica máxima para la realización del trasplante (48, 49). El trasplante autólogo ha demostrado ser de valor para alcanzar o consolidar una respuesta completa (RC) después de un tratamiento de inducción basado en quimioterapia triple o con nuevos agentes. Se recomienda que se realice el trasplante después de 4 a 6 ciclos de quimioterapia (34).

El advenimiento de nuevas terapias que logran mayores tasas de respuestas ha puesto en dudas la utilidad del beneficio del trasplante autólogo como terapia de consolidación en pacientes con MM; sin embargo, la información actualmente disponible, permite confirmar que aún hoy, todos los pacientes recién diagnosticados

deben ser considerados candidatos a trasplante si su edad y estado funcional lo permiten.

El ensayo fase III GEM 2005 del grupo GEM/PETHEMA evaluó la tasa de respuesta tras seis ciclos de inducción según esquema VTD vs TD, consolidado con trasplante autólogo en los dos brazos, demostrando que la tasa RC se incrementa significativamente en ambos grupos tras el trasplante: 35% después de la inducción y 57% postrasplante en VTD, y 14% y 40% antes y después del trasplante respectivamente en TD (34).

En el ensayo fase III FM/DFCI 2009, se demostró la superioridad del trasplante autólogo frente a combinaciones de IPs+ IMiDs, en 700 pacientes, comparando 8 ciclos de inducción RVD vs 3 ciclos de inducción más trasplante autólogo y 2 ciclos de consolidación, seguidas ambas ramas de un año de mantenimiento con lenalidomida. Los resultados muestran tasas de RC mas altas en el grupo de trasplante (RVD: 46% vs ATPH: 58%) y mayor SLP en el mismo grupo (50).

4.8 Pregunta de contexto 7:

¿Cuáles son las indicaciones para trasplante en tándem?

Se define como trasplante en tándem, la realización en primera línea de 2 trasplantes autologos separados entre 3 y 6 meses. Se dispone de 3 ensayos que comparan trasplante único versus tándem:

| Autor | TRM/ORR | SLP (1 vs 2 TPH) | SG (1 vs 2 TPH) |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Attal et al. (51) | TRM 4% vs 6% ORR: 84% vs 88% | 25 vs 36 meses P=0,03 | 48 vs 58 meses P=0,01 |
| Cavo et al. (52) | TRM 3 vs 4% RC: 33% vs 47% | 23vs 35 meses P=0,001 | 65 vs 71 meses P=0,9 |
| Sonneveld (53) | TRM: ND RC: 13% vs 32% | 21 vs 22 meses P=0,013 | 55 vs 50 meses P=0,51 |

En el estudio de Attal, un subanálisis muestra que el mayor beneficio del tándem se muestra que los pacientes que no alcanzan al menos de muy buena respuesta parcial (MBRP) con el primer trasplante. Los otros 2 ensayos muestran beneficio en SLP pero no SG. En ninguno de los tres estudios se utiliza las nuevas drogas en la inducción (54).

Desde la inducción de los nuevos medicamentos Cavo y colaboradores han comunicado los resultados de un análisis multivariado sobre factores de riesgo para mortalidad utilizando los datos de los pacientes incluidos en los ensayos europeos fase 3, que incluyen Bortezomib como inducción (52). Se identificaron como factores pronósticos desfavorables los siguientes hallazgos: el ISS 3, la citogenética de alto riesgo (t(4;14) y del 17p), no alcanzar RC tras la inducción y el haber sido asignado a un trasplante autólogo vs tandem. Los pacientes que fueron asignados a recibir un tándem tuvieron significativamente mayor SLP y SG que el grupo asignado a un trasplante, con una SLP de 50 vs 38 meses ($p < 0,001$) y una SG estimada a 5 años de 75% vs 63% ($p = 0,02$). Se beneficiaron especialmente del tándem aquellos pacientes que presentaban dos factores adversos (no RC tras inducción y citogenética adversa) con una mediana de SLP de 41 vs 20 meses y una SG de 67 vs 31 meses.

Los estudios EMN02 (52) y el BMT CTN 0702: StaMINA (55) muestran resultados discordantes:

EMN02: inducción con 4 ciclo de VCD, primera aleatorización: VMP vs uno-doble trasplante autólogo; segunda aleatorización: consolidación vs no consolidación. Todas las ramas reciben mantenimiento con lenalidomida hasta progresión.

Resultados: beneficio de SLP en la rama de doble trasplante; SLP a 3 años 73,2 vs 62% la diferencia es más importante en los pacientes de alto riesgo citogenético (mediana de SLP: 46,8 vs 26,5 meses).

BMT CTN 0702: StaMINA: pacientes aleatorizados en el momento del trasplante, con diferentes inducciones, a 3 ramas: 1. Trasplante autólogo sin consolidación. 2. Trasplante autólogo + 4 VRD y 3. Doble trasplante autólogo.

Todas las ramas recibieron mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión.

Resultados: no diferencias en SLP ni SG entre las tres ramas.

A falta de resultados definitivos de los estudios, **en el momento actual se considera el ATPH en tándem, en pacientes con citogenética adversa, especialmente en quienes no alcanzan una muy buena respuesta parcial después el primer trasplante.** Este criterio de indicación, enfatiza la necesidad una evaluación completa de la respuesta al trasplante, incluyendo un estudio de médula ósea, antes del tercer postrasplante, en todos los pacientes sometidos a este tratamiento, ya que el trasplante en tandem ha demostrado su utilidad cuando se realiza antes de 6 meses del primer trasplante (56).

4.9 Pregunta de contexto 8:

¿Cuáles son las indicaciones de un segundo trasplante autólogo en pacientes con MM en recaída?

Existen varios estudios retrospectivos sobre el valor de un segundo trasplante autólogo en pacientes en recaída, en todos ellos, la tasa de respuesta global (ORR) es elevada (entre 70 a 90%) con mortalidades inferiores al 2% y con SLP entre los 12 y los 18 meses. Por regla general, es esperable que la SLP con el 2do trasplante tenga una duración del 50% con respecto a la primera SLP.

El factor pronóstico más importante para el resultado del 2do trasplante es el tiempo transcurrido desde el primero hasta la recaída. Numerosos estudios ponen de manifiesto que los pacientes que recaen precozmente tras el primer trasplante autólogo hasta la recaída (<12 meses) obtienen escaso beneficio de un segundo trasplante, mientras que los que recaen tardíamente (>36 meses) tendrían mejor pronóstico (25, 26).

Chow (2) muestra en su estudio: tiempo 1er TPH recaída:

- <18 meses SLP: 4,2 meses SG: 10,7 meses.
- 18-36 meses SLP: 13,2 meses SG: 30,9 meses
- >36 meses SLP: 49,1 meses, SG: 86,1 meses.

No existen estudios que comparen el uso de estas nuevas combinaciones frente al ATPH en la recaída, por lo que desconocemos cual puede ser el tratamiento óptimo. Según la información disponible, se considera que se puede considerar la realización de un segundo trasplante autólogo tras la recaída, en todo paciente cuya edad, estado funcional y comorbilidades lo permitan, siempre y cuando la recaída se haya presentado mas allá de 24 a 36 meses después del primer ATPH (4).

4.10 Pregunta clínica 2:

¿En pacientes con mieloma múltiple sintomático considerados adecuados para trasplante, cuál es la efectividad y seguridad del trasplante autólogo comparado con no trasplante?

4.10.1 Antecedentes

El enfoque terapéutico del MM ha cambiado a lo largo del tiempo con la introducción de nuevos regímenes de quimioterapia y el trasplante de médula

ósea. Este último ha demostrado ser efectivo desde hace varias décadas cuando se compara la quimioterapia en monoterapia versus el tratamiento con quimioterapia intensificada seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), esta última estrategia ha demostrado mejorar tasas de supervivencia libre de progresión en todos los estudios y supervivencia global en algunos de ellos. Esto sigue siendo cierto en la era del uso de moléculas novedosas en el tratamiento del MM, por lo cual continúa siendo el estándar de cuidado (57). Sin embargo en el contexto colombiano, a pesar de la evidencia y desde la perspectiva del grupo de expertos, existe heterogeneidad en la práctica clínica, por lo cual se consideró abordar esta pregunta clínica y documentar la efectividad del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas comparado con no realizar trasplante en cuanto a desenlaces de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

4.10.2 Resumen de la evidencia

Después de la búsqueda de evidencia se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados que respondieron la pregunta de investigación. El ensayo clínico publicado por Attal y colaboradores (50) tuvo como objetivo comparar el efecto del tratamiento con Lenalidomida, Bortezomib y Dexametasona (RVD) versus el mismo tratamiento más trasplante de células madre hematopoyéticas en adultos. Este estudio incluyó 700 pacientes en donde 350 fueron asignados a cada grupo de tratamiento. El porcentaje de respuesta al tratamiento fue del 59% en el grupo que recibió RVD+ TCMH comparado con el 48% en el grupo que recibió RVD ($P=0.03$). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 50 meses en el grupo RVD+ TCMH comparado con 36 meses en el grupo RVD. El HR ajustado por progresión de la enfermedad o mortalidad fue de 0.65 IC 95% (0.53-0.80). La mediana en la supervivencia global a los 4 años fue similar en ambos grupos 81% en el grupo que recibió RVD+ TCMH versus 82% en el grupo que recibió RVD. El HR ajustado por mortalidad fue de 1.16 (IC 95%: 0.80-1.68) para el grupo que no recibió trasplante. Cuando se evaluaron los desenlaces de seguridad en el grupo que recibió RVD la proporción de eventos adversos fue del 83.4% comparado con el grupo de RVD+ TCMH que fue del 97.1%. Los eventos adversos más frecuentes grado 3 o 4 de tipo hematológico y del sistema linfático ocurrieron en el 64% de los pacientes del grupo que recibió RVD mientras que en el grupo de RVD+ TCMH ocurrieron en un 95%, eventos gastrointestinales 7% para el grupo que recibió RVD mientras que para el grupo que recibió RVD+ TCMH fue del 28%, finalmente en el grupo que recibió RVD ocurrieron infecciones grado 3 o 4 en el grupo que recibió RVD 9% mientras que para el grupo que recibió RVD+ TCMH fue del 20%.

Este estudio concluyó que la terapia con RVD + TCMH se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad, en comparación cuando se recibió la terapia sin trasplante. Los eventos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo que recibió trasplante más quimioterapia. El riesgo de sesgo de este estudio fue considerado como bajo.

El ensayo clínico aleatorizado publicado por Gay y Colaboradores (58) tuvo como objetivo comparar la consolidación con dosis altas de melfalán más trasplante de células madre hematopoyéticas versus ciclofosfamida-lenalidomida-dexametasona (CLD) + Lenalidomida (LEN). Este estudio incluyó 259 pacientes de los cuales 127 fueron aleatorizados a recibir Melfalán+ TCMH y 129 fueron asignados a recibir CLD, la mediana de seguimiento fue de 52 meses Rango Intercuartilico RIQ (30.4-57.6). Cuando se evaluó la supervivencia libre de enfermedad desde el inicio de la terapia hasta la consolidación fue de 43.3 meses (IC 95%: 33.2-52.2) en el grupo que recibió trasplante + Melfalán comparado con los que no recibieron que fue de 28.6 meses (IC 95%: 20.6-36.7) $P=0.001$. El Hazard Ratio en los primeros 24 meses fue de 2.51 (IC 95%: 1.60-3.94) para el grupo que no recibió trasplante. La supervivencia global a 4 años fue del 86% (IC 95%: 79-92) en los que recibieron Melfalán+ TCMH comparado con 73% (IC 95%: 65-82) en el grupo que recibió CLD+LEN; HR 2.40 IC (IC 95%: 1.32-4.38) $p=0.004$ para el grupo que no recibió trasplante. El grupo que recibió Melfalán +TCMH demostró una supervivencia libre de enfermedad mayor comparado con el grupo que recibió CLD +LEN. En cuanto a la seguridad en el grupo que recibió Melfalán +TCMH, cuando se evaluaron los desenlaces de seguridad los eventos adversos hematológicos más frecuentes fueron neutropenia en el grupo que recibió CLD +LEN 24% mientras que en el grupo que recibió Melfalán +TCMH se presentó en un 80%. Los eventos adversos más frecuentes grado 3 o 4 no hematológicos ocurrieron en un 23% en el grupo que recibió CLD +LEN mientras que en el grupo que recibió Melfalán +TCMH ocurrieron en un 39%. El riesgo de sesgo de este estudio fue considerado como no claro.

El ensayo clínico publicado por Palumbo y Colaboradores (59) tuvo como objetivo evaluar la terapia con Melfalán en dosis de 200 mg + TCMH comparado con Melfalán-prednisona-lenalidomida (MPL). El estudio incluyó 273 pacientes 142 fueron aleatorizados a recibir Melfalán + TCMH mientras que 132 fueron asignados a recibir MPL, la mediana de seguimiento fue de 51.2 meses RIQ (1-66). La supervivencia libre de progresión fue mayor en el grupo de pacientes que recibió Melfalán + TCMH: 43 versus 22.4 meses. HR 0.44 IC 95% (0.32 - 0.61) $P<0.001$. La supervivencia global a los 4 años fue de 81.6% vs. 65.3%; HR 0.55 (IC 95%: 0.32 -0.93) $P=0.002$. Cuando se evaluaron los desenlaces de seguridad los eventos adversos hematológicos grado 3 y 4 más frecuentes en el grupo que recibió Melfalán + TCMH se presentó neutropenia en el 94.3% mientras que para el grupo que recibió MPL se presentó en un 51.5% $P<0.001$, trombocitopenia se presentó en el en el grupo que recibió Melfalán + TCMH en un 93.6% mientras que para el grupo que recibió MPL se presentó en el 8.3% $P<0.001$.

Este estudio concluyó que, la terapia estándar de consolidación de Melfalán en dosis altas seguido de trasplante de células madre, en comparación con el esquema de quimioterapia sin trasplante, se asoció con un aumento en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados. El riesgo de sesgo de este estudio fue considerado como bajo.

4.10.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: De acuerdo con la evidencia descrita y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que la terapia con trasplante beneficia a los pacientes con mieloma en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes con mieloma. De otro lado, debido a los potenciales eventos adversos asociados con esta intervención cada médico debe analizar el caso individual y con base en el estado basal del paciente, sus comorbilidades para elegir el tratamiento que mejor se ajuste con el perfil de cada paciente.

Uso de recursos: El panel consideró que, a pesar de que esta es una terapia que trae consigo un aumento en el costo del tratamiento, el beneficio clínico esperado para los pacientes justifica su uso. De otro lado, la disponibilidad para su realización en el país es limitada y requiere unas condiciones idóneas específicas para su realización.

Valores y preferencias: El panel de expertos y el grupo de pacientes consideró que a pesar de que las terapias suponen riesgo de eventos adversos y otras molestias asociadas, una vez los pacientes conocen los beneficios potenciales de esta alternativa, en general están dispuestos a ser sometidos a este procedimiento.

| Recomendación No: 2 | | Pregunta No: 2 | |
|---|--|---|--|
| Se recomienda realizar trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para todos los pacientes con mieloma múltiple en primera línea, cuando las condiciones clínicas son adecuadas, después de una terapia de inducción. | | | |
| Fuerza de la recomendación | | Fuerte a favor | |
| Calidad de la evidencia | | Moderada | |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | | | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | | | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | | Juicio del panel de expertos | |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. | |
| ¿La opción es factible de implementar? | | Probablemente Si. | |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | | Probablemente Si. | |

4.11 Pregunta clínica 3:

¿En pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante, cuál es el tratamiento de primera línea (inducción) más efectivo y seguro?

