



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Sistema Social de Salud
EsSalud



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON
BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES CON MIELOMA
MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO A AL MENOS UNA LÍNEA
DE TRATAMIENTO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI- ESSALUD.
6. Celina Herrera Cunti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN




IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario que ha tenido al menos una línea de tratamiento previo para el relapso/refractoriedad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MM	Mieloma múltiple
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SLP	Sobrevida libre de progresión
SG	Sobrevida global
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DARATUMUMAB.....	12
	III. METODOLOGÍA	15
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
	IV. RESULTADOS	17
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	25
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS	27
	V. DISCUSIÓN	34
	VI. CONCLUSIONES	38
	VII. RECOMENDACIONES	40
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	45



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparado con bortezomib y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.
- El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal (paraproteína). A nivel mundial, se estima una incidencia y mortalidad anual atribuidas a MM de 154 000 y 101 000 casos, respectivamente. En Perú se estima una incidencia anual de 995 casos de MM, lo que representaría el 1.7 % del total de pacientes con cáncer en el país, según el reporte GLOBOCAN 2018.
- En EsSalud, se dispone de lenalidomida para el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, y en pacientes que fracasaron a primera y segunda línea de tratamiento, además de disponerse de bortezomib para el paciente con MM con compromiso renal y para el paciente con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos.
- Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1-kappa contra el antígeno transmembrana CD 38 de células tumorales. Su mecanismo de acción implica la inducción de la apoptosis celular de las células tumorales. Daratumumab está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU y por la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos una terapia previa.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura, se identificaron seis documentos o publicaciones: cuatro guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), Mayo Clinic, ESMO y International Myeloma Working Group, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) denominado CASTOR (Palumbo et al) y un análisis post-hoc de este ECA (Spencer et al). Las GPC de NCCN y Mayo Clinic y ETS de NICE e IQWiG incluyen al estudio CASTOR dentro del cuerpo de evidencias. El ensayo CASTOR



es el único ECA encontrado como evidencia directa para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen.

- Sobre las GPC, tanto *Mayo Clinic* como NCCN recomiendan el uso de la terapia triple daratumumab, bortezomib y dexametasona sobre el uso de la terapia doble bortezomib y dexametasona, en pacientes con MM en recaída o refractaria. La guía de *Mayo Clinic*, adicionalmente, señala que, en algunos pacientes con comorbilidades, la terapia triple no sería adecuado debido a posible intolerancia al tratamiento, por lo que en ellos se podría indicar la terapia doble con bortezomib y dexametasona. Además, menciona que la terapia triple de interés no sería útil en pacientes con enfermedad resistente a bortezomib. De forma similar, la NCCN menciona que los pacientes ancianos o frágiles pueden recibir la terapia doble hasta que su condición clínica mejore y se evalué la adición de un tercer fármaco en caso sea requerido. Ambas guías basaron su recomendación en el estudio CASTOR, el cual fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen. ESMO no establece una recomendación específica para el empleo de terapias triples en pacientes con MM en recaída o refractariedad y el International Myeloma Working Group recomienda para pacientes en una segunda o posterior recaída esquemas de tres o cuatro productos farmacéuticos, sin establecer recomendaciones sobre esquemas en particular.
- La ETS en desarrollo de NICE, concluye en no recomendar el uso de esta terapia combinada, basado en el estudio CASTOR. Para esta conclusión, la agencia señala el hecho de que el estudio CASTOR reporta resultados de un análisis interino, haciendo que, a largo plazo, no se pueda aseverar los beneficios reales que tendría el uso de esta terapia en esta población. Es decir, existe incertidumbre sobre el beneficio del empleo de esta tecnología. Además, menciona que la terapia triple daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparado con la terapia doble bortezomib y dexametasona, no representaría un uso costo-efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, ya que este superaría el umbral que NICE considera como costo-efectivo para el uso de una tecnología dentro del sistema sanitario del Reino Unido. Por su lado, la agencia IQWiG no establece recomendaciones para el uso de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona en nuestra población de interés al no identificar información lo suficientemente válida para realizar un análisis. IQWiG considera al ensayo CASTOR no fue útil para evaluar la terapia triple con daratumumab debido a consideraciones metodológicas que limitan la interpretación de sus resultados.



- Palumbo et al., realizaron un análisis interino del estudio CASTOR con una mediana de seguimiento de 7.4 meses, siendo este estudio un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con control activo, de fase III, que comparó daratumumab añadido a bortezomib y dexametasona versus bortezomib y dexametasona en pacientes con MM recidivante o refractaria. El estudio fue patrocinado por la empresa farmacéutica *Janssen Research and Development*, el fabricante de daratumumab. En cuanto a la eficacia, el grupo tratado con daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona presentó 67/251 eventos de progresión de la enfermedad en comparación con 122/247 en el grupo control (HR= 0.39, IC 95 % 0.28 a 0.53, $p < 0.001$). El análisis interino no permitió calcular la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la supervivencia global (SG) debido al corto seguimiento de participantes para el análisis. Este estudio no reporta datos sobre calidad de vida.



