

Daratumumab en el manejo del mieloma múltiple refractario o recidivante: metaanálisis en red

Daratumumab for refractory or relapsed multiple myeloma: meta-analysis in red

► Andrés Jagua Gualdrón¹, Manuel Fernando Pineda²

¹ MD. Investigador de la Sociedad Colombiana de Apiterapia.

² MD, MSc(c).

Resumen

Introducción: el mieloma múltiple refractario o recidivante es un reto para los médicos tratantes. En la actualidad existen múltiples opciones terapéuticas para estos casos, sin embargo, la evidencia científica sobre su eficacia comparativa aún se encuentra en construcción.

Objetivo: comparar, a través de un metaanálisis en red, la eficacia y seguridad reportada en ensayos clínicos del daratumumab con otros tratamientos en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a través de bases de datos para la identificación de ensayos clínicos que evaluaran los efectos terapéuticos de las tecnologías en salud utilizadas en el manejo del mieloma múltiple refractario o recidivante que tuvieran un comparador común con el daratumumab. Posteriormente, se hizo un metaanálisis en red para la comparación de la eficacia, las comparaciones indirectas fueron ajustadas. Se estimaron OR y sus intervalos de confianza.

Resultados: se incluyeron siete ensayos clínicos en el metaanálisis. Cuando el comparador común fue el bortezomib/dexametasona, el daratumumab fue superior comparado con el carfilzomib (OR 0,49; IC95% 0,99, 0,7) y bortezomib/dexametasona (OR 0,26, IC95% 0,54, 0,37). Cuando el comparador común fue lenalidomida/dexametasona, el daratumumab fue superior al carfilzomib (OR 0,21, IC95% 0,13, 0,36), ixazomib (OR 0,4, IC95% 0,26, 0,83) y elotuzumab (OR 0,28, IC95% 0,18, 0,44) sobre la progresión de la enfermedad o muerte. Las reacciones adversas severas fueron similares entre los grupos.

Conclusiones: el daratumumab es una herramienta terapéutica que muestra resultados superiores en términos de la progresión de la enfermedad o muerte y con una proporción de reacciones adversas severas similar en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Palabras clave (MESH): mieloma múltiple, agentes antineoplásicos, daratumumab, anticuerpo monoclonal, inmunoglobulina.

Abstract

Background: Refractory or recurrent multiple myeloma is a challenge for treating physicians. At present there are multiple therapeutic options for these cases, however the scientific evidence on their comparative effectiveness is still under construction.

Objective: To compare, through a network meta-analysis, the efficacy and safety reported in clinical trials of daratumumab against other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Methodology: A systematic search of the literature was carried out through databases for the identification of clinical trials that evaluated the therapeutic effects of health technologies used in the management of refractory or recurrent multiple myeloma that had a common comparator with daratumumab. Subsequently, a meta-analysis network was carried out to compare the effectiveness, indirect comparisons were adjusted. ORs and their confidence intervals were estimated.

Results: Seven clinical trials were included in the meta-analysis. When the common comparator was bortezomib/dexamethasone, daratumumab was superior compared to carfilzomib (OR 0.49, IC95% 0.99, 0.7) and bortezomib/dexamethasone (OR 0.26, IC95% 0.54, 0.37). When the common comparator was lenalidomide/dexamethasone, daratumumab was superior to carfilzomib (OR 0.21, IC95% 0.13, 0.36), ixazomib (OR 0.4, IC95% 0.26, 0.83) and elotuzumab (OR 0.28, IC95% 0.18, 0.44) on disease progression or death. Severe adverse reactions were similar between the groups.

Conclusion: Daratumumab is a therapeutic tool that shows superior results in terms of disease progression or death and with a similar proportion of severe adverse reactions compared to other therapeutic alternatives.

Keywords (MeSH): Multiple myeloma, antineoplastic agents, daratumumab, monoclonal antibody, immunoglobulins.

Recibido: 10 de diciembre de 2018; aceptado: 20 de agosto de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Jagua Gualdrón. Correo electrónico: ajaguag@unal.edu.co

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia sanguínea más común y representa el 1% de todos los tipos de cáncer en todo el mundo¹. El MM es una enfermedad que produce una alta carga, en buena medida derivada del impacto propio de la patología sobre el paciente y su familia, así como de los costos generados por la atención de la enfermedad²⁻⁴.