4.11.1 Antecedentes

Los tratamientos disponibles en la actualidad, han mejorado de forma significativa la tasa de respuesta y la supervivencia de los pacientes con MM. Existen diferentes ensayos clínicos fase III que han evaluado múltiples regímenes de inducción, que incluyen combinaciones con inhibidores de proteosoma (IP), medicamentos inmunomoduladores (IM), inhibidores de la histona deacetilasa (IDA), anticuerpos monoclonales (AcM), fármacos alquilantes y corticoides (60).

Los grupos que trabajan con estos pacientes deben seleccionar de forma cuidadosa el tratamiento de primera línea de acuerdo con las condiciones específicas de cada individuo, buscando alcanzar la máxima respuesta, sin que ello represente toxicidad excesiva. Un adecuado tratamiento de inducción, incrementa la supervivencia de los pacientes después del trasplante (60).

4.11.2 Resumen de la evidencia

Después de la búsqueda de evidencia, se seleccionó la más reciente RS con NMA, publicada en el año 2018 por Sekine y colaboradores (60). Estos autores incluyeron en su estudio un total de 21 publicaciones de ensayos clínicos, correspondientes a 6474 pacientes, en donde se compararon 11 esquemas de tratamiento de primera línea con respecto a los resultados de supervivencia y seguridad. En cuanto al desenlace de supervivencia libre de progresión, basado en comparaciones mixtas, bortezomib-talidomida-dexametasona mostró resultados superiores en comparación con talidomida-dexametasona (HR = 0.66; ICr: 0.51-0.84), vincristina-doxorrubicina-dexametasona (HR = 0.61; ICr: 0.46-0.82), idarubicina-dexametasona (HR = 0.42; ICr: 0.22-0.78) y regímenes de dosis altas de dexametasona (HR = 0.62; ICr: 0.41-0.90). Adicionalmente, con respecto a la respuesta completa y general, bortezomib-talidomida-dexametasona (VTd) ocupó el primer lugar entre otros regímenes, mostrando una clara superioridad sobre los protocolos que contienen solo talidomida. En desenlaces de seguridad, se evaluaron los eventos adversos infecciosos, cardíacos, gastrointestinales, neurológicos, trombóticos y hematológicos de grado 3 a 4. El riesgo de eventos trombóticos fue mayor con talidomida-doxorrubicina-dexametasona; eventos neurológicos con bortezomib-doxorrubicina-dexametasona; eventos infecciosos con dexametasona; eventos hematológicos con idarubicina-dexametasona; eventos gastrointestinales con bortezomib, talidomida, dexametasona y eventos cardíacos con regímenes de bortezomib, doxorubicina-dexametasona.

En síntesis, los autores de esta revisión concluyeron que la combinación preferida para este tipo de pacientes debe incluir un IP (bortezomib), un medicamento inmunomodulador (talidomida) y dexametasona. Según lo reportado en esta RS, una combinación de esta naturaleza tiene una alta probabilidad de ser la mejor alternativa de tratamiento para esta indicación, para el desenlace de supervivencia libre de progresión (60).

Específicamente en el cuerpo de la evidencia de estudios primarios incluidos, se identificaron varios estudios fase III que han comparado regímenes de tres medicamentos (incluyendo IP, inmunomodulador y dexametasona) con regímenes de dos medicamentos (IP más dexametasona) (61-64). Cavo y colaboradores compararon en un estudio fase III, un régimen triple con IP (bortezomib), inmunomodulador (talidomida) y dexametasona suministrado a 241 pacientes, contra un grupo de 239 sujetos tratados con una combinación de talidomida más dexametasona. En este estudio los autores encontraron que después de la inducción, el 31% de los pacientes (IC 95%: 25-36,8) alcanzaron respuesta completa o casi completa en el grupo de régimen triple, comparado con el 11% (IC 95%: 7,3-15,4) en el grupo de tratamiento con talidomida-dexametasona (61). En una comparación similar, Rosiñol y colaboradores, documentaron respuesta completa en el 35% de los pacientes del grupo tratado con bortezomib, talidomida, dexametasona, y del 14% en grupo tratado con dupleta de talidomida, dexametasona (valor p: 0,001) (62). Frente a seguridad, los estudios primarios coincidieron en una mayor incidencia de neuropatía periférica en los regímenes que incluyeron bortezomib más inmunomodulador (talidomida-lenalidomida) y dexametasona, comparados con los regímenes de dupleta, como por ejemplo los hallazgos reportados por Durie y colaboradores quienes documentaron un 33% de eventos de esta naturaleza en el grupo bortezomib-talidomida-dexametasona, comparado con un 11% en el grupo lenalidomida-dexametasona (valor p < 0 · 0001) (63, 64).

Entre las opciones de tripletas, se identificó evidencia en la que se evaluó la eficacia de incluir un agente alquilante (ciclofosfamida) en reemplazo del agente inmunomodulador. Kumar y colaboradores (65), compararon para el desenlace de supervivencia global, un régimen con cuatro medicamentos, incluyendo IP (bortezomib), inmunomodulador (lenalidomida), agente alquilante (ciclofosfamida) y dexametasona, contra dos diferentes tripletas: IP, inmunomodulador y dexametasona (bortezomib, lenalidomida, dexametasona), y la combinación de IP, agente alquilante y corticoide (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona). En este estudio se observó que la supervivencia global estimada después de un año de seguimiento fue del 94% para el brazo de cuatro medicamentos (bortezomib, lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona), mientras que alcanzó el 100% en los grupos de tripletas, tanto con inmunomodulador (lenalidomida), como en el grupo de agente alquilante (ciclofosfamida).

Para el contexto colombiano, la agencia de evaluación de tecnologías (IETS) realizó una evaluación económica, comparando los siguientes regímenes de tratamiento: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; bortezomib, talidomida, dexametasona; y lenalidomida, dexametasona. En este estudio se concluyó que, para el contexto del país, la tripleta con IP (bortezomib), más agente alquilante (ciclofosfamida) y dexametasona sería una estrategia costo-efectiva. Es importante aclarar, que en este estudio los autores plantearon el análisis de costo efectividad, asumiendo la misma efectividad para la combinación de bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona, y para bortezomib, talidomida, dexametasona.

En los esquemas de tripletas incluidos en la RS de Sekine y colaboradores (60), aparece con una alta probabilidad de ser una alternativa eficaz en términos de SG y SLP la combinación de IP (bortezomib), doxorubicina y dexametasona. El estudio primario de Sonneveld y colaboradores (66), comparó dos terapias en 827 pacientes con diagnóstico de MM, en donde fueron asignados a uno de dos esquemas que incluían vincristina, doxorubicina y dexametasona, o bortezomib, doxorubicina y dexametasona. Después de una mediana de 41 meses de seguimiento, la supervivencia libre de progresión fue de 35 meses en el brazo de bortezomib, doxorubicina, dexametasona; mientras que fue de 28 meses en el brazo de vincristina (HR: 0,75; IC 95%: 0,62-0,90).

La búsqueda complementaria de ensayos clínicos posteriores a la publicación de la RS (60), permitió identificar dos ensayos clínicos relevantes (64, 67). El primero publicado por Durie y colaboradores, en el que se comparó el régimen de tripleta (incluyendo IP, inmunomodulador y dexametasona) con un régimen de dupleta, pero reemplazando la talidomida por lenalidomida (64). En este estudio se asignaron 264 pacientes a recibir inducción con el esquema de tripleta y 261 al esquema de dupleta. Estos autores documentaron una supervivencia libre de progresión de 43 meses en el grupo de tres medicamentos, comparado con 30 meses en el grupo de comparación (HR: 0,71; IC 95%: 0,56-0,90). En cuanto a supervivencia global documentaron 75 meses en el grupo de tripleta, comparada con 64 meses en el grupo de dos medicamentos (HR: 0,70; IC 95%: 0,52-0,95).

El segundo ECC adicional, fue el estudio publicado por Moreau y colaboradores en el 2019 (estudio CASSIOPEIA) (67). En esta investigación los autores compararon el tratamiento estándar de bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd), más trasplante autólogo, en pacientes recientemente diagnosticados, contra un esquema de VTd más daratumumab. Se asignaron aleatoriamente 543 y 542 pacientes a cada esquema respectivamente y como desenlace primario se empleó el definido por el grupo de trabajo de mieloma, como respuesta completa rigurosa (stringent complete response). Como desenlaces secundarios evaluaron la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Aunque los desenlaces de supervivencia son inmaduros para concluir, los resultados publicados muestran que 100 días después del trasplante existen diferencias en el desenlace de respuesta completa a favor

de la combinación con daratumumab (29% vs. 20%; OR: 1.60; IC 95%: 1,21–2,12, valor $p=0,0010$). A la fecha del análisis, se habían documentado 46 muertes, de las cuales 14 fueron en el brazo de daratumumab y 32 en el brazo de VTd. En cuanto a eventos adversos los principales resultados hasta la fecha han sido: neutropenia 28% vs. 15%, linfopenia 17% vs. 10% y estomatitis 13% vs. 16% (Dr-VTd vs. VTd respectivamente). Estos resultados son prometedores, y deberán ser nuevamente considerados con los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Hasta la fecha esta combinación no cuenta con registro sanitario para esta indicación en Colombia.

4.11.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: De acuerdo con la evidencia descrita, y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que a pesar de que se trata de un conjunto de terapias que tienen un alto potencial de presentar eventos adversos, el beneficio neto de las intervenciones, supera el riesgo potencial, en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLP. De acuerdo con las conclusiones del panel, cada médico debe analizar el caso individual y con base en su estado basal, sus comorbilidades y su riesgo potencial de desarrollar eventos adversos, identificar dentro de las alternativas disponibles, la que mejor ajusta con el perfil de cada paciente.

El panel consideró que dentro de las terapias evaluadas se han recomendado aquellas que han demostrado un rendimiento superior en términos de su balance de efectividad y seguridad. Dichas terapias fueron consideradas más efectivas y seguras que las otras terapias disponibles, pero dentro del grupo de las recomendadas no se plantea un orden jerárquico, o algún grado de superioridad. De acuerdo con el consenso de los expertos, basado en la evidencia descrita y la experiencia aportada por ellos, se concluyó que los esquemas planteados pueden ser usados en primera línea. El hematólogo debe estudiar cada caso y de acuerdo con su especificidad, cuenta con un conjunto de terapias que han demostrado un adecuado balance riesgo beneficio para este tipo de pacientes.

Uso de recursos: El panel considera que a pesar de tratarse de un conjunto de terapias de alto costo, el beneficio clínico esperado para los pacientes (desenlaces como supervivencia global y libre de progresión), justifica su uso. De otro lado, a pesar del costo de estos medicamentos, vale la pena destacar que el hecho de contar con un espectro de opciones facilita el mayor acceso a dichas tecnologías, y permite al médico tratante considerar todos los factores implicados a la hora de hacer la selección de la mejor terapia, para el contexto individual de cada paciente. Para el caso colombiano, la agencia de evaluación de tecnologías (IETS) realizó una evaluación económica, comparando los siguientes regímenes de tratamiento: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; bortezomib, talidomida, dexametasona; y lenalidomida, dexametasona. En este estudio se concluyó que, para el contexto del país, la tripleta con IP (bortezomib), más agente alquilante (ciclofosfamida) y dexametasona sería una estrategia costo-efectiva.

Valores y preferencias: el panel de expertos consideró que a pesar de que las terapias suponen eventos adversos potenciales y otras molestias asociadas (que incluyen venopunciones, tiempos de espera, trámites entre otros), los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, de forma rápida, con el consiguiente impacto en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En consecuencia y ante la expectativa de una enfermedad potencialmente mortal la mayoría de los pacientes prefieren recibir el tratamiento.

| Recomendación No: 3 | | Pregunta No: 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|--|-------------|-------|-----------------------|-------------------|------------|-----------------------|------------|---------------|----------------|-----------------------|--------------------|---------------|--------------|---------------------|--------------------|--|
| <p>En pacientes con MM sintomático candidatos a trasplante, se recomienda que la terapia de inducción preferida sea una combinación de un inhibidor de proteosoma (IP: bortezomib), con un medicamento inmunomodulador (talidomida, lenalidomida), o un alquilante (ciclofosfamida), o antraciclina (doxorrubicina), más dexametasona.</p> <p>Con base en la recomendación formulada y según la evidencia disponible, el consenso de expertos recomienda las siguientes combinaciones de tratamiento (*Los esquemas no están presentados en orden jerárquico, están ordenados alfabéticamente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (CyBorD) • Bortezomib, doxorrubicina, dexametasona (VDxd) • Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) • Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd) <p>En el apartado de consideraciones adicionales se encuentran los esquemas recomendados por el panel de expertos.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fuerza de la recomendación | | Fuerte a favor | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calidad de la evidencia | | Moderada | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Consideraciones adicionales: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (CyBorD) (68, 69):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento</th> <th>Dosis</th> <th>Vía de Administración</th> <th>Días de Protocolo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1,5 mg/m²</td> <td>Subcutáneo</td> <td>1, 8, 15 y 22</td> </tr> <tr> <td>Ciclofosfamida</td> <td>300 mg/m²</td> <td>Oral o Intravenoso</td> <td>1, 8, 15 y 22</td> </tr> <tr> <td>Dexametasona</td> <td>40 mg (Dosis plana)</td> <td>Oral o Intravenoso</td> <td>1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 (primeros dos ciclos). Tercer ciclo en adelante 40 mg semanal.</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo | Bortezomib | 1,5 mg/m ² | Subcutáneo | 1, 8, 15 y 22 | Ciclofosfamida | 300 mg/m ² | Oral o Intravenoso | 1, 8, 15 y 22 | Dexametasona | 40 mg (Dosis plana) | Oral o Intravenoso | 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 (primeros dos ciclos). Tercer ciclo en adelante 40 mg semanal. |
| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bortezomib | 1,5 mg/m ² | Subcutáneo | 1, 8, 15 y 22 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ciclofosfamida | 300 mg/m ² | Oral o Intravenoso | 1, 8, 15 y 22 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dexametasona | 40 mg (Dosis plana) | Oral o Intravenoso | 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 (primeros dos ciclos). Tercer ciclo en adelante 40 mg semanal. | | | | | | | | | | | | | | | | |

- Los pacientes deben recibir 4 a 6 ciclos de 28 días, antes de ser llevados a trasplante. Si hay alguna demora en el trasplante, se puede considerar continuar la quimioterapia después de haber recolectado los progenitores hematopoyéticos al 4 o 6 ciclo.
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- Los pacientes deben recibir una adecuada hidratación antes de cada dosis de ciclofosfamida para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.

Ajustes de la dosis:

- Ciclofosfamida:
 - Nivel 1: Toxicidad hematológica grado 3 o cistitis grado 1-2: 300mg/m² días 1, 8, 15
 - Nivel 2: 300mg/m² días 1, 8
 - Nivel 3: 300mg/m² días 1
 - Cistitis grado 3-4: Suspensión definitiva de Ciclofosfamida.
- Bortezomib
 - Se debe ajustar la dosis en presencia de trombocitopenia grado 3 (<50 000/μl), neuropatía periférica grado 1 con dolor o grado 2:
 - Nivel 1: 1,0mg/m²
 - Nivel 2: 0,7mg/m²
 - Nivel 3: 0,7mg/m² días 1 y 8.
- Dexametasona
 - Se debe ajustar la dosis en presencia de debilidad muscular grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, hiperglicemia, confusión o alteraciones importantes del comportamiento.
 - Nivel 1: 20mg días 1-4, 9-12 y 17-20
 - Nivel 2: 20mg días 1-4
 - Nivel 3: 10mg días 1-4.

Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDXd) (66)::

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocol |
|--------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | IV infusión rápida | 1, 4, 8 y 11. Ciclos 1 al 3 |
| Doxorubicina | 9 mg/m ² | IV infusión rápida | 1,2,3,4. Ciclos 1 al 3 |
| Dexametasona | 40 mg (Dosis plana) | Oral o Intravenoso | 1 al 4; 9 al 12 y 17 al 20. Ciclos 1 al 3 |

- La dosis de mantenimiento de bortezomib (1,3 mg/m², IV infusión rápida) debe ser aplicada cada dos semanas durante dos años. Se debe iniciar 4 semanas después del trasplante.