- En el estudio Palumbo et al., se presentaron eventos adversos severos en mayor proporción en el grupo de daratumumab (76 %) comparado con el control (62.4 %), incluyendo mayor número de eventos adversos de tipo hematológico. Cerca de la mitad de pacientes (45.3 %) de participantes presentaron eventos adversos relacionados con la infusión de daratumumab. En esta publicación no se reportaron resultados en relación a eventos adversos serios, sin embargo, en el sitio web clinicaltrials.gov (al 10 de enero de 2019) se reportó que el grupo de daratumumab más bortezomib más dexametasona presentó más casos de este tipo de eventos (102/251) comparado con el grupo control (80/247), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR = 1.25, IC 95 % 0.99-1.58, $p = 0.06$ según cálculos del equipo técnico de IETSI), esto pudo deberse a una falta de potencia estadística por los pocos pacientes evaluados al momento del análisis interino. El estudio CASTOR no evaluó el desenlace calidad de vida. En cuanto a las muertes, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los resultados de un análisis post-hoc realizado por Spencer et al., con una mediana de seguimiento de 19.4 meses, reafirman los hallazgos de SLP y eventos adversos reportados por Palumbo et al., sin embargo, no se reportaron resultados de SG ni eventos adversos serios.



- Así, la evidencia disponible en la actualidad, es proveniente únicamente del estudio CASTOR, donde indica que daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona solo tiene efectos en el desenlace subrogado SLP, más no en desenlaces finales y clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG o calidad de vida en nuestra población de interés. Además, a la fecha



no se dispone de estudios realizados en esta población que muestren que la SLP pueda predecir una mayor SG o mejor calidad de vida. De hecho, tras una búsqueda adicional de literatura, se identificaron dos estudios que evaluaron la correlación entre SLP y SG en pacientes con MM, ninguno de los cuales cumplió con los criterios sugeridos por IQWiG para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG.



- Además, otro punto a comentar es el corto seguimiento de los pacientes del estudio CASTOR, lo que hace incierto determinar los beneficios y la seguridad a largo plazo de la terapia en estudio. A esto se suma que la terapia triple con daratumumab en comparación a la terapia doble estuvo, durante el corto tiempo de seguimiento, asociado con mayores tasas de eventos adversos severos y serios, incluyendo los de tipo hematológico, y además presentó una alta tasa de reacciones adversas relacionadas a la infusión.



- En consecuencia, existe incertidumbre respecto al balance riesgo-beneficio asociado al uso de la terapia triple con daratumumab comparado con la terapia de bortezomib y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. Esta alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con daratumumab, sumado al alto costo que el empleo de la tecnología, hace que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona para el manejo de pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. Así, el médico hematólogo Dr. Willy Quiñones Choque del Servicio de Hematología del Departamento Especialidades Médicas del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico daratumumab no incluido en el Peitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:



Pregunta PICO inicial

P	Paciente adulta con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída/refractaria en progresión de enfermedad, que ha recibido al menos 01 línea de tratamiento previa. ECOG: 0-2
I	Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona
C	Bortezomib + Dexametasona
O	Prolongar la Sobrevida global Prolongar la Sobrevida libre de progresión Mejorar la Tasa de respuesta



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO consensuada con especialistas

P	Paciente adulto con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída/refractario que ha tenido al menos una línea de tratamiento previo para el relapso/refractariedad*
I	Daratumumab + bortezomib + dexametasona




C	Bortezomib + dexametasona
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Tasa de respuesta completa Eventos adversos

*En el contexto de EsSalud, las opciones terapéuticas para la MM recidivante (en recaída) o refractaria son lenalidomida y bortezomib.


B. ASPECTOS GENERALES

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal (paraproteína). El MM se acompaña de disfunción de algún órgano (anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infección y lesiones del esqueleto) atribuidas al clon maligno. La causa que origina el MM es desconocida (Bird et al. 2011, Raab et al. 2009). La enfermedad presenta una patogénesis caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas, además de la producción de DKK1, inhibidor de la diferenciación osteoblástica, la que se asocia con la presencia de lesiones líticas en los huesos. En general, la enfermedad es tratable pero rara vez curable (Bird et al. 2011, Raab et al. 2009).


A nivel mundial, 154 000 casos y 101 000 muertes por año son atribuidas a MM (Cowan et al. 2018, Fitzmaurice et al. 2017). En EEUU, el MM representa el 1 a 2 % de todos los cánceres y el 17 % de los tumores malignos hematológicos, país donde la incidencia anual es de 4 a 5 por 100 000 habitantes (Kyle, Therneau, Rajkumar, Larson, Plevak, and Melton 2004, Kyle, Therneau, Rajkumar, Larson, Plevak, and Melton III 2004). Esta incidencia sería similar en Europa (Phekoo et al. 2004, Sant et al. 2010, Smith et al. 2011). El MM se presenta en todas las razas y está ampliamente distribuido geográficamente (Fitzmaurice et al. 2017). Según etnia, afroamericanos y negros de África presentan de dos a tres veces mayor probabilidad de desarrollar MM que los blancos (Rajkumar, Kyle, and Connor 2011). Los asiáticos y mexicanos presentan menor riesgo (Waxman et al. 2010, Huang et al. 2007). En cuanto al sexo, el MM es algo más frecuente en hombres que en mujeres (relación de 1.4: 1). El riesgo de desarrollar MM aumenta con el índice de masa corporal (Lauby-Secretan et al. 2016, Kyrgiou et al. 2017). Para Perú, el reporte GLOBOCAN 2018 menciona que para ese año, la proyección de nuevos casos de MM a nivel nacional sería de 995 lo que representaría el 1.7 % del total de pacientes con cáncer en el país (GLOBOCAN 2018).