El manejo del MM refractario o recidivante es complejo y se considera de peor pronóstico⁵. En los últimos años, se aprobaron nuevas tecnologías para el tratamiento del MM, dentro de las cuales se encuentra el daratumumab, carfilzomib y elotuzumab, utilizados específicamente en casos de recidivancia o refractarios al manejo de primera línea⁶. Estos tratamientos sirven para mejorar los desenlaces en los pacientes con MM; aunque se han desarrollado evaluaciones económicas para su comparación, estas no deben ser el único factor para tomar la decisión sobre el tratamiento por aplicar⁷.

A pesar de los avances en el tratamiento del MM, aún muchos casos continúan siendo un reto y sigue la búsqueda de herramientas terapéuticas para su abordaje eficaz. El desarrollo de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de esta enfermedad ha supuesto un importante avance y mejora las perspectivas para el manejo óptimo de la enfermedad en los pacientes⁸.

El CD38 es una glicoproteína transmembrana implicada en procesos de migración y adhesión celular que se expresa de forma normal en células mieloides, pero en la células del MM su expresión se da de forma significativamente mayor⁹. En la actualidad, existen algunos anticuerpos monoclonales que bloquean el CD38 y son utilizados en el manejo del MM. El daratumumab fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CD38 aprobado para su uso como monoterapia o terapia combinada para el MM¹⁰. Estos anticuerpos inducen la apoptosis celular y efectos inmunomoduladores sobre las células que expresan el CD38¹¹.

La complejidad genética, molecular y clínica del MM produce retos para su tratamiento, más aún en casos de recidiva o refractariedad a los tratamientos disponibles¹². Algunos reportes indican que el daratumumab es una buena alternativa en el manejo del MM¹³, no obstante, ante la existencia de otras herramientas terapéuticas, se hace necesario un análisis

comparativo entre las tecnologías disponibles para el tratamiento del MM.

Los resultados mostrados por el daratumumab hacen pensar que se trata de una herramienta terapéutica de gran utilidad en los casos de MM¹⁴. No obstante, aún no existen abordajes sistemáticos que exploren la comparación entre estas tecnologías en salud. El objetivo de este trabajo de investigación fue comparar la eficacia del daratumumab con otras intervenciones en el manejo del MM refractario o recidivante.

Métodos y materiales

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis en red teniendo en cuenta los métodos presentados en Higgins y colaboradores¹⁵, y siguiendo los lineamientos del Prisma Statement para metaanálisis en red¹⁶.

Criterios para la inclusión de los estudios

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados. Estudios publicados en inglés y español. Estudios publicados hasta el 15 de mayo del año 2017.

Tipos de pacientes

Pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento.

Comparaciones

1. Tratamiento: lenalidomida/dexametasona versus lenalidomida/dexametasona
2. Tratamiento: bortezomib/dexametasona versus bortezomib/dexametasona

Desenlaces

Primarios

- Mortalidad
- Progresión de la enfermedad

Secundarios

- Respuesta global
- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Respuesta mínima
- Eventos adversos

Criterios para la identificación de los estudios

Bases de datos

La búsqueda se efectuó en las siguientes bases de datos:

- Medline (plataforma PubMed)
- Embase
- Ovid
- Lilacs

Palabras clave y estrategias de búsqueda

Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave y estrategias de búsqueda:

1. *Multiple myeloma*
2. *Myelomatosis*
3. #1 OR #2. 47.484 resultados
4. *Antineoplastic agents*
5. *Protease inhibitors*
6. *Monoclonal antibodies*
7. #4 OR #5 OR #6. 1.477.278 resultados
8. Ixazomib
9. Elotuzumab
10. Carfilzomib
11. Daratumumab
12. #8 OR #9 OR #10 OR #11. 1.153 resultados
13. Lenalidomide
14. Dexamethasone
15. #13 OR #14. 69.713 resultados
16. *Clinical trial*
17. #3 AND #7. 14.120 resultados
18. #3 AND #12. 879 resultados
19. #3 AND #7 AND #12. 636 resultados
20. #3 AND (#12 OR #15). 4.879 resultados
21. #3 AND #20 AND #16. 766 resultados
22. #3 AND #12 AND #16. 96 resultados

Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos a través del registro de ensayos clínicos de los National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y del International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/ictrp/en/>). Se hizo, además, una búsqueda en las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

Criterios para el análisis de la información

Selección de los estudios

Dos investigadores, de manera independiente, aplicaron las estrategias de búsqueda para la identificación de resultados. Se revisaron títulos y resúmenes para la identificación de los criterios de inclusión. En caso de existir duda sobre la inclusión de un documento, se procedió a la obtención del documento total con el fin de determinar si cumplía o no con los criterios de inclusión. En caso de discordancias en los resultados de los revisores, estas fueron resueltas mediante común acuerdo.

Extracción de la información

De manera independiente dos investigadores llevaron a cabo la extracción de datos sobre los desenlaces y variables del estudio. En caso de discordancias en los resultados de los revisores, estas fueron resueltas mediante común acuerdo. Para la tabulación de la información, se utilizó el programa Microsoft Excel para Mac versión 2012.

Variables y datos

Se extrajo la información sobre: desenlaces, medicamentos suministrados, dosis, tiempo de suministro de los medicamentos, vía de administración, criterios diagnósticos utilizados, fuente de financiación, evaluación del riesgo de sesgo, sitio de realización del estudio, medición de información en el estudio. La información fue tabulada en el programa Microsoft Excel para Mac versión 2012.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se efectuó la evaluación del riesgo de sesgo usando el instrumento Cochrane¹⁵. Este instrumento incluye las siguientes variables:

- Método de aleatorización
- Enmascaramiento o cegamiento de la asignación
- Cegamiento de los participantes del estudio
- Cegamiento en la medición del desenlace
- Reporte completo de los desenlaces presentados
- Seguimiento de los sujetos de estudio (aceptables según el cálculo del poder estadístico y tamaño muestral, pero por lo general las pérdidas deben ser menores al 20%)
- Otras fuentes de error

Cada parámetro fue calificado como SÍ (cuando la metodología sea apropiada), NO (cuando la metodología no sea apropiada) o SIN CLARIDAD (cuando no sea posible emitir un juicio de valor). La medición fue realizada por dos evaluadores de manera independiente. En caso de discordancia en la evaluación, se procedió a resolverla mediante común acuerdo.

Medición del efecto del tratamiento

Efectos relativos al tratamiento

Para cada pareja de comparaciones de variables cualitativas, se estimaron riesgos relativos con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para variables cuantitativas, se estimaron diferencias de promedios con sus IC95% o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95% en casos en los cuales no se evaluara la misma escala de medición.

Efectos relativos a la red

La evaluación de los tratamientos se realizó teniendo en cuenta los efectos de tratamiento y su nivel de significancia como previamente se ha descrito¹⁷.

Evaluación de la heterogeneidad

En primer lugar, se buscaron fuentes de heterogeneidad clínica. La determinación de la elaboración del análisis de heterogeneidad clínica se hizo teniendo en cuenta los criterios diagnósticos utilizados, posología de los tratamientos y vías de administración. Se llevó a cabo la estimación del efecto del tratamiento utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Métodos para la comparación directa de la información

Para las variables cualitativas, se estimaron riesgos relativos con sus IC95% y, para variables cuantitativas, diferencias de promedios con sus IC95% o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95%. Se estimaron bajo el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Métodos para la comparación indirecta de la información

Se empleó un modelo de efectos aleatorios. Se aplicó el modelo NMA (*network meta-analysis*), que combina la información de comparaciones directas e

indirectas asumiendo un nivel de heterogeneidad similar entre los estudios con el fin de obtener un único indicador.

Evaluación estadística de la inconsistencia

Se hizo un análisis de la similaridad de los efectos de tratamiento producto de comparaciones directas e indirectas con el fin de determinar la consistencia en la medición del efecto.

Análisis de la geometría de la red

Se realizó una gráfica de la geometría de la red. De acuerdo con el número de pacientes en cada punto de la red, se dibujaron los nodos de la red; el tamaño de las líneas que unen los nodos fue presentado según el número de estudios.