- Se debe administrar profilaxis con aciclovir 400 mg vía oral cada 12 horas, desde el día 1 hasta 4 semanas después de terminado el tercer ciclo.
- Se debe administrar profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol (TMT/SMX) 960 mg cada 12 h vía oral, desde el día 1 hasta 3 semanas luego de la movilización.

Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) (50):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocol |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | Días 1, 4, 8 y 11 |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | Días 1 al 14 |
| Dexametasona | 20 a 40 mg | Oral o Intravenoso | Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 |

- Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos.
- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de eventos adversos inaceptables o por disentimiento del paciente. El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.
- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21. La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa., los días 1, 8, 15 y 22.
- Tratamiento concomitante con: aciclovir o equivalente.
- Tratamiento concomitante con: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
- Tromboprofilaxis: Ácido Acetilsalicílico 300 mg vía oral día.
- Ácido Zoledrónico: 4 mg vía endovenosa mensualmente por 24 meses (o Denosumab según criterio médico).

Ajustes de la dosis:

- Bortezomib:
 - Por neurotoxicidad (Criterios de toxicidad CTCAE v 5.0) (70):
 - Grado 1 con dolor o grado 2: Reducir a 1,0 mg/m² o cambiar a 1,3 mg/m² una vez cada semana.
 - Grado 2 con dolor o grado 3: Suspender hasta resolución de los síntomas y reiniciar a 0,7 mg/m² por semana.
 - Grado 4: Descontinuar.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

- Grado 2 con dolor o grado 3: Suspender hasta resolución de los síntomas y reiniciar a 0,7 mg/m² por semana.
- Grado 4: Descontinuar.
- Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 750 cels/mL y recuento plaquetario ≥ 25000 /mL.
- Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT ≤ 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0,7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.
- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar ≥ 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.
 - Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN ≥ 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN ≥ 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.
 - Por disfunción renal:
 - Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
 - Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7,5 mg – 15 mg vía oral interdiario
 - Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.
- Dexametasona:
 - Ante presencia de miopatía grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, delirio:
 - Nivel -2: 20 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8, y 11.
 - Nivel -3: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
 - Nivel -4: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8 y 11 y 12.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 750 cels/mL y recuento plaquetario ≥ 25000 /mL.

- Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT \leq 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0.7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.

Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd) (61):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | Días 1, 4, 8 y 11 |
| Talidomida | 50 a 200 mg (Dosis plana) | Oral | Continuo |
| Dexametasona | 40 mg (Dosis plana) | Oral o Intravenoso | 1 a 4 y 8 a 11 |

- Previo al inicio del protocolo se debe evaluar la presencia de neuropatía periférica asociada a mieloma múltiple, este protocolo está contraindicado para pacientes con neuropatía periférica grado 3 o más previo al inicio de la terapia.
- Se debe advertir del riesgo asociado a embarazo de talidomida a mujeres en edad fértil.
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para TVP con el inicio del protocolo. Se puede utilizar enoxaparina 40 mg SC día (o dosis equivalente de otras heparinas de bajo peso molecular), warfarina 1,25 mg VO día (sin ajuste de dosis basado en INR) o ácido acetil salicílico (ASA) 100 mg VO día, ya que no se han documentado diferencias en la incidencia de TVP entre estos diferentes medicamentos (71).
- Los pacientes deben recibir profilaxis para reactivación de herpes zoster en pacientes utilizando bortezomib, con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- El esquema se debe administrar en ciclos cada 21 días, el número de ciclos a administrar no está claramente definido, se recomienda la administración de 4 a 6 ciclos dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia.
- Se debería iniciar con una dosis de talidomida de 50 mg VO al día durante los días 1 a 14 del ciclo No 1, si no hay síntomas de neuropatía periférica aumentar a 100 mg VO día.
- No se deberían realizar ajustes de la dosis de dexametasona (dexametasona en dosis bajas) en pacientes candidatos a trasplante de medula ósea.

Ajuste de dosis en caso de neuropatía periférica:

| Grado | Síntomas Sensitivos | Síntomas Motores | Ajuste de Bortezomib | Ajuste de Talidomida |
|--------------|--|---|--|---|
| 1 | Perdida de Reflejos tendinosos profundos Parestesias leves sin compromiso funcional | Disminución de fuerza asintomática | Cambio a esquema semanal | Reducción de 50% |
| 2 | Parestesias que interfieren con la funcionalidad pero no con actividad diaria | Disminución de fuerza sintomática pero sin interferir con actividad diaria | Ajuste de dosis a 1 mg/m ² | Suspender talidomida, considerar reinicio si hay mejoría, con reducción de dosis al 50% |
| 3 | Perdida sensorial o parestesias que interfieren con actividad diaria | Disminución de la fuerza que interfiere con actividad diaria (requiere asistencia para caminar) | Suspender hasta mejoría de síntomas, considerar reiniciar a dosis de 0,7 mg/m ² | Suspender de manera indefinida |
| 4 | Disfuncionalidad (no capacidad de actividades de autocuidado) | Parálisis | Suspender de manera indefinida | Suspender de manera indefinida |

Decisión sobre el tipo de recomendación

| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
|--|---|
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

4.12 Pregunta clínica 4:

¿En pacientes en primera línea de tratamiento que han recibido un trasplante autólogo, cuál es la estrategia de mantenimiento postrasplante más efectiva y segura?

4.12.1 Antecedentes

Se ha estimado que el paciente diagnosticado con mieloma múltiple tiene una supervivencia global en promedio de 6.1 años (72). Esta condición se caracteriza por períodos de enfermedad activa que requieren terapia sistémica seguida de períodos de relativa inactividad dependientes de las características propias del paciente y del tratamiento continuo. Las fases del tratamiento para el MM se han caracterizado como terapia de inducción (un período limitado de terapia para la reducción inicial de la enfermedad), terapia de consolidación (terapia más limitada dirigida a una respuesta terapéutica más profunda) y terapia de mantenimiento (terapia sostenida dirigida al control de la enfermedad a largo plazo). Esta última tiene como objetivo extender el período de inactividad de la enfermedad a través de la continuación del tratamiento y por lo tanto extender la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Debido a que el tratamiento se administra durante un período prolongado de tiempo, se hace hincapié en la tolerabilidad y la toxicidad de la terapia de mantenimiento. El concepto de terapia de mantenimiento en MM ha existido durante más de tres décadas, no obstante, la toxicidad del tratamiento ha limitado la aplicabilidad de la terapia de mantenimiento hasta la introducción relativamente reciente de nuevas terapias (73, 74).

4.12.2 Resumen de la evidencia

Después de la búsqueda de evidencia, se seleccionaron dos revisiones sistemáticas, publicadas que respondieron la pregunta de investigación para Lenalidomida, para el tratamiento de mantenimiento con Bortezomib se identificaron dos ensayos clínicos, para el tratamiento de mantenimiento con Talidomida se identificaron cinco ensayos clínicos, finalmente para Ixazomib se identificó un ensayo clínico.

LENALIDOMIDA

Para responder la pregunta respecto a la terapia de mantenimiento con lenalidomida se identificaron dos revisiones sistemáticas las cuales se describen a continuación: La revisión sistemática publicada por McCarthy y colaboradores (75) tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la terapia de mantenimiento con lenalidomida comparado con observación o placebo. Los desenlaces evaluados en esta revisión

sistemática fueron la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y la seguridad de la terapia. En este estudio se incluyeron ensayos clínicos que evaluaran la terapia de mantenimiento con lenalidomida después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Esta revisión sistemática llevó a cabo un metanálisis utilizando datos individuales de los pacientes que fueron incluidos en tres ensayos clínicos.

El metanálisis encontró un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión cuando se utilizó lenalidomida como terapia de mantenimiento en comparación con placebo u observación. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 52.8 meses para el grupo de pacientes que recibió lenalidomida versus 23.5 meses en el grupo placebo u observación. El riesgo de progresión o muerte se redujo en un 52% cuando se utilizó la terapia de mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo u observación HR 0.48 (IC 95%: 0.41-0.55).

Los autores reportaron que, a la fecha de corte de marzo de 2015, 490 muertes ocurrieron en ambos grupos. La mediana de supervivencia global en el grupo que recibió lenalidomida no fue alcanzada mientras que en el grupo de placebo u observación fue 86 meses HR 0.75 (IC 95%: 0.63-0.90) lo cual representó una reducción en el riesgo de morir en un 25% en el grupo que recibió Lenalidomida.

Los datos de seguridad solo fueron analizados en dos estudios (McCarthy 2012 y Attal 2012)(76, 77). La discontinuación de la terapia debido a eventos adversos ocurrió en un 29.1% en el grupo que recibió lenalidomida y en un 12.2% en el grupo que recibió placebo o no recibió tratamiento. Esta revisión sistemática fue evaluada como de alto riesgo de sesgo.

La revisión sistemática publicada por Al-Ani y colaboradores (78) tuvo como objetivo comparar la supervivencia libre de progresión, la respuesta global y la seguridad del tratamiento de consolidación seguido de mantenimiento con lenalidomida comparado con lenalidomida en monoterapia. Esta revisión incluyó 2275 participantes con diagnóstico de mieloma múltiple que habían recibido trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En el metanálisis que realizaron los autores se demostró que no existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión cuando se utilizó lenalidomida combinado con terapia de consolidación o lenalidomida en monoterapia RR 1.0 (IC 95%: 0.92-1.08). La supervivencia global fue similar en ambos grupos [RR 0.9 IC 95% (0.92-1.01).

Para evitar el sesgo en la comparación en el tratamiento de consolidación, se llevó a cabo un análisis por subgrupos en donde se comparó el tratamiento de consolidación de acuerdo con los desenlaces planteados para la revisión sistemática. Cuando se

compararon los dos tratamientos de consolidación no se encontraron diferencias entre los mismos [HR 0.9 IC 95% (0.88-1.10)]. Esta revisión sistemática fue evaluada como de bajo riesgo de sesgo.

BORTEZOMIB

Para responder la pregunta respecto a la terapia de mantenimiento con bortezomib se identificaron dos ensayos clínicos aleatorizados los cuales se describen a continuación:

El estudio publicado por Sonneveld y colaboradores (66) tuvo como objetivo evaluar la terapia con bortezomib durante la inducción y mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple que recibieron trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Este estudio, para la terapia de mantenimiento, incluyó 827 pacientes de los cuales 413 recibieron terapia con bortezomib y 414 terapia con talidomida. La tasa de respuesta fue del 49% en el grupo que recibió bortezomib comparado con 34% en el grupo que recibió talidomida como terapia de mantenimiento.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28 meses en el grupo que recibió talidomida y 35 meses para el grupo que recibió bortezomib HR, 0.75 (IC 95%: 0,62 - 0,90). De otro lado la mediana en el desenlace de supervivencia Global no se alcanzó a los 66 meses en ninguno de los brazos 55% (TAL) versus 61% BORT. HR 0.81 (IC 95%: 0.63 - 1.05). La supervivencia libre de progresión (n=645) luego de trasplante autólogo mostró una diferencia significativa a favor del brazo que recibió bortezomib con una mediana de 31 meses comparado con 26 meses en el brazo de talidomida.

La incidencia de neuropatía periférica fue de 8% en el grupo de mantenimiento con talidomida y de 5% en los pacientes tratados con bortezomib. En el 30% de los pacientes que recibieron talidomida como terapia de mantenimiento, la toxicidad fue una razón para suspender el tratamiento prematuramente comparado con el 11% de los pacientes que recibieron mantenimiento con bortezomib. Este estudio fue evaluado como de bajo riesgo de sesgo.

El estudio publicado por Rosiñol y colaboradores (79) tuvo como objetivo comparar la terapia de mantenimiento con diferentes esquemas de tratamiento, después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, en pacientes con mieloma múltiple. Este estudio incluyó 271 pacientes que fueron aleatorizados a recibir terapia de mantenimiento con talidomida combinada con bortezomib (T-B), talidomida (T) en monoterapia o, interferón (INF).

La tasa de respuesta completa aumentó del 53% al 74% en el grupo que recibió T-B; del 49% al 60% en el grupo que recibió talidomida en monoterapia y del 51% al 68%

en el grupo que recibió interferón (valor $p=0.04$). No se encontraron diferencias significativas en la respuesta global cuando se comparó el interferón con talidomida (valor $p=0.5$).

Después de una mediana de seguimiento de 58.6 meses desde el inicio de la terapia de mantenimiento, la supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga con la terapia con T-B (50.6 meses) en comparación con los otros dos brazos de tratamiento (40.3 talidomida e 2.5 interferón). En este estudio la supervivencia libre de progresión fue mejor en el grupo que recibió mantenimiento con T-B independientemente de la terapia de inducción.

Los pacientes quienes mejoraron la respuesta durante la terapia de mantenimiento tuvieron una mejor supervivencia libre de progresión (59.9 versus 38.9 meses, $p=0.03$). A 5 años, la supervivencia libre de progresión fue del 88% versus 70% cuando se compararon con aquellos pacientes que no mejoraron la respuesta durante la terapia de mantenimiento, independientemente de la terapia administrada.

Los autores reportaron que no existieron diferencias significativas en la supervivencia global cuando se compararon los tres regímenes de mantenimiento. La supervivencia global a 5 años fue de 78% en el grupo de T-B; 72% en el grupo de talidomida y 70% en el grupo que recibió interferón.

En cuanto a la toxicidad hematológica, 10 pacientes desarrollaron trombocitopenia grado 3–4 en el brazo que recibió T-B; 2 pacientes en el grupo que recibió talidomida y 4 pacientes en el grupo que recibió interferón. La discontinuación de la terapia de mantenimiento ocurrió en el 21.9% de los pacientes del grupo de T-B; 39% en el grupo que recibió talidomida y 20% en el grupo que recibió interferón. Este estudio fue evaluado como de bajo riesgo de sesgo.

TALIDOMIDA

Para responder la pregunta respecto a la terapia de mantenimiento con talidomida se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados los cuales se describen a continuación:

El estudio publicado por Attal y colaboradores (80) tuvo como objetivo evaluar el rol de la talidomida y pamidronato como terapia de mantenimiento en pacientes que hubieran recibido trasplante autólogo de células madre. Después de dos meses de recibir trasplante 597 pacientes fueron aleatorizados a recibir las siguientes intervenciones.

En el grupo A (sin mantenimiento) la mediana de seguimiento fue de 40 meses RIQ (28-63 meses) desde el tiempo del ingreso al estudio RIQ (18-50 meses). La

probabilidad de estar libres del evento después de 3 años a partir del proceso de aleatorización en este grupo fue del 38%. La supervivencia global después de 4 años de tratamiento fue del 77%. En el grupo B (Pamidronato) la mediana de seguimiento fue de 39 meses RIQ (30-63 meses) desde el momento de ingreso al estudio RIQ 20 (20-53 meses). La probabilidad de estar libres del evento después de 3 años a partir de la aleatorización en este grupo fue del 39%. La supervivencia global después de 4 años de tratamiento fue del 74%. En el grupo C (Talidomida+ Pamidronato) la mediana de seguimiento fue de 39 meses [RIQ (30-63 meses)] desde el tiempo del ingreso al estudio RIQ 29 (20-53 meses). La probabilidad de estar libres del evento después de 3 años a partir de la aleatorización en este grupo fue del 52%. La supervivencia global después de 4 años de tratamiento fue del 87%

En el grupo de pacientes que recibió talidomida, 78 pacientes tuvieron que discontinuar la terapia debido a eventos adversos. La mediana entre la aleatorización y la aparición de los eventos fue de 8 meses, siendo la neuropatía periférica el evento adverso que causó con mayor frecuencia la discontinuación de la terapia.