Clinicamente, el 34 % de pacientes están asintomáticos al momento de aparición de la enfermedad. Los pacientes suelen presentar dolor óseo en la espalda, huesos largos, pelvis, fracturas patológicas, fatiga, pérdida de peso. Otras manifestaciones incluyen parestesias, siendo la más común el síndrome de túnel carpiano, fiebre, síntomas relacionados a la hipercalcemia (anorexia, náusea, vómitos, somnolencia y polidipsia) además de infecciones recurrentes (condicionadas por la leucopenia) (Rajkumar and Kyle 2005, Nau and Lewis 2008). La anemia suele ser de tipo normocítica (73 % al momento del diagnóstico), el dolor óseo suele reportarse en la espalda o pecho (60 % de pacientes), el nivel de creatinina sérica está incrementado (mitad de pacientes al momento de diagnóstico) y se presenta hipercalcemia en el 28 % de pacientes al momento del diagnóstico. Los signos neurológicos suelen ser menos frecuentes (<5 % al diagnóstico) (Kyle et al. 2003, Winearls 1995).



El diagnóstico de MM es sugerente ante la presencia de dolor óseo, infecciones recurrentes o persistentes de tipo bacterianas, mal funcionamiento renal, presencia de anomalía en resultados de prueba de laboratorio (anemia, valor elevado de proteínas totales séricas, hipercalcemia, insuficiencia renal, hiperviscosidad). El paciente con sospecha de MM debe ser estudiado en sus antecedentes y evaluación física completa incluyendo una evaluación neurológica detallada. El diagnóstico confirmatorio de la enfermedad suele estar basado en la presencia de proteínas monoclonales séricas (proteínas M) o en orina, o por la presencia de clones de células plasmáticas o presencia de plasmocitoma en biopsia (Nau and Lewis 2008, Bird et al. 2011). Entre los criterios diagnósticos, la presencia de un clon de células plasmáticas mayor o igual al 10 % o la presencia de un plasmocitoma en la biopsia deben ser documentados para el diagnóstico. Adicionalmente, se debe confirmar la presencia de afectación de un órgano (daño de órgano terminal) como la presencia de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, o la presencia de biomarcadores asociado a un inevitable progresión del daño de órgano terminal (Rajkumar et al. 2014, Rajkumar, Merlini, and San Miguel 2012, Rajkumar, Larson, and Kyle 2011).



El manejo del paciente con MM, inicialmente, requiere una estratificación del riesgo, para definir al paciente en una categoría de mieloma de alto riesgo o de riesgo estándar (Caers et al. 2008). Posterior a esta clasificación, se evalúa la elegibilidad a recibir un trasplante de células hematopoyéticas, esto debido a la evidencia que reporta una prolongación del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia de los pacientes con MM que recibieron este procedimiento concomitantemente a la quimioterapia comparado con los que únicamente recibieron quimioterapia (Caers et al. 2008, Fonseca et al. 2009). El tratamiento del paciente con MM inicia con una terapia de inducción seguida de una terapia de mantenimiento, debiendo ajustarse según la estratificación de riesgo, elegibilidad para

recibir o no un trasplante de células hematopoyéticas y los recursos disponibles en el sistema sanitario (Caers et al. 2008).

En general, las opciones de tratamiento para el MM en recaída o refractario incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), el uso de nuevos regímenes de tratamiento a los que el paciente no haya estado expuesto previamente, la repetición del régimen quimioterapéutico utilizado anteriormente, o una terapia experimental ofrecida como parte de un ensayo clínico. Para aquellos pacientes que son elegibles para TCH pero que no se sometieron a TCH como parte de su tratamiento inicial, se recomienda la quimioterapia de dosis alta seguida de TCH autólogo. Los pacientes que recaen más de un año después de la quimioterapia probablemente respondan a un curso repetido de la terapia anterior. Por el contrario, si la recaída ocurre menos de un año después de interrumpir el régimen de quimioterapia inicial o si ocurre una recaída/resistencia mientras se está en la terapia inicial, se sugiere la administración de un régimen que sea diferente al utilizado inicialmente. En EsSalud, se dispone de lenalidomida para el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, y en pacientes que fracasaron a primera y segunda línea de tratamiento; además, se dispone de bortezomib para pacientes con MM con compromiso renal y para el paciente con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos.