Control de sesgos

Los criterios de selección y exclusión claramente definidos en esta metodología permiten reducir el sesgo de la revisión. También, la inclusión de otras fuentes de búsqueda para la identificación de literatura gris permitió reducir el riesgo de sesgo de publicación.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo.

Análisis por subgrupos

Se efectuó un análisis por subgrupos, teniendo así:

1. Severidad de la enfermedad
2. Posología/vías de administración

Manejo de datos perdidos

En caso de encontrar datos perdidos, se escribió al autor de correspondencia de los estudios incluidos para preguntar por ellos. Se esperó por siete días esta información.

Criterios de exclusión

Estudios que no reporten al menos el 50% de la información sobre resultados de sus desenlaces.

Resultados

Se realizó un metaanálisis en red con el fin de comparar el efecto del daratumumab con otras tecnologías utilizadas en pacientes con MM refractario

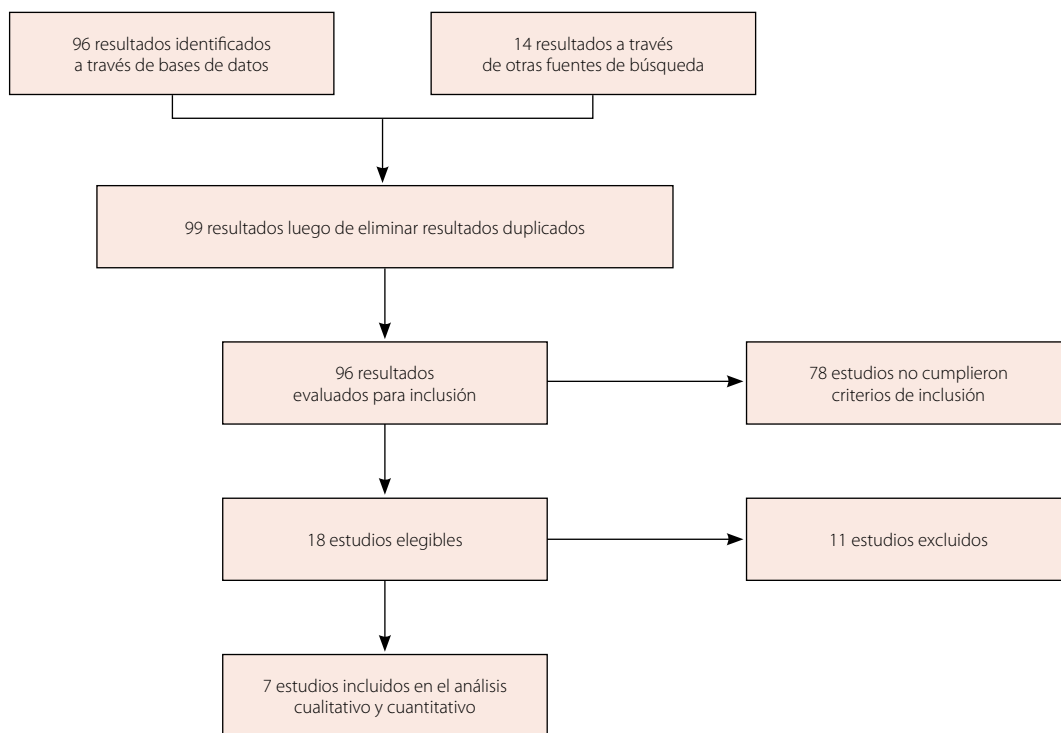


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

o recidivante. A través de la búsqueda sistemática, se documentaron inicialmente 1.153 resultados potenciales, de los cuales fueron incluidos 7 (figura 1).

Se construyó el diagrama de red utilizado para las comparaciones en el presente estudio (figura 2).