El estudio publicado por Barlogie y colaboradores(81) tuvo como objetivo determinar si adionar talidomida al tratamiento de quimioterapia podría mejorar los desenlaces en pacientes con mieloma múltiple. En este estudio, 651 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados recibieron dos ciclos de quimioterapia con melfalán y luego recibieron trasplante autólogo de células madre. Del total de pacientes, 314 fueron asignados al azar para recibir tratamiento de mantenimiento con talidomida después de trasplante hasta la progresión de la enfermedad o hasta la ocurrencia de eventos adversos no esperados y 337 a observación sin mantenimiento.

La mediana de seguimiento en ambos grupos fue de 42 meses. La respuesta global al tratamiento en el grupo que recibió talidomida fue del 62% comparado con 43% en el grupo que no recibió tratamiento. A pesar de que la supervivencia libre de enfermedad 5 años fue mayor en el grupo que recibió talidomida 56% mientras que en el grupo que no recibió tratamiento fue del 44%, en la supervivencia global no se encontraron diferencias esta fue de aproximadamente del 65% en ambos grupos $P=0.90$.

El tratamiento con talidomida fue suspendido dentro de los dos años siguientes al ingreso en el estudio en el 30% de los pacientes y en 60% de los pacientes luego de cuatro años de seguimiento. Los eventos por los cuales se detuvo la terapia fueron neuropatía periférica y trombosis venosa profunda.

El estudio realizado por Stewart y colaboradores(82) tuvo como objetivo determinar si la terapia de mantenimiento con talidomida-prednisona mejoraba la supervivencia global y la calidad de vida en pacientes con mieloma múltiple. En este estudio fueron incluidos 332 pacientes divididos en dos grupos, el grupo intervención recibió terapia de mantenimiento mientras que el grupo control no la recibió.

La mediana de seguimiento del estudio fue de 4.1 años. No se encontraron diferencias en la supervivencia global entre los grupos de mantenimiento a los 4 años 68% en el grupo intervención comparado con el 60% en el grupo control HR 0.77 P=0.18. La supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de intervención 32% versus 14% (HR 0.56) P<0.01. La mediana de supervivencia después de la recurrencia fue 27.7 meses (IC 95%:17.2-35.8) en el grupo que recibió talidomida-prednisona y de 34,1 meses en el grupo control (IC 95%: 27-43.6)

En el grupo que recibió talidomida-prednisona se observaron 12 eventos tromboembólicos mientras que no se observó ninguno en el grupo control. Se observaron más eventos hematológicos en los pacientes que recibieron talidomida. Este fue el único estudio que midió la calidad de vida de los participantes, esta fue medida a través de la escala HRQoL. Los pacientes asignados a recibir talidomida reportaron tener una peor calidad de vida comparado con aquellos que no recibieron el medicamento en lo que tuvo que ver con la función cognitiva, disnea, estreñimiento, sed, edema de miembros inferiores, xerostomía y alteraciones en el equilibrio.

El estudio publicado por Morgan y Colaboradores (83) tuvo como objetivo comparar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron talidomida en terapia de mantenimiento, comparado con observación sin tratamiento. En este estudio fueron incluidos 818 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron tratamiento de inducción, seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el grupo intervención fueron incluidos 408 pacientes mientras que en el grupo control fueron incluidos 410 pacientes.

La terapia de mantenimiento con talidomida se asoció con una supervivencia libre de progresión significativamente más larga comparada con el grupo que no recibió mantenimiento 23 vs 15 meses, HR 1.45, (IC 95%: 1.22-1.73) en favor del grupo que no recibió mantenimiento. No hubo diferencias significativas en la mediana de supervivencia global (HR 0.91; IC 95%: 0.72-1.17). Al separar el efecto de la talidomida administrada en la inducción, del efecto de la terapia de mantenimiento se documentó que esta tiene un efecto positivo en la supervivencia libre de progresión independientemente de si se utilizó en la terapia de inducción o cuando fue administrada como terapia mantenimiento. El 52.2% de los pacientes que fueron asignados a recibir talidomida como terapia de mantenimiento, suspendieron el tratamiento antes de la progresión debido a eventos adversos. Los eventos adversos serios se presentaron en un 28% en el grupo que recibió talidomida mientras que en el grupo que no recibió terapia de mantenimiento se presentaron en un 20%.

El estudio publicado por Maiolino y colaboradores(84) tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la terapia con talidomida después de trasplante autólogo en

pacientes con MM. Fueron asignados al azar 108 pacientes: 56 pacientes fueron asignados a recibir terapia de mantenimiento con talidomida más dexametasona (TD) y 52 pacientes fueron asignados a terapia únicamente con dexametasona durante 12 meses o hasta la progresión de la enfermedad.

Después de una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia global a los 2 años fue del 85% en el grupo intervención (IC 95%: 80%-90%), comparado con el 70% en el grupo control (IC 95%: 60%-80%). La supervivencia libre de progresión a los 2 años del 64% en el grupo intervención (IC 95%: 57-71), comparado con el 30% en el grupo control (IC 95%: 22-38). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36 meses en el grupo intervención RIQ (15-22) comparado con 19 meses en el grupo control RIQ (22-38).

La terapia con talidomida tuvo que ser suspendida en 13 pacientes debido a los eventos adversos. El 21% de los pacientes tratados con talidomida desarrolló neuropatía periférica. Todos los estudios incluidos para el tratamiento con talidomida fueron evaluados como de bajo riesgo de sesgo.

IXAZOMIB

El ensayo clínico aleatorizado publicado por Dimopoulos y colaboradores(85) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ixazomib como terapia de mantenimiento post trasplante en pacientes con mieloma múltiple. En este estudio fueron incluidos 656 pacientes 395 fueron aleatorizados a recibir Ixazomib (3 mg en los días 1,8 y 15 en un ciclo de 28 días) y 261 a recibir placebo en la misma dosis. La supervivencia libre de progresión fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha del primer reporte de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. En este estudio se observó una reducción del 28% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo tratado con ixazomib versus placebo mediana de supervivencia de progresión 26.5 meses (IC 95%: 23.7–33.8) vs. 21.3 meses (IC 95%: 18–24.7); HR 0.72, (IC 95%: 0.58–0.89). Al momento de la publicación de este estudio se habían registrado 93 muertes, siendo el número de eventos insuficiente para reportar la supervivencia global.

Los eventos adversos hematológicos grado 3 y 4 más frecuentes fueron neutropenia el cual se presentó en un 5% en el grupo que recibió Ixazomib mientras que para el grupo de placebo el 3%, trombocitopenia 5% para el grupo que recibió ixazomib mientras que para el grupo que recibió placebo fue el 1% y anemia se presentó en el 1% para ambos grupos. Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes fueron infecciones 15% para el grupo de ixazomib versus 8% para el grupo placebo, desordenes gastrointestinales 6% para el grupo de ixazomib y 1% para el grupo placebo. Este estudio fue evaluado como de bajo riesgo de sesgo.

4.12.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: De acuerdo con la evidencia descrita y luego de la discusión dada por el grupo desarrollador y el panel de expertos, se considera que la terapia de mantenimiento mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, aún con los efectos adversos relacionados con los diferentes tratamientos, el beneficio obtenido supera el riesgo. Para la terapia de mantenimiento con bortezomib o lenalidomida luego de trasplante autólogo mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, además el uso de estas dos terapias se relaciona con un menor número de eventos adversos serios comparado con la toxicidad asociada a talidomida, siendo superior el beneficio obtenido con los tratamientos que los riesgos asociados con los mismos.

De otro lado, el tratamiento con talidomida se relaciona con una mayor frecuencia de eventos adversos serios como tromboembolismo venoso y neuropatía periférica. Ante la existencia de terapias con mayor eficacia y menor toxicidad, deben seleccionarse adecuadamente los pacientes que se consideren candidatos a esta terapia de mantenimiento.

Uso de recursos: El panel considera que, el tratamiento con terapia de mantenimiento luego del trasplante autólogo mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global y desde esta perspectiva su beneficio clínico compensa los recursos requeridos para su implementación. Aunque el costo relacionado con la terapia de mantenimiento con bortezomib o lenalidomida es elevado, la prolongación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global balancea el uso de recursos a favor del tratamiento. De otro lado a pesar de que la talidomida tiene un menor costo lo cual podría favorecer su utilización, la mayor frecuencia de eventos adversos serios puede generar costos adicionales que deben considerarse.

Valores y preferencias: El panel de expertos consideró que a pesar de que las terapias suponen eventos adversos potenciales y molestias asociadas a estos, los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, de forma rápida, con el consiguiente impacto en su condición de salud a excepción de la talidomida.

| Recomendación No: 4 | Pregunta No: 4 |
|--|----------------|
| Se recomienda la terapia de mantenimiento luego de trasplante autólogo en paciente con mieloma múltiple ya que mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | |

| Decisión sobre el tipo de recomendación | |
|--|---|
| | Juicio del panel de expertos |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | Probablemente No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

| Recomendación No: 5 | Pregunta No: 4 |
|---|----------------|
| Se recomienda utilizar como terapia de mantenimiento lenalidomida en combinación con dexametasona o en monoterapia o bortezomib en pacientes que han recibido trasplante autólogo de células madre ya que mejora la supervivencia global y libre de progresión | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |
| <p>Consideraciones adicionales:</p> <p>ESQUEMA: El mantenimiento con lenalidomida debe administrarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad limitante, siendo el tiempo mínimo de 2 años.</p> <p>El mantenimiento con bortezomib se recomienda por dos años a menos que ser presente progresión de la enfermedad.</p> | |

| Decisión sobre el tipo de recomendación | |
|--|---|
| | Juicio del panel de expertos |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | Probablemente No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

| Recomendación No: 6 | | Pregunta No: 4 | |
|---|--|---|--|
| Se sugiere el uso de talidomida como terapia de mantenimiento luego de trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple ya que mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Los efectos adversos del tratamiento y el impacto en la calidad de vida deben considerarse al momento de decidir su prescripción, ante la existencia de terapias con mayor eficacia y menor toxicidad. | | | |
| Fuerza de la recomendación | | Débil a favor | |
| Calidad de la evidencia | | Alta | |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | | | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | | | |
| | | Juicio del panel de expertos | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. | |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | | Probablemente No. | |
| ¿La opción es factible de implementar? | | Probablemente Si. | |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | | Probablemente Si. | |

| Recomendación No: 7 | | Pregunta No: 4 | |
|---|--|---|--|
| Se sugiere evaluar el uso de ixazomib como terapia de mantenimiento ya que mejora la supervivencia libre de progresión cuando se disponga de mayor evidencia y el medicamento esté disponible en el país. | | | |
| Fuerza de la recomendación | | Fuerte a favor | |
| Calidad de la evidencia | | Alta | |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | | | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | | | |
| | | Juicio del panel de expertos | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. | |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | | Probablemente No. | |

| | |
|--|--------------------------|
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

4.13 Pregunta clínica 5:

¿En pacientes con MM sintomático no candidatos a trasplante, cuál es el tratamiento de primera línea más efectivo y seguro?

4.13.1 Antecedentes

La combinación de un tratamiento de inducción, junto con el trasplante autólogo de células madre, es considerado el estándar de tratamiento en pacientes jóvenes y con cuadros de MM de diagnóstico reciente (34, 86). Existen condiciones clínicas en las que el paciente no es un buen candidato para el trasplante, ya sea por su edad, sus comorbilidades o su estado general. En esta situación existen alternativas basadas en una combinación que puede incluir un IP (bortezomib) combinado con un agente alquilante (melfalán) y prednisona o una combinación de un agente inmunomodulador en reemplazo del IP. A la fecha están disponibles en el mercado nuevas moléculas y se han evaluado nuevas combinaciones incluyendo opciones con cuatro medicamentos, pero también opciones como lenalidomida y dexametasona en opción de dupleta.

4.13.2 Resumen de la evidencia

La búsqueda realizada permitió identificar la más reciente RS con NMA, publicada en el 2019 por Blommestein y colaboradores (87). El cubrimiento de sus búsquedas abarca hasta marzo del 2018. Puesto que aborda la pregunta priorizada y dada su adecuada calidad metodológica, fue seleccionada para la presente síntesis de evidencia. El grupo desarrollador actualizó la búsqueda de esta RS incluida (87) permitiendo identificar un ECA publicado en el 2019 (88).

La RS descrita, en ausencia de comparaciones directas cabeza a cabeza, estableció con base en los resultados del NMA, que el tratamiento con la probabilidad más alta de ser la mejor opción, sería una combinación de cuatro medicamentos incluyendo: anticuerpo monoclonal (daratumumab), IP (bortezomib), alquilante (melfalán), y corticoide (prednisona) (87). El estudio primario que respalda los hallazgos reportados para la combinación de cuatro medicamentos, fue publicado en el 2018 por Mateos y colaboradores, en el que se compararon dos esquemas basados en bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), pero en uno de ellos se

adicionó el anticuerpo monoclonal daratumumab (DrVMP) (89). En este estudio se asignaron 350 sujetos al grupo de daratumumab y 356 al grupo de VMP. Los autores documentaron luego de 18 meses de seguimiento un porcentaje de supervivencia libre de progresión para DrVMP de 71,6% (IC95%: 65,5-76,8), comparado con el 50,2% en el grupo de VMP (IC 95%: 43,2-56,7), con una estimación de HR de 0,5 (IC 95%: 0,38-0,65). En cuanto a los eventos adversos, destacan los eventos hematológicos, dados por neutropenia en el 39,9% del grupo DrVMP comparado con 38,7% en VMP, trombocitopenia en 34,4% y 37,6% respectivamente y anemia en 15,9% y 19,8% respectivamente. La tasa de eventos adversos grado 3 o 4, e infecciones, fue 23,1% en el grupo de daratumumab y de 14,7% en el grupo control. Estos autores concluyeron, basados en un estudio con bajo riesgo de sesgo, que daratumumab combinado con bortezomib, melfalán y prednisona reduce el riesgo de progresión de la enfermedad comparado con el régimen VMP, sin embargo, se reportan más eventos adversos serios (3-4) o infecciones (89). Con base en estos resultados podemos concluir que una alternativa para estos pacientes podría ser una combinación de un anticuerpo monoclonal (daratumumab), un IP (bortezomib), un agente alquilante (melfalán) y prednisona. Esta combinación ya cuenta con registro sanitario por parte del ente regulador en Colombia (INVIMA).

La eficacia del esquema de tripleta con IP (bortezomib), agente alquilante (melfalán) y prednisona (VMP), había sido evaluado previamente en un ECA publicado en el 2013 por San Miguel y colaboradores (90), quienes compararon 344 sujetos con el esquema de VMP, contra 338 pacientes tratados con agente alquilante (melfalán) y prednisona. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia global de 56,4 meses para VMP vs 43,1 meses en el grupo de MP. El riesgo de morir se redujo en un 31% en el grupo VMP y el HR fue de 0,695 (IC 95%: 0,57-0,85) a favor de VMP.

En la RS los autores reportan en su ranking de tratamientos otra combinación con una alta probabilidad de ser el mejor tratamiento: IP (bortezomib), agente inmunomodulador (lenalidomida) y corticoide (dexametasona) (87). El ECA que evaluó la combinación triple de IP, inmunomodulador y dexametasona, fue el publicado por Durie en 2017 (64), en el que se comparó un grupo de 261 pacientes asignados a lenalidomida-dexametasona (Rd), contra un grupo de 264 pacientes asignados a bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd), documentando una mediana de SLP de 43 meses en el grupo VRd, comparada con 30 meses para el grupo Rd. El HR estimado fue de 0,7 (IC95%: 0,56-0,9). La mediana de SG fue de 75 meses para el grupo VRd comparada con 64 meses en el grupo Rd (HR: 0,7; IC95%: 0,5-0,96). En cuanto a los eventos adversos grado 3 o superiores, fueron del 82% en el grupo VRd y del 75% en el grupo Rd. Con base en lo anterior, la evidencia sugiere que la terapia con tripletas, incluyendo un IP (bortezomib), un agente inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona, es una alternativa a tener en cuenta. En los casos en que la condición del paciente lo amerite, por el menor riesgo de eventos adversos, una dupla con lenalidomida dexametasona podría ser una opción adecuada.