La *International Myeloma Workshop Consensus panel* propone las siguientes definiciones para clasificar la respuesta a la terapia en pacientes con MM: i) enfermedad sin respuesta, que implica fracaso en lograr una respuesta mínima o desarrollo de enfermedad progresiva mientras se está en terapia; ii) mieloma refractario, el que no responde mientras está en tratamiento primario o de rescate, o progresa dentro de los 60 días posteriores al último tratamiento; iii) mieloma refractario primario: sin respuesta en pacientes que nunca han logrado una respuesta mínima o mejora con alguna terapia; iv) mieloma recidivante y refractario: sin respuesta durante la terapia de rescate, o progresa dentro de los 60 días de la última terapia en pacientes que han alcanzado una respuesta mínima o mejora en algún momento anterior antes de que luego progrese el curso de la enfermedad; v) mieloma recidivante (en recaída): mieloma tratado previamente que progresa y requiere el inicio del tratamiento de rescate, pero no cumple con los criterios para el mieloma refractario primario o mieloma recidivante y refractario (Rajkumar et al. 2011).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DARATUMUMAB


Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1-kappa contra el antígeno transmembrana CD38 de células tumorales. Es producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino) mediante tecnología de ADN recombinante. Su mecanismo de acción implica la inducción de la apoptosis celular, proceso mediado a través de la Fc y la lisis de células tumorales mediadas por el sistema inmune a través de la citotoxicidad dependiente del complemento, la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FDA 2015).

Daratumumab está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU para su uso en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos una terapia previa; y como monoterapia, para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos tres líneas previas de terapia que incluyen un inhibidor de proteosoma y un agente inmunomodulador o que son dobles refractarios a una inhibidor de proteosoma y un agente inmunomodulador (FDA 2015). La *European Medicines Agency* (EMA) aprobó Darzalex para su uso en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; como monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM en recaída y refractarios al tratamiento previamente tratados con un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador, y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento; y en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo. (EMA 2016)

Las presentaciones disponibles de Darzalex, para inyección, son: vial de 100 mg/5 mL (20mg/ml) y vial de 400 mg/20 mL (20mg/ml). La dosis recomendada para el tratamiento en combinación con bortezomib, es de 16 mg/kg de peso administrada en perfusión intravenosa conforme a la siguiente pauta posológica:


Tabla 1. Esquema terapéutico recomendado de Daratumumab

Semanas	Pauta terapéutica
1 a 9	Semanal (9 dosis en total)
10 a 24	Cada tres semanas (5 dosis en total). Primera dosis en la semana 10
25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad	Cada cuatro semanas. Primera dosis en semana 25




El principio activo daratumumab no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud ni dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú autorizó la comercialización de dos presentaciones de este producto para administración intravenosa, ambas hasta el 12/04/2022.

Tabla 2. Registros sanitarios disponibles para Daratumumab



Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta
BE01072	DARZALEX 20 mg/mL	Concentrado para solución para perfusión	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Receta médica
BE01073	DARZALEX 20 mg/mL	Concentrado para solución para perfusión	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Receta médica



La página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), no reporta precio de referencia para Darzalex. Como referencia, el médico solicitante de la evaluación de la tecnología indica que el costo aproximado de daratumumab, sin el impuesto general a las ventas, sería de S/ 14 447 por dosis aplicada a un paciente. De este modo, para las primeras 24 semanas de tratamiento, el costo de emplear daratumumab sería de S/ 202 258 sin IGV. A partir de la semana 25, el costo de continuar con la terapia de daratumumab representaría S/ 14 447 sin IGV adicionales cada cuatro semanas por paciente.

Bortezomib (Velcade®) es un inhibidor del proteasoma. Específicamente inhibe la quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamíferos. Bortezomib es altamente selectivo para el proteasoma. La vía de la ubiquitina-proteasoma juega un papel fundamental en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, proceso que permite el mantenimiento de la homeostasis intracelular. Al producirse la inhibición del proteasoma 26S previene esta proteólisis dirigida, afectando a múltiples cascadas de señalización dentro de la célula, lo que finalmente resulta en la muerte de las células cancerosas (EMA 2004). El IETSI-EsSalud ha aprobado previamente el uso de bortezomib subcutáneo en pacientes adultos con diagnóstico reciente de MM que debutan clínicamente con daño renal y sin tratamiento sistémico previo, y, en pacientes con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos (IETSI 2018).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con bortezomib más dexametasona comparada con bortezomib más dexametasona para pacientes con MM en recaída o refractariedad que ha tenido al menos una línea de tratamiento previo para la recaída o refractariedad.

Para identificar documentos de interés, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en hematología y oncología. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* y en el sitio web PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination* de la *University of York*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se emplearon términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las Tablas 1 a 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