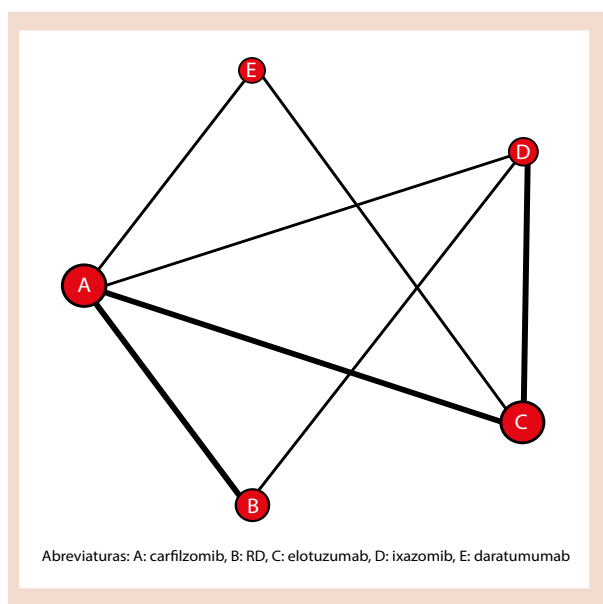


Figura 2. Figura de la red, comparación contra RD.

Se hizo una evaluación de calidad de los estudios que fueron incluidos. La falta de cegamiento en la intervención sobre los participantes del estudio fue la razón más frecuente por la cual se calificó como un motivo de alto riesgo de sesgo (ver figura 3).

Se encontraron dos grupos comparadores comunes que permitieron la evaluación de la red (bortezomib/dexametasona y lenalidomida/dexametasona).

El daratumumab mostró una menor proporción de pacientes con progresión o muerte cuando se comparó con todos los tratamientos.

El carfilzomib y daratumumab mostraron mayores proporciones de pacientes con respuesta favorable al tratamiento. El elotuzumab no evidenció efecto significativo al compararse con el bortezomib. El daratumumab reportó una mayor proporción de pacientes

	25%	50%	75%	100%
Generación de la secuencia aleatoria				
Sesgos de selección				
Cegamientos de los participantes				
Cegamiento en la evaluación de los desenlaces				
Reporte selectivo de los desenlaces				
Datos incompletos de los desenlaces				

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo en los estudios.

Tabla 1. OR para progresión de la enfermedad o muerte

Comparador común bortezomib/dexametasona				
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab
Carfilzomib		0,53	0,95	1,43
IC95%		0,41, 0,59	0,43, 2,08	1,01, 2,01
Bortezomib	1,87		1,77	2,68
IC95%	1,44, 2,43		0,85, 3,77	1,84, 2,89
Elotuzumab	1,06	0,56		5,71
IC95%	0,48, 2,33	0,27, 1,17		3,29, 9,93
Daratumumab	0,7	0,37	0,18	
IC95%	0,49, 0,99	0,26, 0,54	0,1, 0,3	

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		0,84	1,33	1,96	4,86
IC95%		0,64, 1,11	1, 1,76	1,46, 2,83	3,37, 6,88
RD	1,18		1,35	1,37	3,05
IC95%	0,87, 1,54		0,98, 1,35	1,01, 1,85	2,08, 4,46
Elotuzumab	1,14	0,74		2,26	5,54
IC95%	0,75, 1,72	0,54, 1,01		1,66, 3,07	3,82, 8,03
Ixazomib	0,51	0,73	0,44		2,46
IC95%	0,38, 0,68	0,54, 0,98	0,33, 0,6		1,7, 3,55
Daratumumab	0,21	0,33	0,18	0,41	
IC95%	0,15, 0,3	0,22, 0,48	0,12, 0,26	0,28, 0,59	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

con respuesta al tratamiento comparado con RD, elotuzumab e ixazomib, pero efecto similar cuando se comparó con el carfilzomib.

Las reacciones adversas fueron frecuentes y se presentaron con mayor proporción como resultado del uso de daratumumab y carfilzomib en comparación con bortezomib. El elotuzumab mostró mayores proporciones de reacciones adversas en comparación con los demás tratamientos.

Discusión

Se realizó un metaanálisis con comparaciones indirectas para evaluar el efecto del uso del daratumumab en pacientes con MM refractario o recidivante. Aunque el daratumumab es un medicamento utilizado en el manejo de esta enfermedad, aún no existe suficiente evidencia, emanada de comparaciones directas, contra otros tratamientos disponibles^{18,19}.

Los resultados indican que el daratumumab tiene una menor proporción de pacientes con progresión de

Tabla 2. Respuesta global

Comparador común bortezomib/dexametasona				
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab
Carfilzomib OR		2,97	2,58	1,18
IC95%		2,26, 3,89	1,25, 5,3	0,82, 1,71
Bortezomib	0,33		0,85	0,39
IC95%	0,25, 0,44		0,44, 1,66	0,36, 0,58
Elotuzumab	0,39	1,17		0,46
IC95%	0,19, 0,8	0,6, 2,27		0,23, 0,96
Daratumumab	0,85	2,56	2,18	
IC95%	0,58, 1,22	1,72, 3,81	1,1, 4,41	

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		3,38	0,57	0,43	1,05
IC95%		2,36, 4,85	0,34, 0,94	0,26, 0,7	0,57, 1,94
RD	0,29		0,52	0,69	0,28
IC95%	0,20, 0,42		0,36, 0,73	0,49, 0,67	0,17, 0,45
Elotuzumab	1,76	1,92		0,75	1,85
IC95%	1,06, 2,96	1,35, 2,73		0,46, 1,22	1,01, 3,39
Ixazomib	2,35	1,44	1,33		0,4
IC95%	1,43, 3,86	1,02, 2,02	0,82, 2,18		0,22, 0,74
Daratumumab	1,54	3,56	2,86	2,47	
IC95%	0,52, 1,74	2,18, 5,81	1,75, 4,66	1,36, 4,51	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

la enfermedad o muerte en comparación con los demás tratamientos, es decir, tiene un impacto positivo sobre la enfermedad. En un estudio reciente, el uso del daratumumab como monoterapia ha mostrado resultados favorables y superiores a los reportados para otros tratamientos²⁰. Así mismo, el seguimiento en el tiempo de los desenlaces en ensayos clínicos que evalúan su efecto en combinación con otros tratamientos demuestra que los resultados favorables del daratumumab se incrementan con el tiempo y logran la reducción del riesgo de progresión del MM en un 69%²¹. Metaanálisis publicados recientemente reportan que, en efecto, los resultados del presente estudio son concordantes²².

El elotuzumab es otro tratamiento que ha mostrado beneficios significativos en el manejo del MM refractario o recidivante²³; los resultados del presente estudio, sin embargo, reportan que el daratumumab tiene efectos superiores. En buena medida estos resultados favorables son resultado de

Tabla 3. Reacciones adversas severas

Comparador común bortezomib/dexametasona					
Tratamiento	Carfilzomib	Bortezomib	Elotuzumab	Daratumumab	
Carfilzomib OR		1,7	1,16	0,9	
IC95%		1,31, 2,22	0,48, 2,76	0,56, 1,43	
Bortezomib	0,58		0,67	0,52	
IC95%	0,45, 0,76		0,34, 1,82	0,35, 0,76	
Elotuzumab	0,87	1,61		0,78	
IC95%	0,36, 2,08	0,81, 3,17		0,31, 1,96	
Daratumumab	1,12	1,91	1,29		
IC95%	0,7, 1,78	1,3, 2,82	0,51, 3,25		

Comparador común RD					
Tratamiento	Carfilzomib	RD	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab
Carfilzomib		2,96	0,24	0,86	0,81
IC95%		1,88, 3,46	0,17, 0,33	0,65, 1,15	0,51, 1,1
RD	0,39		0,29	1,09	0,89
IC95%	0,28, 0,53		0,2, 0,4	0,81, 1,46	0,64, 1,29
Elotuzumab	4,21	3,52		3,62	3,4
IC95%	3,05, 5,83	2,51, 4,92		2,61, 5,03	2,41, 4,8
Ixazomib	1,16	0,91	0,28		0,94
IC95%	0,87, 1,55	0,68, 1,22	0,2, 0,38		0,69, 1,28
Daratumumab	1,24	1,29	0,29	1,07	
IC95%	0,91, 1,68	0,92, 1,79	0,21, 0,42	0,78, 1,45	

* El grupo de referencias se presenta en las filas. BD: bortezomib/dexametasona, RD: lenalidomida/dexametasona

la especificidad de las tecnologías sobre los procesos fisiopatológicos de la enfermedad²⁴. La combinación del daratumumab con lenalidomida/dexametasona parece generar mejores resultados que cuando se

utiliza en conjunto con bortezomib/dexametasona, no obstante, no existe una comparación directa para esta observación.

Los tratamientos evaluados mostraron una proporción significativa de reacciones adversas severas como consecuencia de su uso. Existe controversia, en el caso del daratumumab o elotuzumab, sobre si estas reacciones son resultado directo de ellos o son consecuencia de la exposición continua a medicamentos como lenalidomida²⁵. Futuros estudios deberán explorar la relación de su uso con la seguridad del tratamiento.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Si bien los estudios incluidos mostraron un bajo riesgo de sesgo, los resultados explorados derivan en su mayoría de comparaciones indirectas. Las comparaciones indirectas no son la forma óptima de construir la evidencia científica, sin embargo, ante la ausencia de ensayos clínicos que comparen todos los tratamientos posibles, son una buena fuente de información para la toma de decisiones²⁶. Es fundamental en todo caso asumir con cautela los resultados expuestos, debido a que podrían ocurrir diferencias entre las estimaciones indirectas y las mediciones directas²⁷. Es esencial resaltar que en el presente estudio las comparaciones indirectas fueron realizadas utilizando métodos de ajuste que permiten reducir el riesgo de error.

En conclusión, puede apreciarse que el daratumumab posee un efecto superior a otros tratamientos en el manejo del MM refractario o recidivante y, por lo tanto, es aconsejable su uso en el manejo de estos pacientes.

Referencias

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* [internet]. 2016;66(6):443-59. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21357>
2. Rajkumar SV, Harousseau JL. Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective. *Blood* [internet]. 2016;128(24):2757-64. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2016-09-692947>
3. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* [internet]. 2016;175(2):252-64. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14213>
4. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* [internet]. 2017;59:75-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212617304411>
5. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* [internet]. 2016;101(4):396-406. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2015.129189>
6. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* [internet]. 2016;21(2):225-37. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728214.2016.1186644>
7. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm* [internet]. 2008;14(7 Suppl):19-25. Disponible en: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2008.14.S7-A.19>

8. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies - A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* [internet]. 2016;30(2):101-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X1500065X>
9. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* [internet]. 2001;25(1):1-12. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014521260000093X>
10. Van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, Lammerts van Bueren JJ, Ahmadi T, Sasser AK, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* [internet]. 2016;270(1):95-112. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ir.12389>
11. Van de Donk NW, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13-29.
12. Bergsagel PL. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [internet]. 2014;34:199-203. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/114000199-144>
13. Blair HA. Daratumumab: a review in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Drugs* [internet]. 2017;77(18):2013-24. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0837-7>
14. Plesner T, Krejcik J. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Front Immunol* [internet]. 2018;9:1228. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01228/full>
15. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. In: *The Cochrane Collaboration*. 2011. table 7.7.a: Formulae for combining groups.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [internet]. 2009;62(10):e1-34. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435609001802>
17. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* [internet]. 2015;15(1):58. Disponible en: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-015-0060-8>
18. Moreau P, Van de Donk NW, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda D, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs* [internet]. 2016;76(8):853-67. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-016-0573-4>
19. De Weers M, Tai YT, Van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* [internet]. 2011;186(3):1840-8. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1003032>
20. Park SS, Eom HS, Kim JS, Koh Y, Choi CW, Lee JJ, et al. Brief report: clinical experiences after emergency use of daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma in real practice. *Jpn J Clin Oncol* [internet]. 2019;49(1):92-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/advance-article/doi/10.1093/jjco/hyy177/5200489>
21. 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* [internet]. 2018;103(12):2079-87. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.194118>
22. 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* [internet]. 2018;10:2817-23. Disponible en: <https://www.dovepress.com/treatment-options-for-refractoryrelapsed-multiple-myeloma-an-updated-e-peer-reviewed-article-CMAR>
23. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* [internet]. 2018;40(3):480-94.e23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929181830047X>
24. Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prósper F, San Miguel JF. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Haematologica* [internet]. 2017;102(3):423-32. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.152504>
25. Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, Okamoto S, Shinagawa A, Matsumoto M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 Pollux study. *Blood Cancer J* [internet]. 2018;8(4):41. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41408-018-0071-x>
26. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the Ispor task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 2. *Value Health* [internet]. 2011;14(4):429-37. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511013283>
27. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* [internet]. 2008;24(2):170-7. Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462308080240