La RS citada (87) no incluyó los resultados del estudio de Kumar y colaboradores (65), citado previamente en el manejo de pacientes candidatos a trasplante, probablemente porque no son fáciles de identificar dentro del proceso de tamizaje, los criterios para la pregunta de pacientes no candidatos a trasplante, sin embargo, el grupo de expertos del grupo desarrollador planteó su revisión por tratarse de un esquema usado en el contexto local. En este estudio, se compararon cuatro distintas combinaciones incluyendo una tripleta de IP (bortezomib), agente alquilante (ciclofosfamida) y dexametasona en dos esquemas de dosis diferentes (CyBorD, CyBorD modificado⁴); una tripleta de IP (bortezomib), agente inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (VRd), y una combinación con cuatro agentes incluyendo IP (bortezomib), agente alquilante (ciclofosfamida), inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (VRCd). Los resultados globales incluyendo pacientes que fueron y que no fueron a trasplante reportan una supervivencia libre de progresión luego de un año de seguimiento del 86% para VRCd, del 83% para VRd, del 93% para CyBorD, y del 100% para CyBorD modificado. Los autores no reportan intervalos de confianza para estas estimaciones o un valor p. Sin embargo de acuerdo con el análisis del grupo de expertos los resultados obtenidos por las cuatro combinaciones son clínicamente relevantes, por lo tanto se ha planteado que para este grupo de pacientes un esquema aceptable podría incluir un IP, un agente alquilante (ciclofosfamida) y dexametasona.

Complementando las búsquedas, con la más reciente evidencia, se identificó el ECA publicado en el 2019 por Facon y colaboradores (88), en el que se comparó la combinación estándar de lenalidomida-dexametasona (Rd), con un esquema triple de anticuerpo monoclonal (daratumumab), un agente inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona. En este estudio se asignaron aleatoriamente 369 sujetos al tratamiento estándar y 368 sujetos al brazo tratado con daratumumab. En este estudio se evaluó la SLP, documentando que luego de 30 meses de seguimiento, en el grupo de daratumumab, este indicador fue del 70,6% (IC 95%: 65-75%), mientras que en el grupo de Rd se logró el 55,6% (49,5-61,3%), con un HR para progresión de la enfermedad de 0,56 (IC 95%: 0,43-0,73). Dentro de los eventos adversos documentados, la incidencia de neumonía (13,7% vs. 7,9%) y de neutropenia (50% vs. 35,3%) fue más alta en el grupo de daratumumab. Estos hallazgos sugieren que la combinación de Rd, puede ser una opción para tener en cuenta en pacientes con estado funcional comprometido, dado su mayor riesgo de eventos adversos como neumonía y neutropenia.

El grupo desarrollador consideró que dada la eficacia demostrada por la combinación daratumumab-lenalidomida-dexametasona, en un futuro cuando se encuentre incluida en el registro sanitario del daratumumab para Colombia podría ser una opción que deberá ser considerada para el manejo de estos pacientes. Por ahora no fue incluida en el conjunto de esquemas recomendado.

⁴ CyBorD modificado: incluye la adición de una tercera dosis de ciclofosfamida de 500 mg/m² al día 15.

4.13.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Después de analizar la evidencia presentada y luego de la discusión en el panel, se considera que, para este grupo de pacientes a pesar del riesgo de eventos adversos, el beneficio neto de las terapias en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLP, justifica su uso. El panel consideró que dentro de las terapias evaluadas se han recomendado aquellas que han demostrado un rendimiento superior en términos de su balance de efectividad y seguridad. Dichas terapias fueron consideradas más efectivas y seguras que las otras terapias disponibles, pero dentro del grupo de las recomendadas no se plantea un orden jerárquico, o algún grado de superioridad. De acuerdo con el consenso de los expertos, basado en la evidencia descrita y la experiencia aportada por ellos, se concluyó que los esquemas planteados pueden ser usados en primera línea para el tratamiento de pacientes no candidatos a trasplante. El hematólogo debe estudiar cada caso y de acuerdo con su especificidad, cuenta con un conjunto de terapias que han demostrado un adecuado balance riesgo beneficio para este tipo de pacientes. De acuerdo con las conclusiones del panel, cada médico debe analizar el caso individual teniendo en cuenta la evaluación funcional del paciente (estado funcional) y sus comorbilidades, de tal manera que identifique dentro de las alternativas disponibles, la que más se ajusta con el caso clínico de su respectivo paciente.

Uso de recursos: De acuerdo con el juicio del panel de expertos, y basado en la evidencia analizada, los tratamientos incluidos en la recomendación representan un conjunto de alternativas que ofrecen un beneficio clínico considerable en términos de desenlaces como supervivencia global y supervivencia libre de progresión, lo cual justifica su uso. A pesar de no contar con evidencia local de costo efectividad para estas terapias, el panel de expertos consideró que el uso de recursos que demandan estos pacientes está justificado por el beneficio potencial. El Panel consideró que a pesar del costo de estas tecnologías, contar con un conjunto amplio de opciones facilita el acceso a estas tecnologías y permite al médico tratante considerar todos los factores implicados a la hora de hacer la selección de la mejor terapia, para el contexto individual de cada paciente. Finalmente el panel de expertos consideró relevante plantear evaluaciones económicas que comparen las opciones descritas.

Valores y preferencias: el panel de expertos consideró que a pesar de que las terapias suponen eventos adversos potenciales y otras molestias asociadas, los pacientes experimentan una evolución satisfactoria, de forma rápida, con el consiguiente impacto en términos de su calidad de vida. En consecuencia y ante la expectativa de una enfermedad con alta probabilidad de ocasionar la muerte, la mayoría de los pacientes prefieren recibir el tratamiento.

Recomendación No 8 | **Pregunta No: 5**

Se recomienda como terapia de inducción en pacientes con MM sintomático **No candidatos** a trasplante, la combinación de un **inhibidor de proteosoma** (IP: bortezomib), con un medicamento inmunomodulador (lenalidomida), o un **alquilante** (melfalán, ciclofosfamida), más **esteroide** (**dexametasona, prednisona**), o un inhibidor de proteosoma (IP: bortezomib), más adición de un **anticuerpo monoclonal** (daratumumab), un alquilante (melfalán) y esteroide (**prednisona**).

Con base en la recomendación formulada y según la evidencia disponible, el consenso de expertos recomienda las siguientes combinaciones de tratamiento (*Los esquemas no están presentados en orden jerárquico, están ordenados alfabéticamente):

- Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (CyBorD)
- Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (VDxd)
- Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
- Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd)

En el apartado de consideraciones adicionales se encuentran los esquemas recomendados por el panel de expertos.

| | |
|----------------------------|----------------|
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |

Consideraciones adicionales:
 En el tratamiento de los pacientes no candidatos a trasplante, los esquemas están diseñados para continuar la terapia hasta la progresión de la enfermedad.
Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (CyBorD) (68, 69):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|----------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Bortezomib | 1,5 mg/m ² | Subcutáneo | 1, 8, 15 y 22 |
| Ciclofosfamida | 300 mg/m ² | Oral o Intravenoso | 1, 8, 15 y 22 |
| Dexametasona | 40 mg (Dosis plana) | Oral o Intravenoso | 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 (primeros dos ciclos). Tercer ciclo en adelante 40 mg semanal. |

- El paciente debería recibir entre 4 a 6 ciclos de 28 días.
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.

- Los pacientes deben recibir una adecuada hidratación antes de cada dosis de ciclofosfamida para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.

Ajustes de la dosis:

Ciclofosfamida:

- Nivel 1: Toxicidad hematológica grado 3 o cistitis grado 1-2: 300mg/m² días 1, 8, 15
- Nivel 2: 300mg/m² días 1, 8
- Nivel 3: 300mg/m² días 1
- Cistitis grado 3-4: Suspensión definitiva de Ciclofosfamida.

• Bortezomib

- Se debe ajustar la dosis en presencia de trombocitopenia grado 3 (<50 000/ μ l), neuropatía periférica grado 1 con dolor o grado 2:
- Nivel 1: 1,0mg/m²
- Nivel 2: 0,7mg/m²
- Nivel 3: 0,7mg/m² días 1 y 8.

• Dexametasona

- Se debe ajustar la dosis en presencia de debilidad muscular grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, hiperglicemia, confusión o alteraciones importantes del comportamiento.
- Nivel 1: 20mg días 1-4, 9-12 y 17-20
- Nivel 2: 20mg días 1-4
- Nivel 3: 10mg días 1-4.

Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) (50):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | Días 1, 4, 8 y 11 |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | Días 1 al 14 |
| Dexametasona | 20 a 40 mg | Oral o Intravenoso | Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 |

- Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos.
- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de eventos adversos inaceptables o por disentimiento del paciente. El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.
- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21.
- La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa., los días 1, 8, 15 y 22.

- Tratamiento concomitante con: aciclovir o equivalente.
- Tratamiento concomitante con: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
- Tromboprofilaxis: Ácido Acetilsalicílico 300 mg vía oral día.
- Ácido Zoledrónico: 4 mg vía endovenosa mensualmente por 24 meses (o Denosumab según criterio médico).

Ajustes de la dosis:

- Bortezomib:
 - Por neurotoxicidad (Criterios de toxicidad CTCAE v 5.0) (70):
 - Grado 1 con dolor o grado 2: Reducir a 1,0 mg/m² o cambiar a 1,3 mg/m² una vez cada semana.
 - Grado 2 con dolor o grado 3: Suspender hasta resolución de los síntomas y reiniciar a 0,7 mg/m² por semana.
 - Grado 4: Descontinuar.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 750 cels/mL y recuento plaquetario ≥ 25000 /mL.
 - Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT ≤ 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0,7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.
- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar ≥ 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.
 - Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN ≥ 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN ≥ 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.
 - Por disfunción renal:
 - Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
 - Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7,5 mg – 15 mg vía oral interdiario

- Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.

- Dexametasona:

- Ante presencia de miopatía grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, delirio:

- Nivel -2: 20 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8, y 11.
- Nivel -3: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
- Nivel -4: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8 y 11 y 12.

- Por toxicidad hematológica:

- Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq 750 cels/mL y recuento plaquetario \geq 25000 /mL.

- Por hepatotoxicidad:

- Leve (BT \leq 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
- Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0.7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
- Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.

Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd) (61):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|-------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 |
| Melfalán | 9 mg/m ² | Oral | 1 a 4 |
| Prednisona | 60 mg/m ² | Oral | 1 a 4 |

- Previo al inicio del protocolo se debe evaluar la presencia de neuropatía periférica asociada a mieloma múltiple. El protocolo VMP está contraindicado para pacientes con neuropatía periférica grado 3 o más previo al inicio de la terapia.
- Se debe realizar una evaluación de la depuración de creatinina para realizar ajuste de dosis del melfalán.
- Se debe utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster en pacientes utilizando bortezomib, con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- 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.
- La dosis descrita de bortezomib 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). Se pueden realizar ajustes de la dosis en caso de neuropatía periférica siguiendo las indicaciones descritas previamente.

- Se debería reducir la dosis de melfalán al 50% en pacientes con depuración de creatinina entre 30 a 50 ml/min.

Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DrVMP) (89):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|-------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Daratumumab | 16 mg/kg | Infusión intravenosa | CICLO 1: días 1, 8, 15, 22. CICLO 2 al 9: una dosis cada tres semanas. CICLO 10 hasta progresión o toxicidad inaceptable: una dosis cada cuatro semanas. |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | CICLO 1: días 1, 4 (semana 1); 8, 11 (semana 2); 29, 32 (semana 4); 36,39 (semana 5). CICLO 2 en adelante: días 1, 8, 29, 36. |
| Bortezomib | 9 mg/m ² | Oral | 1 a 4 |
| Prednisona | 60 mg/m ² | Oral | 1 a 4 |

- La infusión de daratumumab siempre debe ir acompañada de 20mg de dexametasona oral o IV, que substituye la dosis de prednisona del día 1 de cada ciclo.
- Los pacientes deben recibir 9 ciclos de 42 días de terapia combinada, seguido de mantenimiento con daratumumab como está descrito.
- Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2.
- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se presentan en aproximadamente en 40% de los pacientes con la primera infusión y entre 2-5% en infusiones posteriores. Menos del 1% son grado 3-4. Las reacciones severas relacionadas a la infusión pueden incluir broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Se recomienda revisar cuidadosamente las indicaciones sobre dilución y velocidad de infusión del medicamento.

- El paciente debería recibir profilaxis para reactivación de herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- Se debe tener en cuenta el uso de los siguientes medicamentos para reducir el riesgo de eventos adversos asociados con la infusión:
 - Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia): Cuando se usa daratumumab en monoterapia se recomienda metilprednisolona 100 mg, intravenosa, ajustando las dosis en eventos subsecuentes. En caso de uso en combinación se recomienda el uso de dexametasona intravenosa en la primera infusión y oral posteriormente. Se debe tener en cuenta omitir la dosis de otro esteroide del esquema (prednisona en este caso) el día de infusión cuando se use dexametasona.
 - Antipiréticos (1000 mg de acetaminofén oral).
 - Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).
- Se deben revisar detalladamente las indicaciones para el manejo de eventos adversos asociados con la infusión del daratumumab y asegurarse de que el personal paramédico que acompañará la aplicación tenga entrenamiento específico en el tema.
- El daratumumab interfiere con la prueba de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) que se utiliza para detectar anticuerpos a antígenos menores necesarios para definir la compatibilidad en caso de requerir soporte transfusional; por lo tanto, se recomienda realizar una genotipificación de los eritrocitos antes de iniciar manejo con daratumumab y avisar al banco de sangre o centro transfusional de esta interferencia. La determinación ABO y Rh no se ve afectada.
- Al evaluar la respuesta al protocolo, se debe tener en cuenta que el daratumumab puede ser detectado en la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero, especialmente importante para MM IgG. Cuando se sospeche la interferencia de daratumumab, se recomienda considerar el uso de un ensayo de inmuno fijación específico para daratumumab.

Lenalidomida, dexametasona (Rd) (64, 92):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|-------|-----------------------|--------------------|
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | Días 1 al 21 |
| Dexametasona | 40 mg | Oral o Intravenoso | Días 1, 8, 15 y 22 |

- Durante la inducción se realizan ciclos de 28 días hasta progresión.
- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida-dexametasona, hasta la progresión de la enfermedad, hasta la

aparición de eventos adversos inaceptables o por disentimiento del paciente. El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.

- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21.
- La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa., los días 1, 8, 15 y 22.
- Tratamiento concomitante con: aciclovir o equivalente.
- Tratamiento concomitante con: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
- Tromboprofilaxis: Ácido Acetilsalicílico 300 mg vía oral día.
- Ácido zoledrónico: 4 mg vía endovenosa mensualmente por 24 meses (o denosumab según criterio médico).

Ajustes de la dosis:

- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar \geq 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.
 - Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN \geq 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN \geq 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.
 - Por disfunción renal:
 - Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
 - Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7,5 mg – 15 mg vía oral interdiario
 - Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.
- Dexametasona:
 - Ante presencia de miopatía grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, delirio:
 - Nivel -2: 20 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8, y 11.
 - Nivel -3: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
 - Nivel -4: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8 y 11 y 12.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq 750 cels/mL y recuento plaquetario \geq 25000 /mL.

- Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT \leq 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0.7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.

Decisión sobre el tipo de recomendación

| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
|--|---|
| | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

| Recomendación No 9 | Pregunta No: 5 |
|---|---|
| Se recomienda en pacientes con estado funcional comprometido, considerar el tratamiento con una dupleta de inmunomodulador (lenalidomida), más esteroide. | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |
| Consideraciones adicionales: Ninguna | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
| | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

Punto de buena práctica

La selección de la terapia de inducción debe hacerse de acuerdo con una evaluación objetiva⁵ del estado funcional del paciente y sus comorbilidades.

4.14 Pregunta de contexto 9:

¿Cuál es la definición de respuesta en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple sintomático?

La evaluación de la respuesta al tratamiento en el mieloma múltiple sintomático es un punto crítico en el escenario del tratamiento de esta patología. Se ha demostrado de manera consistente que la profundidad de las respuestas tiene relación con el pronóstico, tanto para los pacientes candidatos a trasplante como para los pacientes no candidatos a trasplante.

Diferentes grupos colaborativos utilizaban sus propios sistemas de evaluación de la respuesta, sin embargo y dados los múltiples avances en el tratamiento del MM se hizo evidente la necesidad de un sistema estandarizado para la evaluación de la respuesta permitiendo la toma de decisiones sobre el tratamiento más efectivo.

Por este motivo Durie y Colaboradores del IMWG desarrollaron el primer documento de armonización de los criterios de respuesta en mieloma múltiple en el año 2006 (41). Adicionalmente a la estandarización, este documento pretendía incorporar nuevas herramientas en la evaluación de la respuesta, como la citometría de flujo o la evaluación de cadenas ligeras mediante el mecanismo de cadenas livianas libres (CLL).

De este documento es importante rescatar la definición de enfermedad medible, el mecanismo de medición de la respuesta y la periodicidad del seguimiento:

Definición de enfermedad medible (Cualquier situación):

- Presencia de componente M en suero igual o mayor a 1 gr/dl.
- Presencia de componente M en orina igual o mayor a 200 mg en orina de 24 horas.
- CLL en suero de cadena comprometida igual o mayor a 10 mg/dl, cuando la relación K/L es anormal.

⁴Deben considerarse múltiples factores: factores específicos de la enfermedad, como las anomalías citogenéticas y el estadio, y factores específicos del paciente que incluyen edad, comorbilidades, estado funcional, estado de fragilidad y preferencias del paciente.

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

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

Periodicidad de la medición de la respuesta:

- En pacientes en tratamiento activo se recomienda la evaluación de la respuesta posterior a cada ciclo de tratamiento en pacientes con respuesta menor a respuesta completa (CR).
- La evaluación de la respuesta en pacientes con respuesta menor a CR no requiere la realización de CLL.
- El seguimiento de la respuesta con CLL solo se debe realizar en pacientes que no presenten componente M por Electroforesis de proteínas o en pacientes que presentando componente M tienen normalización de la electroforesis de proteínas en suero y/u orina y la inmunofijación en suero y/u orina.
- No se requieren técnicas radiológicas convencionales (serie ósea o TAC de baja dosis) para la evaluación de la respuesta.

Los criterios de respuesta de 2006 fueron utilizados de manera rutinaria en múltiples estudios clínicos en donde se observó que pese a que un alto porcentaje de pacientes alcanzaban CR (más del 50% en la mayoría de los estudios) los pacientes presentaban recaída.

Por esta razón Kumar y Colaboradores del IMWG decidieron actualizar los criterios de 2006 en el año 2016, con la principal finalidad de adicionar la medición de la enfermedad mínima residual (EMR) como una herramienta para la evaluación de la respuesta, y adicionalmente se refinaron los criterios de respuesta incluyendo el concepto de respuesta completa estricta (REc) y respuesta mínima (33, 92).

En cuanto a la EMR los criterios de respuesta actualizados incorporan el uso de citometría de flujo de próxima generación, las técnicas de secuenciación de próxima generación y el PET-TC.

La siguiente tabla presenta los criterios para la evaluación de la respuesta y de la EMR en pacientes con mieloma múltiple sintomático:

| Respuesta | Definición |
|---|---|
| EMR negativa sostenida | EMR negativa por citometría, secuenciación o ambas, con EMR negativa por imágenes (según las definiciones dadas abajo) en 2 mediciones con mínimo 1 año de diferencia. |
| EMR negativa por citometría de flujo | Ausencia de células plasmáticas clonales en la medula ósea, medido mediante citometría de próxima generación utilizando el mecanismo de Euroflow con una sensibilidad mínima de 1×10^5 . |
| EMR negativa por secuenciación | Ausencia de células plasmáticas clonales en la medula ósea, medido secuenciación de próxima generación (NGS) utilizando la plataforma lymphoSIGHT con una sensibilidad mínima de 1×10^5 . |
| EMR negativa por imágenes | Ausencia de EMR por citometría o secuenciación, adicionalmente desaparición de las lesiones hipercaptantes en un PET-TC (para la medición de EMR por imágenes es necesario contar con un PET-TC basal). |
| Respuesta completa estricta (RCe) | CR, adicionalmente relación K/L normal por FLC y ausencia de células plasmáticas clonales medidas por inmunohistoquímica. |
| CR | Desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente menos de 5% de células plasmáticas en medula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico). |
| Respuesta parcial (PR) | Reducción igual o mayor al 50% del componente M en suero medido por electroforesis de proteínas, adicionalmente reducción del 90% del componente M en orina o componente M en orina inferior a 200 mg en orina de 24 horas. Si el componente no es evaluable por electroforesis se debe utilizar el test de FLC con una reducción de más del 50% de la cadena comprometida en suero. Si el componente M no es medible por electroforesis en suero y/u orina o por test de FLC se debe utilizar el porcentaje (%) de células plasmáticas en medula ósea, |

| | |
|---------------------------|---|
| | cuando el compromiso de la medula ósea sea superior a 30% en la evaluación basal, la reducción debe ser mayor al 50% y se debe observar una disminución mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico). |
| Respuesta mínima | Reducción igual o mayor al 25% del componente M en suero y reducción del 50 al 89% del componente M en orina, con una reducción mayor al 50% en las lesiones extramedulares (si existían plasmocitomas al diagnóstico). |
| Enfermedad estable | No cumple con criterios de respuesta mínima o más, y tampoco de progresión de enfermedad |

4.15 Pregunta de contexto 10:

¿Cuál es la definición de mieloma múltiple refractario y en recaída?

Los avances en el manejo del MM han logrado un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes; sin embargo, pese a la mejor respuesta que pueda obtener un paciente en términos de profundidad y duración de esta, los pacientes padecerán una recaída. La identificación de una condición de refractariedad o de recaída de la enfermedad permite evaluar objetivar el pronóstico, así como reorientar las intervenciones terapéuticas con miras a mejorar la supervivencia del paciente.

En la siguiente tabla se presentan las definiciones establecidas por el IMWG para refractariedad y recaída (93).

| Definición de mieloma múltiple refractario y en recaída según IMWG | |
|--|--|
| Mieloma Múltiple Refractario (en progresión) | <p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento $\geq 25\%$ del valor de respuesta más bajo alcanzado de la proteína M sérica (con un aumento absoluto que debe ser $\geq 0,5$ g/dL). • Si el componente sérico monoclonal más bajo fue ≥ 5 g/dL, un incremento ≥ 1 g/dL define progresión. • Incremento de al menos el 25% del valor de respuesta más bajo alcanzado de la proteína M urinaria (con un aumento absoluto que debe ser ≥ 200 mg/24 h). |

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

- Presencia de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea.
- Aparición de cualquier otro signo de progresión (i.e, nuevo plasmocitoma, hipercalcemia, etc).

CRAB: hipercalcemia, compromiso renal, anemia, compromiso óseo; EMR: Enfermedad Mínima Residual; NGS: Next generación Sequency; Proteína M: Proteína Monoclonal; SDP: Suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos

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

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

Estas entidades se distinguen del MM refractario primario, que se refiere a la enfermedad que no logra al menos una RM con cualquier terapia, aclarando que puede haber aparición de reconstitución oligoclonal después de un Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAuPH), que es temporal y no debe ser interpretada como recaída (17).

4.16 Pregunta clínica 6:

¿Cuál es el tipo de tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con MM sintomático refractario o en recaída a tratamientos de primera línea?

4.16.1 Antecedentes

El MM a pesar de que continúa siendo considerado una enfermedad incurable, ha sufrido un avance vertiginoso a partir de la disponibilidad de nuevos tratamientos. Sin embargo, los pacientes en recaída o refractarios, son considerados un gran reto para el manejo clínico. Las opciones iniciales típicamente incluyen corticosteroides, en combinación con medicamentos alquilantes, agentes quimioterapéuticos o novedosos agentes biológicos. Recientemente, nuevas combinaciones terapéuticas han demostrado resultados prometedores incluyendo medicamentos

inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma y anticuerpos monoclonales (93, 94). No obstante, la amplia gama de opciones, el pronóstico de la recaída o del paciente refractario es pobre y obliga a continuar avanzando en la evaluación basada en evidencia científica de los tratamientos disponibles, además de considerar el balance riesgo beneficio y las preferencias de los pacientes.

4.16.2 Resumen de la evidencia

Se identificaron cuatro RS con NMA publicadas en el 2018, que abordaron la pregunta de investigación (93-96). Frente a este escenario de contar con cuatro RS publicadas en el mismo año, consideradas de adecuada calidad metodológica y a su vez con resultados complementarios, el GDG decidió incluirlas para el análisis. Las búsquedas de las RS se actualizaron entre el 2018 y 2019, con lo cual se identificaron cuatro ECA adicionales (97-100).

En el conjunto de las cuatro RS, se incluyeron 31 estudios primarios, con las diferentes comparaciones de interés y con una síntesis cuantitativa basada en comparaciones directas, indirectas y mixtas.

En la RS-NMA de Dimopoulos, los autores concluyeron que en pacientes con MM refractario o en recaída, los tratamientos basados en medicamentos inmunomoduladores (IMiD) son eficaces, en términos de SLP y SG. En este estudio establecieron que las tripletas son superiores a las dupletas y que la combinación basada en inmunomodulador que mejores resultados ha presentado es la de anticuerpo monoclonal (daratumumab), más inmunomodulador (lenalidomida) y esteroide (dexametasona) (DrRd), en los desenlaces de SLP (HR al comparar con medicamento de referencia lenalidomida-dexametasona (Rd): 0.37; ICr 95%: 0,27-0,51) y SG (HR al comparar con medicamento de referencia lenalidomida-dexametasona: 0.63; ICr 95%: 0,42-0,95). Adicionalmente, documentaron resultados favorables para las siguientes combinaciones con el desenlace SLP, comparadas con el tratamiento de referencia Rd: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona-CRd (HR: 0,69; ICr95%: 0.57-0.83); elotuzumab, lenalidomida, dexametasona-ERd (HR: 0.68, ICr 95%: 0.56-0.83); ixazomib, lenalidomida, dexametasona-IRd (HR: 0,74; ICr 95%: 0.59-0.94). Para el desenlace de SG, además del esquema DrRd, se documentó una adecuada efectividad para las siguientes combinaciones: CRd (HR: 0,79; ICr 95%: 0.63-0.99) y ERd (HR: 0,77; ICr 95%: 0.61-0.97) (95).

Maiese y colaboradores presentan resultados consistentes con los descritos previamente (94), encontrando que las combinaciones de tripletas fueron superiores a las dupletas estudiadas y que los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales (daratumumab), en combinación con inhibidor de proteosoma (bortezomib) o inmunomodulador (lenalidomida), más dexametasona, tenían la probabilidad más alta de ser la mejor opción de tratamiento (0,99 y 0,96 respectivamente). La comparación presentada en el NMA, entre daratumumab,

lenalidomida y dexametasona (DrRd), y carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (CRd), para el desenlace de tasa de respuesta global no mostró diferencias significativas (OR: 1,2; ICr 95%: 0,63-2,26). Igualmente, para el desenlace de SLP, luego de un tratamiento previo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre estos dos tratamientos (HR: 0,59; ICr 95%: 0,35-1,01).

La RS de Schmitz y colaboradores (96), empleando como desenlace de interés la SLP, y tomando como grupo de referencia el tratamiento con lenalidomida-dexametasona, encontró que la tripleta de Ac monoclonal (daratumumab), más inmunomodulador (lenalidomida) y esteroide (dexametasona), tenía la más alta probabilidad de ser el mejor tratamiento, con un HR de 0,34 (ICr 95%: 0,27-0,43). Este esquema estuvo seguido por tres combinaciones (tripletras), todas con desempeño estadísticamente superior comparadas con lenalidomida-dexametasona. Las combinaciones descritas fueron: IP (carfilzomib) más inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (HR 0.67; Icr: 0.55-0.82); Ac monoclonal (daratumumab) más IP (bortezomib) y dexametasona (HR 0.61; Icr: 0.40-0.90); IP (ixazomib), más inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (HR 0.69; Icr: 0.57-0.84).

Finalmente la RS con NMA publicada por Luo y colaboradores (93), evaluó los desenlaces de SLP y SG, tomando como tratamiento de referencia la dexametasona. La combinación de Ac monoclonal (daratumumab) más inmunomodulador (lenalidomida) y esteroide (dexametasona) tenía la más alta probabilidad de ser el mejor tratamiento, con un HR de 0,14 (ICr 95%: 0,092-0,2), seguido por dos combinaciones: IP (carfilzomib) más inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (HR 0.26; Icr: 0.19-0.34) y la combinación de IP (ixazomib) más inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (HR 0.26; Icr: 0.20-0.35). En el análisis se pueden identificar otras tres combinaciones que presentan resultados significativos desde el punto de vista estadístico, comparados con el grupo basal. Se trata de una tripleta y dos dupletas así: Ac monoclonal (daratumumab) más IP (bortezomib) y dexametasona (HR 0.31; Icr: 0.18-0.52); inmunomodulador (lenalidomida) y esteroide (dexametasona) (HR 0.37; Icr: 0.30-0.45); y combinación de IP (carfilzomib) más dexametasona (HR 0.41; Icr: 0.26-0.67). Adicionalmente, el comportamiento en términos de SG dejó en el primer lugar del ranking la tripleta de IP (ixazomib) más inmunomodulador (lenalidomida) y dexametasona (HR 0.30; Icr: 0.17-0.54). Los autores de esta RS concluyen que, los regímenes basados en tripletas que incluyen daratumumab, ixazomib y carfilzomib, más lenalidomida y dexametasona, podrían ser recomendados como terapias de primera línea para pacientes con MM en recaída o refractarios.

Los estudios primarios adicionales (97-100), que no fueron incluidos en las RS descritas presentan los siguientes resultados:

Mateos y colaboradores llevaron a cabo un análisis post hoc de dos ECA (ENDEAVOR-ASPIRE)(99), con el objetivo de investigar la eficacia de carfilzomib entre subgrupos

de MM refractarios o en recaída temprana (recaída menor o igual a 1 año después de iniciada la terapia previa) o tardía (después de un año de la iniciación de la terapia previa). Los pacientes habían recibido entre 1 y 3 terapias previas. En el estudio ASPIRE (101) los pacientes recibieron carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CRd) o lenalidomida, dexametasona (Rd); mientras que en el estudio ENDEAVOR (102) los pacientes fueron tratados con carfilzomib y dexametasona (Cd) o bortezomib y dexametasona (Vd). La mediana de SLP en el grupo de recaída temprana fue de 21,4 meses para CRd vs. 10,7 meses para Rd (HR: 0,7; IC 95%: 0,5-1,004; Valor p: 0,0257). En el grupo de recaída tardía, fue de 29,7 para CRd vs. 18,2 meses para Rd (HR: 0,67; IC 95%: 0,53-0,85; valor p: 0,0005). En el estudio ENDEAVOR (calidad de evidencia moderada), los resultados de la mediana de SLP para el grupo de recaída temprana fueron de 13,9 meses para Cd vs. 5,7 meses para Vd (HR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,84; valor p: 0,0017); mientras que en el grupo de recaída tardía la mediana de SLP fue de 22,2 meses para Cd vs. 10,2 meses para Vd (HR: 0,49; IC 95%: 0,382-0,620; valor p < 0,0001).

Complementariamente Moreau y colaboradores desarrollaron un estudio fase III para comparar dos esquemas de tratamiento con carfilzomib, en pacientes en recaída o con mieloma refractario, con historia de dos tratamientos previos con IP o agente inmunomodulador (100). Se asignaron aleatoriamente a recibir carfilzomib 70 mg/m² una vez a la semana (n=240), o 27 mg/m² dos veces por semana (n=238); en cada caso el esquema estuvo acompañado de dexametasona. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11,2 meses en el grupo de una vez por semana vs. 7,6 meses en el grupo de dos veces por semana (HR: 0,69; IC 95%: 0,54-0,83). Los porcentajes de eventos adversos grado 3 o peores fueron similares en los dos grupos (68% y 62% respectivamente).

Dimopoulos y colaboradores publicaron una actualización de su estudio POLLUX (97) en el que se comparó DrRd contra Rd. En la primera parte del estudio se había demostrado que DrRd reducía significativamente el riesgo de progresión y muerte en pacientes en recaída o con mieloma refractario. En esta actualización lograron documentar una tasa de SLP a los 24 meses de seguimiento, de 68% para DrRd vs. 40,9% para Rd (HR: 0,41; IC95%: 0,31-0,53). En cuanto a eventos adversos, en el grupo de daratumumab se presentaron 251 eventos adversos grado 3 o superior (88,7%) comparado con 216 en el grupo de Rd (76,9%). El evento más frecuente en ambos brazos de tratamiento fue la neutropenia (54% vs. 39,9% respectivamente) (97).

Igualmente en el 2018, Spencer y colaboradores presentaron una actualización de los datos del estudio CASTOR (98), en el que se había evaluado la eficacia de daratumumab, bortezomib y dexametasona (DrVd), comparada con bortezomib, dexametasona (Vd), en el tratamiento de pacientes refractarios o en recaída. Luego de 19,4 meses de mediana de seguimiento, DrVd alcanzó una mediana de SLP de 16,7 meses, mientras que para Vd fue de 7,1 meses (HR: 0,31; IC 95%: 0,24-0,39). El evento adverso grado 3 o superior de origen hematológico más frecuente fue la

trombocitopenia con un 45,7% en el grupo de DrVd (111/243), comparado con un 32,9% en Vd (78/237). En cuanto a eventos grado 3 o superior de origen no hematológico, el más frecuente fue la neumonía en el 9,9% de los pacientes de DrVd (24/243), vs. 10,1% en Vd (24/237).

En cuanto a ixazomib, a pesar de que, en la evidencia estudiada los diferentes trabajos la postulan como una opción para el manejo de estos pacientes, el GDG no la incluyó en el listado de opciones, puesto que a la fecha la combinación IRd, solo cuenta con registro sanitario para segunda recaída.

4.16.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Después de analizar la evidencia presentada y luego de la discusión en el panel, se considera que, para este grupo de pacientes, a pesar del riesgo de eventos adversos, el beneficio neto de las terapias en términos de los incrementos que se pueden alcanzar en SG y SLP, justifica su uso. De acuerdo con el análisis del panel, dentro del grupo de las terapias evaluadas se ha recomendado un conjunto de terapias consideradas más efectivas y seguras, dado su mejor balance en términos de efectividad y seguridad. Dentro del grupo de las terapias recomendadas no se plantea un orden jerárquico, o algún grado de superioridad. El panel considera que el hematólogo debe analizar el caso individual teniendo en cuenta el estado funcional del paciente y sus comorbilidades, de tal manera que identifique dentro de las alternativas disponibles, la que más se ajusta con el caso clínico de su respectivo paciente.

Uso de recursos: El panel considera que, basados en la evidencia y en la experiencia en el contexto local, los tratamientos incluidos en la recomendación representan un conjunto de alternativas que ofrecen un beneficio clínico considerable (desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión) lo cual justifica su uso. A pesar de no contar con evidencia local de costo efectividad para estas terapias en este grupo de pacientes, el panel de expertos consideró que el uso de recursos que demandan los esquemas recomendados está justificado por el beneficio potencial. Se considera importante que dentro del arsenal de opciones, el cuerpo médico cuente con un conjunto amplio de opciones que facilite el acceso a estas tecnologías y evite costos ligados a la ausencia de opciones terapéuticas. En la elección de la terapia el médico tratante debe considerar todos los factores implicados, incluyendo los económicos. Finalmente el panel de expertos considera necesario que se realicen en el país evaluaciones económicas que comparen las opciones recomendadas.

Valores y preferencias: el panel de expertos consideró que a pesar de que las terapias suponen eventos adversos potenciales y ante la posibilidad de morir, los pacientes están dispuestos a recibir esquemas de tratamiento que hayan demostrado incrementar la SLP y la SG. Los supuestos expresados por el panel fueron validados en el grupo focal con los pacientes.

| Recomendación No 10 | | Pregunta No: 6 |
|---|--|----------------|
| <p>Se recomienda en pacientes con MM sintomático refractario a tratamientos de primera línea o en primera recaída, la terapia con tripletas, considerando las líneas de tratamiento previas, las comorbilidades, la toxicidad esperada para los agentes y las preferencias del paciente.</p> | | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor | |
| Calidad de la evidencia | Moderada | |
| <p>Consideraciones adicionales: En el tratamiento de los pacientes no candidatos a trasplante, los esquemas están diseñados para continuar la terapia hasta la progresión de la enfermedad. Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (CyBorD) (68, 69):</p> | | |
| Decisión sobre el tipo de recomendación | | |
| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos | |
| | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. | |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | No. | |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. | |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. | |

| Recomendación No 11 | | Pregunta No: 6 |
|--|--|----------------|
| <p>Se recomienda que las tripletas idealmente incluyan dos nuevos agentes tipo Ac monoclonal (daratumumab, elotuzumab), inhibidor de proteosoma (carfilzomib, bortezomib), o inmunomodulador (lenalidomida), en combinación con esteroides (dexametasona).</p> | | |
| <p>Con base en la recomendación formulada y según la evidencia disponible, el consenso de expertos recomienda las siguientes combinaciones de tripletas (*Los esquemas no están presentados en orden jerárquico, están ordenados alfabéticamente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) • Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (CRd) • Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DrVd) • Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DrRd) • Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (ERd) | | |
| <p>El apartado de consideraciones adicionales se encuentra la dosificación y el esquema recomendado por el panel de expertos.</p> | | |

| | |
|----------------------------|----------------|
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |

Consideraciones adicionales:

- En el tratamiento de los pacientes en recaída, la terapia debe ser continuada hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad limitante.
- Para cada esquema el médico tratante puede hacer recomendaciones específicas que considere clínicamente relevantes.
- Se debe considerar en la escogencia de la segunda línea, si el paciente es candidato o no para un segundo trasplante.
- Para pacientes en recaídas posteriores se debe tener en cuenta las comorbilidades, la toxicidad esperada para los agentes y las preferencias del paciente. No existe una terapia estándar, por lo tanto, en el caso de estar disponible se recomendaría la inclusión en un ensayo clínico. En este escenario se pueden considerar esquemas combinados con pomalidomida u otros nuevos agentes.

Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd) (50):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | Días 1, 4, 8 y 11 |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | Días 1 al 14 |
| Dexametasona | 20 a 40 mg | Oral o Intravenoso | Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 |

- Durante la inducción se realizan ciclos de 21 días, por 8 ciclos.
- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de eventos adversos inaceptables o por disenterimiento del paciente. El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.
- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21.
- La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa, los días 1, 8, 15 y 22.
- Tratamiento concomitante con: aciclovir o equivalente.
- Tratamiento concomitante con: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
- Tromboprofilaxis: Ácido Acetilsalicílico 300 mg vía oral día.
- Ácido Zoledrónico: 4 mg vía endovenosa mensualmente por 24 meses (o Denosumab según criterio médico).

Ajustes de la dosis:

- Bortezomib:
 - Por neurotoxicidad (Criterios de toxicidad CTCAE v 5.0) (70):
 - Grado 1 con dolor o grado 2: Reducir a 1,0 mg/m² o cambiar a 1,3 mg/m² una vez cada semana.
 - Grado 2 con dolor o grado 3: Suspender hasta resolución de los síntomas y reiniciar a 0,7 mg/m² por semana.
 - Grado 4: Descontinuar.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 750 cels/mL y recuento plaquetario ≥ 25000 /mL.
 - Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT ≤ 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0,7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.
- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar ≥ 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.
 - Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN ≥ 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN ≥ 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.
 - Por disfunción renal:
 - Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
 - Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7,5 mg – 15 mg vía oral interdiario
 - Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.
- Dexametasona:
 - Ante presencia de miopatía grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, delirio:
 - Nivel -2: 20 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8, y 11.
 - Nivel -3: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
 - Nivel -4: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8 y 11 y 12.

- Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq 750 cels/mL y recuento plaquetario \geq 25000 /mL.
- Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT \leq 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0.7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.

Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (CRd) (100):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Carfilzomib | 27 mg/m ² | Intravenoso | 1, 2, 8, 9, 15, 16 |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | 1 a 4 |
| Dexametasona | 20 mg | Oral o intravenoso | 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 |

- 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 20 mg/m². A partir del ciclo 13, hasta el 18, la dosis de carfilzomib debe ser los días 1, 2, 15 y 16. Adicionalmente se puede considerar el cambio del esquema de administración de carfilzomib a un esquema semanal basado en los datos de Moureu et al (100), administrando 70 mg/m², días 1, 8 y 15 para ciclos cada 28 días, administrando 20 mg/m² el primer día del ciclo No 1. Se recomienda la administración semanal por un perfil de seguridad favorable.
- Se recomienda una reducción de la dosis de lenalidomida a 10mg VO día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 a 50 ml/min.
- Previo al inicio del protocolo se debe evaluar la función cardíaca, se debe considerar que este protocolo está contraindicado para pacientes con FEVI menor al 40%.
- Se debe realizar una evaluación de la depuración de creatinina, se debe considerar que este protocolo está contraindicado para pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min.
- Se recomienda utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster en pacientes utilizando carfilzomib, con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas, ajustando las dosis en ciclo No 1, 12 y suspendiendo carfilzomib después del ciclo No 18. Esta duración depende de la respuesta clínica y la tolerancia.

Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DrVd) (103):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Daratumumab | 16 mg/kg | Infusión intravenosa | CICLO 1: días 1, 8, 15, 22. CICLO 2 al 9: una dosis cada tres semanas. CICLO 10 hasta progresión o toxicidad inaceptable: una dosis cada cuatro semanas. |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Subcutáneo | Días 1 y 4 (semana 1); días 8 y 11 (semana 2) los ciclos 1 al 8. |
| Dexametasona | 20 mg | Oral o Intravenoso | Administración los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo. |

- Para los pacientes mayores de 75 años o con IMC menor de 18,5, se debe considerar ajustar la dosis de dexametasona a 20mg semanal.
- Para los pacientes mayores de 75 años o con IMC menor de 18,5, se debe considerar ajustar la dosis de daratumumab a 20mg semanal.
- Se deberían dar 8 ciclos de 21 días de daratumumab.
- La infusión de daratumumab siempre debe ir acompañada de 20mg de premedicación con dexametasona oral o IV.
- Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2.
- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se presentan en aproximadamente el 40% de los pacientes con la primera infusión y entre 2-5% en infusiones posteriores. Menos del 1% son grado 3-4. Las reacciones severas relacionadas a la infusión pueden incluir broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Se deben seguir las indicaciones sobre dilución y velocidad de infusión del medicamento.
- Se debería utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.

- Se debe tener en cuenta siempre el uso de los siguientes medicamentos para reducir el riesgo de eventos adversos asociados con la infusión:
 - Corticosteroide: se recomienda el uso de dexametasona intravenosa en la primera infusión y oral posteriormente.
 - Antipiréticos: 1000 mg de acetaminofén oral.
 - Antihistamínico: 25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente.
- Se debe revisar detalladamente las indicaciones para el manejo de eventos adversos asociados con la infusión del daratumumab y asegurarse de que el personal paramédico que acompañará la aplicación tenga entrenamiento específico en el tema.
- El daratumumab interfiere con la prueba de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) que se utilizan para detectar anticuerpos a antígenos menores necesarios para definir la compatibilidad en caso de requerir soporte transfusional; por lo tanto, se recomienda realizar una genotipificación de los eritrocitos antes de iniciar manejo con daratumumab y avisar al banco de sangre o centro transfusional de esta interferencia. La determinación ABO y Rh no se ve afectada.
- Al evaluar la respuesta al protocolo, se recomienda tener en cuenta que el daratumumab puede ser detectado en la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero, especialmente importante para MM IgG. Cuando se sospeche la interferencia de daratumumab, se recomienda considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab.

Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DrRd) (97):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|----------|-----------------------|--|
| Daratumumab | 16 mg/kg | Infusión intravenosa | 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. |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | 1 a 21 |

| | | | |
|--------------|---|--------------------|--|
| Dexametasona | 40 mg semanal. Divida en dos dosis, 20mg para pre-medicar la infusión de Daratumumab y 20mg al día siguiente. | Oral o Intravenoso | 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 (primeros dos ciclos). Tercer ciclo en adelante 40 mg semanal. |
|--------------|---|--------------------|--|

- La dosis de lenalidomida se ajusta a 10mg si la depuración de creatinina está entre 30-60mL/minuto.
- Para los pacientes mayores de 75 años o con IMC menor de 18.5, se debe considerar ajustar la dosis de daratumumab a 20mg semanales.
- La infusión de daratumumab siempre debe ir acompañada de 20mg de premedicación con dexametasona oral o IV.
- Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2.
- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se presentan en aproximadamente el 40% de los pacientes con la primera infusión y entre 2-5% en infusiones posteriores. Menos del 1% son grado 3-4. Las reacciones severas relacionadas a la infusión pueden incluir broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Se deben seguir las indicaciones sobre dilución y velocidad de infusión del medicamento.
- Se debería utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.
- Se debe tener en cuenta siempre el uso de los siguientes medicamentos para reducir el riesgo de eventos adversos asociados con la infusión:
 - Corticosteroide: En caso de uso en combinación se recomienda el uso de dexametasona intravenosa en la primera infusión y oral posteriormente.
 - Antipiréticos: 1000 mg de acetaminofén oral.
 - Antihistamínico: 25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente.
- Se debe revisar detalladamente las indicaciones para el manejo de eventos adversos asociados con la infusión del daratumumab y asegurarse de que el personal paramédico que acompañará la aplicación tenga entrenamiento específico en el tema.
- El daratumumab interfiere con las pruebas de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) que se utilizan para detectar anticuerpos a antígenos menores necesarios para definir la compatibilidad en caso de requerir soporte transfusional; por lo tanto, se recomienda realizar una fenotipificación de los

eritrocitos antes de iniciar manejo con daratumumab y avisar al banco de sangre o centro transfusional de esta interferencia. La determinación ABO y Rh no se ve afectada.

- Al evaluar la respuesta al protocolo, se recomienda tener en cuenta que el daratumumab puede ser detectado en la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero, especialmente importante para MM IgG. Cuando se sospeche la interferencia de daratumumab, se recomienda considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab.

Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (ERd) (104):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|--|-----------------------|--|
| Elotuzumab | 10 mg/kg | Infusión intravenosa | Ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Días 1, 8, 15 y 22 durante los primeros dos ciclos y luego en los días 1 y 15 a partir del tercer ciclo. |
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | 1 a 21 |
| Dexametasona | Día de la infusión: 8 mg intravenosos y 28 mg vía oral. Durante la semana sin Elotuzumab 40 mg vía oral el primer día de la semana | Oral o Intravenoso | Día de la infusión: 8 mg intravenosos y 28 mg vía oral. Durante la semana sin Elotuzumab 40 mg vía oral el primer día de la semana |

- Se debe premedicar de 30 a 90 minutos antes de la infusión de elotuzumab, con difenhidramina (25 a 50 mg) o su equivalente, ranitidina (50 mg) o su equivalente, acetaminofén (500 a 1000 mg) o su equivalente y profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular, según criterio del médico tratante.
- La dosis de lenalidomida se ajusta a 10mg si la depuración de creatinina está entre 30-60mL/minuto.
- Se debería utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas.

- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de eventos adversos inaceptables o por disentimiento del paciente. El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.
- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21. La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa, los días 1, 8, 15 y 22.

Ajustes de la dosis:

- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar \geq 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.
 - Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN \geq 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN \geq 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.
 - Por disfunción renal:
 - Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
 - Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7,5 mg – 15 mg vía oral interdiario
 - Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.
- Dexametasona:
 - Ante presencia de miopatía grado 2, toxicidad gastrointestinal grado 3, delirio:
 - Nivel -2: 20 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8, y 11.
 - Nivel -3: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
 - Nivel -4: 8 mg vía oral o endovenosa. Días 1, 4, 8 y 11 y 12.
 - Por toxicidad hematológica:
 - Neutropenia febril grado 3 o plaquetas < 10000 cels/mL: Suspender durante 2 semanas hasta lograr recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq 750 cels/mL y recuento plaquetario \geq 25000 /mL.
 - Por hepatotoxicidad:
 - Leve (BT \leq 1,0 veces del límite superior normal (LSN) o AST > LSN): Ninguna.
 - Moderada (BT > 1,5-3 veces LSN y AST > LSN): Reducir a 0.7 mg/m² en el primer ciclo. Considerar descenso de dosis a 1,0 mg/m² SCT en los siguientes ciclos basado en la tolerancia del paciente.
 - Severo (BT > 3 veces LSN y AST > LSN): Igual a nivel de toxicidad moderada.

Decisión sobre el tipo de recomendación

| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
|--|--|
| | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

| Recomendación No 10 | Pregunta No: 6 |
|--|----------------|
| <p>Se recomienda que, en pacientes con estado funcional comprometido, que no sean candidatos a terapia con tripleta, considerar el tratamiento con una dupleta de IP (carfilzomib) o inmunomodulador (lenalidomida), más esteroide.</p> <p>Con base en la recomendación formulada y según la evidencia disponible, el consenso de expertos recomienda las siguientes combinaciones de dupletas (*Los esquemas no están presentados en orden jerárquico, están ordenados alfabéticamente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cd (Carfilzomib, dexametasona) • Rd (Lenalidomida, dexametasona) | |
| Fuerza de la recomendación | Fuerte a favor |
| Calidad de la evidencia | Moderada |
| <p>Consideraciones adicionales:</p> <p>Carfilzomib + Dexametasona (Cd) (102):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previo al inicio del protocolo se debe evaluar la función cardíaca, y considerar que este protocolo está contraindicado para pacientes con FEVI menor al 40%. Se debe realizar una evaluación de la depuración de creatinina y considerar que este protocolo está contraindicado para pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min. • En los pacientes en tratamiento con carfilzomib se recomienda utilizar profilaxis para reactivación de herpes zoster, con aciclovir a dosis de 200 a 400 mg VO cada 12 horas. • El esquema se debe administrar en ciclos cada 4 semanas, ajustando las dosis en el ciclo No 1. El esquema está diseñado para dar tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Esta duración depende de la respuesta clínica y la tolerancia. | |

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Carfilzomib | 27 mg/m ² | Intravenoso | 1, 2, 8, 9, 15, 16 |
| Dexametasona | 20 mg | Oral o intravenoso | 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 |

- En el ciclo No 1, los días 1 y 2 la dosis debe ser 20 mg/m², y a partir del día 8 del ciclo No 1 se utiliza la dosis descrita. Se puede considerar el cambio del esquema de administración de carfilzomib a un esquema semanal basado en los datos de Moureu et al (100), administrando 70 mg/m², días 1, 8 y 15 para ciclos cada 28 días, administrando 20 mg/m² el primer día del ciclo No 1.

Lenalidomida, dexametasona (Rd) (64, 92):

| Medicamento | Dosis | Vía de Administración | Días de Protocolo |
|--------------|-------|-----------------------|--------------------|
| Lenalidomida | 25 mg | Oral | Días 1 al 21 |
| Dexametasona | 40 mg | Oral o intravenoso | Días 1, 8, 15 y 22 |

- Durante la inducción se realizan ciclos de 28 días hasta progresión.
- Posterior a la fase de inducción se debe iniciar la fase de mantenimiento con lenalidomida-dexametasona, hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de eventos adversos inaceptables o por disentimiento del paciente.
- El mantenimiento se realiza en ciclos de 28 días.
- La dosis de mantenimiento de lenalidomida es de 10 mg vía oral, los días 1 al 21.
- La dosis de mantenimiento de dexametasona es de 40 mg vía oral o endovenosa, los días 1, 8, 15 y 22.
- Tratamiento concomitante con: aciclovir o equivalente.
- Tratamiento concomitante con: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
- Tromboprolifaxis: Ácido Acetilsalicílico 300 mg vía oral día.
- Ácido zoledrónico: 4 mg vía endovenosa mensualmente por 24 meses (o denosumab según criterio médico).

Ajustes de la dosis:

- Lenalidomida:
 - Por toxicidad hematológica:
 - No iniciar el tratamiento si el RAN < 1000 cels/mL y/o plaquetas < 50000/mL.
 - Trombocitopenia: Recuento < 25000 cels/mL, suspender por el resto del ciclo. Al incrementar ≥ 50000 cels/mL, disminuir un nivel de dosis en el siguiente ciclo.

- Neutropenia: Primer recuento < 500 cels/mL, suspender el tratamiento y reiniciar cuando logre RAN \geq 1000 cels/mL. Descensos subsecuentes con ascensos de RAN \geq 500 cels/mL, reducir un nivel de intensidad de dosis.

- o Por disfunción renal:

- Moderada (Depuración de creatinina – DCr – 30-50 mL/min: 10 mg vía oral día.
- Severa (DCr < 30 mL/min sin requerimiento de diálisis): 7.5 mg – 15 mg vía oral interdiario

Nefropatía en estado final (DCr < 30 mL/min con requerimiento de diálisis): 5 mg vía oral día, con dosificación posterior a diálisis.

Decisión sobre el tipo de recomendación

| Criterio (marco GRADE-EtD) | Juicio del panel de expertos |
|--|--|
| | Opciones: No se sabe, Varía, No, Probablemente No, Probablemente Si, Si. |
| ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños? | No. |
| ¿La opción es factible de implementar? | Probablemente Si. |
| ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave? | Probablemente Si. |

7. Referencias

1. BIREME., OPS., OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud Sao Paulo 2017 [Available from: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>.
2. 2019. Cancer Dictionary.
3. Díaz M, Cañon L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
4. ELSEVIER. EMBASE 2019 [Available from: www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research.
5. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669-77.
6. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 ed: The Cochrane Collaboration; 2011.
7. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
8. Ludwig H, Beksac M, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*. 2010;15(1):6-25.
9. Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(7):853-9.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
11. IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
12. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2015. 2015. Available from: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/2015>.
13. Lancman G, Tremblay D, Barley K, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(11):870-9.
14. 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. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
16. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(2):230-69.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. *Going from evidence to recommendations*. 2008.
18. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Mieth k, Muñoz O, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano-Versión completa final. Fundación Santa

- Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. 2014:1-312.
19. Ministerio de la Protección Social-COLCIENCIAS-CEIS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia: FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ – CENTRO DE ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN EN SALUD; 2013. 393 p.
 20. Grupo PRISMA. Traducción: Urrutia. G BX. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis - Editorial Elsevier 2012 [Available from: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-publicacion-revisiones-13155658-articulo-especial-2010>].
 21. EndNote. Version 2019. 2019.
 22. AGREE, Next, Steps, Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version]. Consultado en marzo de 2014, de <http://www.agreetrust.org>. 2009.
 23. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. . 1 ed. Bogotá 2017.
 24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5:2016.
 25. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34.
 26. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8):529-36.
 27. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from: Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
 28. Yepes-Nuñez JJ, Li S-A, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;115:1-13.
 29. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.
 30. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
 31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017 [Fourth Edition: [Available from: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=24002>].
 32. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28(5):981-92.
 33. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma:

- ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1228-63.
34. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
 35. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
 36. Abello V, Idrobo H, Sossa CL, Galvez KM, Saavedra D, Solano MH, et al. The Status of Multiple Myeloma in Colombia: First Report of the Colombian Registry for Hemato-Oncological Diseases (RENEHOC). *Asociacion Colombiana De Hematologia y Oncologia (ACHO). Blood*. 2018;132(Supplement 1):5597-.
 37. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(12):1575-8.
 38. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-24.
 39. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
 40. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
 41. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
 42. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57.
 43. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):474-5.
 44. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
 45. Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:436-.
 46. Regelink JCM, MTEKMRPP-VDBIHBNRJORVL-V, Author A, Department of Hematology VU, University Medical Center N, Department of Hematology UM, Center Utrecht N, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of modern imaging techniques in establishing myeloma related bone disease. *ClinLymphoma Myeloma Leukemia*. 2013;13:S82-S3.
 47. Weng WW, Dong MJ, Zhang J, Yang J, Xu Q, Zhu YJ, et al. A systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease—which is best?.

- [Review]. 2014;1(22):9879-84.
48. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009;114(27):5436-43.
 49. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
 50. 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;376(14):1311-20.
 51. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-502.
 52. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, Zamagni E, Gamberi B, Crippa C, et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128(22):991-.
 53. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007;92(7):928-35.
 54. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1311-20.
 55. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7):589-97.
 56. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
 57. Choi T. Is autologous stem cell transplantation still relevant for multiple myeloma? (1531-7048 (Electronic)).
 58. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. (1474-5488 (Electronic)).
 59. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(10):895-905.
 60. 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. *Hematol Oncol*. 2018.
 61. 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 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
 62. 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.
63. 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; quiz 982.
 64. Durie BG, 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*. 2017;389(10068):519-27.
 65. 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.
 66. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, 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.
 67. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
 68. N Areethamsirikul EM-K, C-M Chu, V Jimenez-Zepeda, DE Reece, S Trudel, V Kukreti, R Tiedemann and C Chen. CyBorD induction therapy in clinical practice. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50:375-9.
 69. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337-41.
 70. Arnold B, Mitchell SA, Lent L, Mendoza TR, Rogak LJ, Barragan NM, et al. Linguistic validation of the Spanish version of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Support Care Cancer*. 2016;24(7):2843-51.
 71. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986-93.
 72. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older

- patients. (1476-5551 (Electronic)).
73. Richardson PG, Weller E Fau - Lonial S, Lonial S Fau - Jakubowiak AJ, Jakubowiak Aj Fau - Jagannath S, Jagannath S Fau - Raje NS, Raje Ns Fau - Avigan DE, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. (1528-0020 (Electronic)).
 74. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2016;6(10):e485-e.
 75. 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. (1527-7755 (Electronic)).
 76. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1770-81.
 77. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1782-91.
 78. Al-Ani FA-Ohoo, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. (1600-0609 (Electronic)).
 79. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guia AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. (1476-5551 (Electronic)).
 80. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
 81. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1021-30.
 82. Stewart AK, Trudel S Fau - Bahlis NJ, Bahlis Nj Fau - White D, White D Fau - Sabry W, Sabry W Fau - Belch A, Belch A Fau - Reiman T, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. (1528-0020 (Electronic)).
 83. Morgan GJ, Gregory Wm Fau - Davies FE, Davies Fe Fau - Bell SE, Bell Se Fau - Szubert AJ, Szubert Aj Fau - Brown JM, Brown Jm Fau - Coy NN, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. (1528-0020 (Electronic)).
 84. Maiolino A, Hungria Vt Fau - Garnica M, Garnica M Fau - Oliveira-Duarte G, Oliveira-Duarte G Fau - Oliveira LCO, Oliveira Lc Fau - Mercante DR, Mercante Dr Fau - Miranda EC, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. (1096-8652 (Electronic)).

85. 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. (1474-547X (Electronic)).
86. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(1):11-20.
87. 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;haematol.2018.206912.
88. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(22):2104-15.
89. Mateos MV, 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;378(6):518-28.
90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):448-55.
91. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-17.
92. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-17.
93. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2817-23.
94. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2018;40(3):480-94.e23.
95. 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.* 2018;18(3):163-73.e6.
96. Schmitz S, Maguire A, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):66.
97. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide

- and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018.
98. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018.
 99. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol*. 2018;36(2):463-70.
 100. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):953-64.
 101. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
 102. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
 103. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-66.
 104. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
 105. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*. 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
 106. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-30.
 107. Murad MH. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):423-33.
 108. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2016;4(3):36.
 109. Lawrie Theresa A, Green John T, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson Susan E, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers 2018. 2018-1-1. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [cited RAYYAN-INCLUSION: {"Diana"=>>false, "Guillermo"=>>false} | RAYYAN-EXCLUSION-REASONS: wrong population, wrong outcome; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012529.pub2/abstract>.

110. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;69:225-34.
111. Zeng ZH, Chen JF, Li YX, Zhang R, Xiao LF, Meng XY. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:287-98.
112. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-21.
113. Cavo M, Galli M, Pezzi A, Di Raimondo F, Crippa C, Offidani M, et al. Persistent Improvement In Clinical Outcomes With Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Vs Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Double Autologous Transplantation For Multiple Myeloma: An Updated Analysis Of Phase 3 Gimema-MMY-3006 Study. *Blood*. 2013;122(21):2090-.
114. Cook G, Clark RE, Morris TC, Robertson M, Lucie NP, Anderson S, et al. A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2004;126(6):792-8.
115. Lokhorst HM, vander 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.
116. 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.
117. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012;97(3):442-50.
118. Pawlyn C, Davies FE, Cairns DA, Collett C, Chalmers A, Striha A, et al. Quadruplet Vs Sequential Triplet Induction Therapy Approaches to Maximise Response for Newly Diagnosed, Transplant Eligible, Myeloma Patients. *Blood*. 2015;126(23):189-.
119. Porter CA, Rifkin RM. Clinical benefits and economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone versus doxorubicin/vincristine/dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7 Suppl 4:S150-5.
120. Straka C, Liebisch P, Salwender H, Hennemann B, Metzner B, Knop S, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica*. 2016;101(11):1398-406.
121. 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.
122. 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. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15:e146.
 123. Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006;107(4):1292-8.
 124. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9594):1209-18.
 125. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Group ECO. 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.
 126. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(15):3435-42.
 127. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107-14.
 128. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3664-70.
 129. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Bjorkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(9):1405-12.
 130. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2011;86(1):16-22.
 131. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3160-6.
 132. Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma

- patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(10):1942-8.
133. Hungria VT, Crusoé EQ, Maiolino A, Bittencourt R, Fantl D, Maciel JF, et al. Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Ann Hematol*. 2016;95(2):271-8.
 134. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, Lahuerta JJ, Larocca A, Oriol A, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica*. 2014;99(6):1114-22.
 135. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921-9.
 136. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634-40.
 137. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010;116(26):5838-41.
 138. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-16.
 139. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(11):1294-301.
 140. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1102-8.
 141. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759-69.



Guía de Práctica Clínica

para el tratamiento del mieloma múltiple.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS