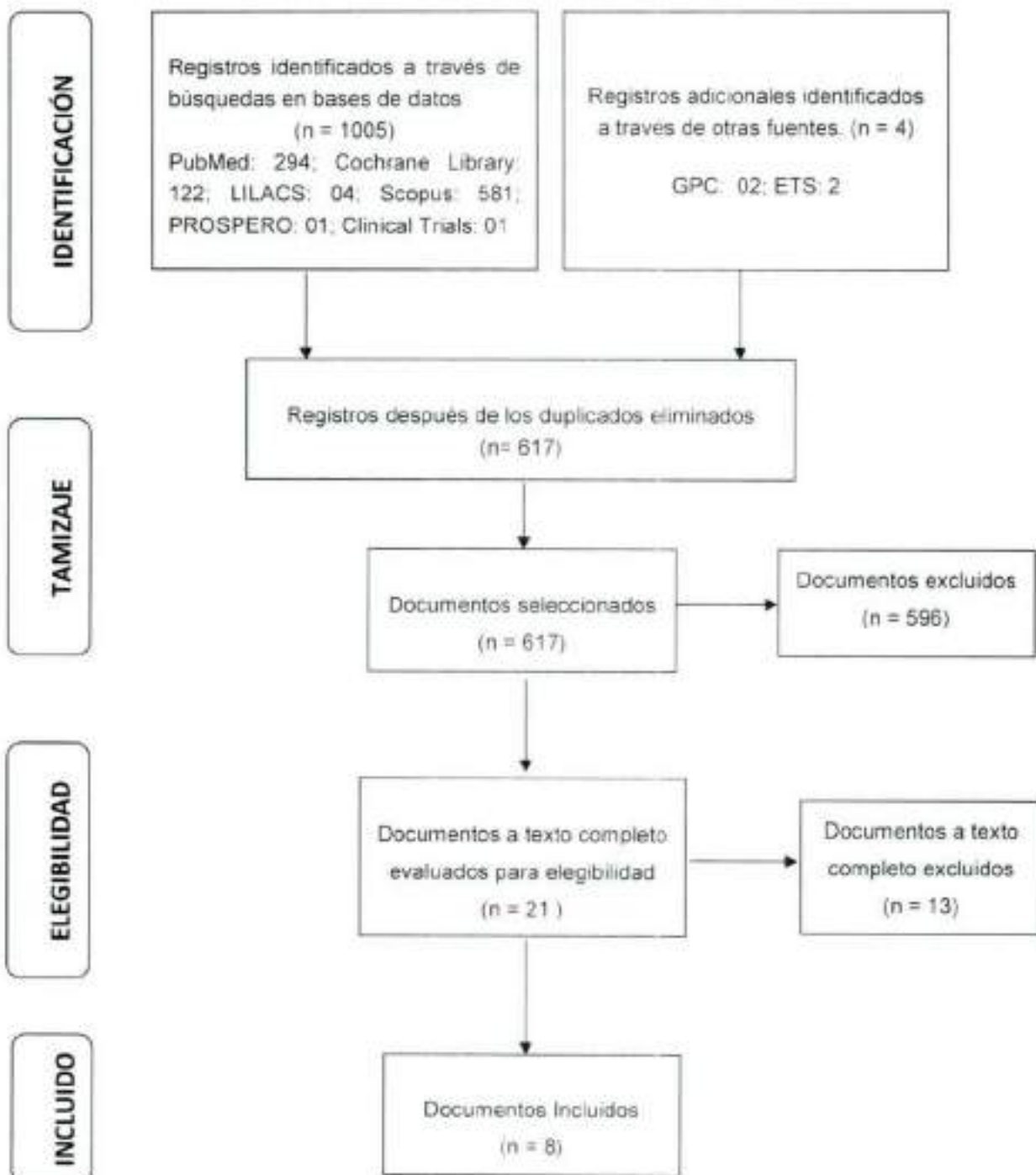
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos deben responder directa o indirecta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con o sin metaanálisis y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos pudo observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías *de novo* más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos. Los protocolos disponibles en el sitio web PROSPERO fueron usados para buscar posibles revisiones sistemáticas sobre el tema que pudieran no haber sido identificadas en la búsqueda bibliográfica previamente descrita.

IV. RESULTADOS

Diagrama 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se presentan los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Mayo Clinic, 2017 - "Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy" (Mayo Clinic 2017).
- NCCN. "NCCN Guidelines® Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018" (NCCN 2018).
- ESMO – "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (ESMO 2017).
- International Myeloma Working Group. 2016 – "Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group" (International Myeloma Working Group 2016).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE – "Daratumumab with bortezomib for previously treated multiple myeloma" (NICE 2018a)
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – "Daratumumab (multiple myeloma)" (IQWiG 2017).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se incluyó la siguiente ETS debido a que evalúa el uso de daratumumab como monoterapia para el MM y no en combinación a bortezomib y dexametasona.

- Scottish Medicines Consortium (SMC) – "Daratumumab 20 mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®)" SMC No. (1146/16) (SMC 2016).
- Pan-Canadian Oncology drug review – "Daratumumab (Darzalex) for multiple mieloma" (pCODR 2016).



Revisiones sistemáticas (RS):

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se incluyó la siguiente información publicada sobre el estudio CASTOR:

- Palumbo et al., 2016 – "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma" (Palumbo et al. 2016).
- Spencer et al., 2018 – "Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR" (Spencer et al. 2018).

Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ClinicalTrials.gov 2018). Este reporte incluye la información comunicada a clinicaltrials.gov por parte de los autores del ensayo clínico CASTOR, documento comentado en la siguiente sección del documento, en cuanto a eventos adversos serios.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Mayo Clinic, 2017 - Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy (Mayo Clinic 2017)

El desarrollo de esta guía con consenso, contó con la participación de más de 25 médicos de la *Mayo Clinic*. Para el desarrollo de esta guía, los autores realizaron una búsqueda sobre desenlaces de interés en MM. Si la evidencia no estaba disponible, los autores establecieron un consenso para establecer recomendaciones. El nivel y grado de recomendación de la evidencia utilizado en el desarrollo de esta guía es el siguiente:

Tabla 3. Nivel de evidencia en la GPC de Mayo Clinic

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
I	Evidencia obtenida de un metaanálisis de múltiples, bien diseñados, estudios controlados. Ensayos aleatorios con bajos falso positivo y bajos falsos negativos (alta potencia)
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado. Ensayos aleatorios con altos errores falsos positivos y/o falsos negativos (baja potencia)
III	Evidencia obtenida de estudios cuasi experimentales bien diseñados, tales como no aleatorizado, grupo único controlado, pre-post, cohorte, series de tiempo, o de casos y controles pareado
IV	Evidencia de estudios bien diseñados, no experimentales, como comparativos y estudios descriptivos correlacionales y estudios de casos
V	Evidencia como casos clínicos y ejemplos clínicos.

Tabla 4. Grado de recomendación en la GPC de Mayo Clinic

A	Evidencia tipo I o hallazgos consistentes de múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	Evidencia tipo II, III o IV, con hallazgos consistentes en general
C	Evidencia tipo II, III o IV, pero hallazgos inconsistentes
D	Evidencia empírica mínima o no sistemática

La guía recomienda que, en caso de presentarse recaída primaria en pacientes que están recibiendo terapia de mantenimiento o fuera de terapia de mantenimiento, se pueden usar esquemas de terapia triple, incluyendo los regímenes basados en daratumumab (Nivel de evidencia II, grado B). Para pacientes cuyas comorbilidades dificulten el empleo de la terapia triple, se puede indicar la terapia doble con bortezomib y dexametasona. Asimismo, para pacientes con recaída secundaria o posterior, resistentes a la terapia con lenalidomida, se recomienda el esquema de terapia triple con daratumumab, bortezomib y dexametasona (Nivel de evidencia II, grado B o C). Además, menciona que el esquema de terapia triple de interés no sería útil en pacientes con enfermedad resistente a bortezomib. Para brindar esta recomendación, la guía emplea como evidencia al estudio CASTOR (estudio comentado en la siguiente sección del presente dictamen).



De este modo, la GPC recomienda el empleo de la terapia triple con daratumumab más bortezomib más dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento, siempre que el paciente pueda tolerar el tratamiento, caso contrario, se podría usar la terapia doble con bortezomib más dexametasona. Además, se menciona que la terapia triple de interés no beneficiaría a los pacientes con enfermedad resistente a bortezomib. Al respecto, se debe tener en cuenta que estas recomendaciones se basaron en el estudio CASTOR, que como se detalla más adelante en la sección de ensayos clínicos, solo demuestra efectos sobre desenlaces subrogados como la SLP y no sobre desenlaces finales clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como sobrevida global y calidad de vida. Además, su uso, en comparación a la terapia doble, se asoció con mayores tasas de eventos adversos hematológicos y eventos adversos severos de grado 3 o 4, y una alta tasa de reacción del sitio de inyección.



NCCN, 2018 - NCCN Guidelines® Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018 (NCCN 2018)




En esta GPC, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) realiza una actualización para el año 2018, de las guías de la NCCN para MM, incluyendo actualizaciones sobre la terapia en MM recientemente diagnosticados o para los MM en relapso/refractarios. Debido al número diverso de agentes y grupos farmacológicos disponibles para la MM, la NCCN establece una clasificación con las siguientes categorías: "preferida", "otra alternativa recomendada" y "útil bajo ciertas circunstancias".


Tabla 5. Categorías de evidencia y consenso para la NCCN

Categoría 1	Evidencia de alto nivel. Existe un consenso uniforme a nivel de la NCCN sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 2A	Evidencia de bajo nivel. Existe un consenso uniforme a nivel de la NCCN sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 2B	Evidencia de bajo nivel. Existe un consenso a nivel de la NCCN sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 3	Evidencia de bajo nivel. Existe un desacuerdo a nivel de la NCCN sobre lo apropiado de la intervención

Dentro de las recomendaciones para pacientes con MM en recaída o refractario, que han recibido tratamiento previo, la guía menciona, como una de las alternativas terapéuticas preferentes, al esquema combinado de daratumumab con bortezomib y dexametasona, catalogando esta recomendación como categoría 1 (alto nivel de evidencia), siendo otra



posibilidad repetir una terapia de inducción primaria en caso la recaída se presentase luego de los seis meses. Además, la GPC menciona que la terapia triple sería preferente a la doble. Para hacer esta recomendación, mencionan al estudio CASTOR, estudio descrito a profundidad dentro de esta sección del documento. Las terapias dobles serían una alternativa terapéutica para esta misma población en caso de pacientes ancianos o frágiles (Categoría 1). La GPC incluye a los esquemas de bortezomib con dexametasona y lenalidomida con dexametasona como alternativas para pacientes con MM previamente tratados. De esta forma, para la población de interés de la pregunta PICO, la NCCN recomienda la terapia triple con daratumumab, bortezomib y dexametasona como una terapia preferente.



Como conclusión, en relación a la pregunta PICO de interés, la GPC recomienda el empleo de la terapia triple daratumumab con bortezomib y dexametasona sobre la terapia doble bortezomib y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. La GPC no establece recomendaciones en caso de resistencia a bortezomib, sin embargo, dado que estas se basaron en el estudio CASTOR, que excluyó los pacientes con resistencia a bortezomib, la no recomendación de la terapia triple en este subgrupo de pacientes se hace implícita. Además, la guía menciona que los pacientes ancianos o frágiles podrían beneficiarse de la terapia doble bortezomib y dexametasona, siendo necesario evaluar la condición individual del paciente y la idoneidad de pasar a un esquema de terapia triple. Sobre la evidencia que sustenta esta recomendación, se puede concluir que se basó en un único estudio de corta duración, el estudio CASTOR, que evaluó los efectos de la terapia triple daratumumab, bortezomib y dexametasona versus la terapia doble bortezomib y dexametasona en pacientes MM recidivante o refractaria. Como se detalla en la sección de ensayos clínicos, la evidencia proveniente de este estudio no permite interpretar los hallazgos reportados en la SLP como un beneficio clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, especialmente ante el hecho que la SLP no ha probado ser un desenlace predictor válido de la supervivencia global y de la calidad de vida en los pacientes con MM.



ESMO – “Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (ESMO 2017)

La GPC de ESMO incluyó la selección de literatura relevante por parte de autores expertos para emitir recomendaciones sobre la terapia en pacientes con MM. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación empleados fueron adaptados del *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System (IDSA 1979)*. Esta GPC pasó por revisión por pares anónima.



Como recomendaciones, la guía ESMO no recomienda el tratamiento inmediato en pacientes con mieloma indolentes. Otra recomendación que emite ESMO, para pacientes <70 años en buen estado clínico, es la inducción seguida del tratamiento estándar es la terapia de dosis altas con trasplante autólogo de células hematopoyéticas. ESMO señala que la terapia en pacientes con recaída o refractariedad debe tener en cuenta parámetros como la edad, desempeño, comorbilidades, el tipo, la eficacia y tolerancia a tratamientos previos, el número de líneas previas de tratamiento, las opciones terapéuticas que quedan disponibles, el intervalo de tiempo desde la última terapia y el tipo de recaída. ESMO recomienda que para el MM recidivante/refractario, los regímenes más comúnmente usados deben incluir inhibidores de proteasoma (como bortezomib) o lenalidomida. Respecto a las terapias triples (incluyendo a la de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona), menciona que estas incrementarían la SLP. Entre las posibilidades terapéuticas, la GPC menciona que los esquemas de daratumumab con bortezomib o lenalidomida, y dexametasona, son alternativas que en un futuro podrían considerarse como estándar de cuidado para pacientes con recaída debido a su eficacia reportada en ensayos clínicos, considerándolas como opción para pacientes con una segunda o posterior recaída. Finalmente, para casos avanzados de la enfermedad, la GPC señala que pomalidomida más dosis bajas de dexametasona y daratumumab están aprobados para esta indicación.



De esta forma, ESMO recomienda el empleo de terapias dobles en caso un paciente con MM presente recaída o refractariedad. Sobre las terapias triples, la guía ESMO menciona que son alternativas para pacientes con una segunda o posterior recaída, pero no brinda una recomendación específica sobre su nicho terapéutico en cuantos a recaídas según líneas de tratamiento previas.



International Myeloma Working Group, 2016 – “Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group”

Este documento ha sido desarrollado por el International Myeloma Working Group y contiene secciones acerca del tratamiento de las enfermedades recidivantes, evaluación diagnóstica, determinantes en la terapia y abordaje general de pacientes con la enfermedad. El manuscrito proporciona un resumen de la evidencia de los ensayos clínicos acerca del tema, incluyendo aquellos que evalúan dosis convencionales para la terapia, así como el trasplante autólogo y alogénico de células madre. El documento incluye recomendaciones para el manejo de primera y segunda recaída, recidiva y enfermedad refractaria y de trasplante tanto autólogo como alogénico. Adicionalmente, la GPC



proporciona perspectivas con respecto a nuevos agentes y direcciones prometedoras en el manejo de MM recidivante.

La guía recomienda para paciente con una primera recaída, ofertar participación en ensayos clínicos si se dispone de un estudio apropiado. Cuando los pacientes experimentan una respuesta prolongada de alta calidad con una toxicidad mínima para la terapia inicial, se puede considerar repetir el tratamiento si han obtenido al menos seis o nueve meses sin intervalo de tratamiento. Como alternativa, se recomienda cambiar a una clase diferente de droga y reservar el esquema de tratamiento original para la segunda recaída. La GPC recomienda el trasplante hematopoyético para pacientes elegibles que no hayan tenido este trasplante como primera línea, o presentaran una larga duración de respuesta con un trasplante previo. La guía aconseja para los pacientes que experimentan una respuesta subóptima o una toxicidad significativa con la terapia inicial puedan recibir un régimen que incorpora al menos un agente al cual el paciente no ha sido expuesto previamente. Adicionalmente, la guía menciona que no hay una preferencia específica entre los regímenes que contienen lenalidomida, bortezomib o ambas drogas, siendo que la elección del régimen debe basarse en la respuesta y la tolerabilidad a la terapia previa inmediata, el estado clínico actual y las comorbilidades del paciente, y al acceso y disponibilidad de agentes.



Para una segunda recaída, se puede ofrecer participación en ensayos clínicos si se dispone de un estudio apropiado. La GPC recomienda que los pacientes en una segunda recaída o recaídas posteriores reciban un régimen de rescate incorporando al menos un agente al que no ha habido evidencia previa de resistencia o intolerabilidad. En caso de que el paciente presente características de enfermedad agresivas en el momento de la recaída sean considerados para regímenes de 3 o 4 medicamentos, mientras que aquellos con características de enfermedad indolente deben ser considerado para regímenes de 1 o 2 medicamentos. Finalmente, la GPC recomienda que los pacientes en segunda recaída o recaídas posteriores, reciban terapia continua hasta que el régimen terapéutico ya no sea tolerado o haya evidencia de progresión de la enfermedad. En esa situación, se debe determinar un régimen terapéutico alternativo.



De esta manera, la GPC del International Myeloma Working Group recomienda volver a tratar con la misma terapia al paciente con mieloma en recaída en caso esta se presentara seis o nueve meses posteriores a la terapia, siendo alternativa terapéutica el empleo de un producto farmacéutico de un grupo distinto idealmente y según disponibilidad para el medio sanitario del paciente. Por otro lado, a partir de una segunda o más recaídas, la guía recomienda esquemas de tres o cuatro productos farmacéuticos indicando que de

preferencia incluyan a los que el paciente no tuvo contacto previo. Para todo tipo de recaída, la GPC considera la posibilidad de invitar a los pacientes a participar en ensayos clínicos.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE - Daratumumab with bortezomib for previously treated multiple myeloma (NICE 2018a)

Es una ETS en desarrollo elaborada por NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) cuyo objetivo es evaluar la mejor evidencia sobre el uso de daratumumab en combinación con bortezomib para el MM previamente tratado. Cabe precisar que esta evaluación está actualmente sometida a consultas con las partes interesadas en el uso y aplicación de la tecnología. La evidencia en el uso combinado de daratumumab con bortezomib y dexametasona proviene del estudio CASTOR.

NICE no recomienda el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona, según su autorización para el mercado, para pacientes con MM previamente tratado. Entre las razones que expone la agencia se señala que, si bien los resultados del ensayo clínico CASTOR indican que mejora sustancialmente la vida de las personas comparado al uso de bortezomib con dexametasona, el tamaño de este efecto a largo plazo no es conocido debido a que el estudio realiza un análisis de data recolectada en un periodo breve. Otro punto mencionado por la agencia, es el hecho que en el escenario de costo efectividad más plausible, la terapia combinada de daratumumab con bortezomib y dexametasona, supera el umbral de costo-efectividad establecido para el sistema de salud del Reino Unido (el costo de emplear daratumumab con bortezomib más dexametasona comparada con bortezomib más dexametasona genera un incremento en el ICER de £30,000). De esta forma, NICE manifiesta que esta terapia combinada no sería recomendable para pacientes con MM previamente tratados.

La agencia NICE evaluó la eficacia de la terapia combinada de interés para un subgrupo de la población total del estudio (pacientes con solo una terapia previa para MM), esto es, 122/251(49 %) del grupo de intervención y 113/247 (46 %) del grupo control. Esta evaluación responde al interés de la compañía farmacéutica de colocar dentro del sistema sanitario inglés a la terapia combinada en estudio como segunda línea terapéutica. Al respecto, NICE mencionó que existen desbalances en lo que respecta a los tratamientos previos entre ambos brazos de estudio. En el subgrupo de pacientes incluidos en el análisis de NICE, el grupo de intervención con daratumumab presentó menos pacientes (12 %) con primera línea de terapia con lenalidomida comparado con el grupo control (29 %). Los



clínicos del *Cancer Drug Fund* señalan que este desbalance favorecería al grupo de intervención ya que estos tendrían mejor pronóstico. Por otro lado, NICE señala que no existe evidencia, a favor o en contra, respecto a que si la terapia previa con lenalidomida modifica el efecto a obtenerse con terapias posteriores. Otro punto es la diferencia basal en el número de pacientes con anomalías citogénicas (como la delección 17p) ya que estas podrían introducir sesgos, en este caso, a favor de la terapia en el grupo de intervención, grupo que presentaba menor cantidad de pacientes con esta condición. Por ello, la agencia señala que ciertos desbalances entre los grupos hacen que los resultados encontrados para el efecto de la terapia en estudio presentan cierta incertidumbre debido a la presencia de posibles modificadores de efecto.

Respecto a la SLP, para el subgrupo de pacientes con una línea de tratamiento previa para MM, la agencia menciona que se encontró un incremento estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) en el grupo de intervención comparado con el de control, luego de un tiempo de seguimiento de 27 meses, según información proporcionada por el fabricante. NICE consideró este hallazgo como un gran paso en el tratamiento de pacientes con MM. Sobre la sobrevida global, más del 50% de pacientes estaban vivos al momento del análisis interino, por lo que, los resultados se deben tomar como prematuros. Para los expertos clínicos de NICE, es esperable que un 5-10% de pacientes en una segunda línea de tratamiento para MM alcancen una sobrevida de 10 años. Por ello, NICE señala que, a pesar de que en los resultados preliminares sobre el uso de daratumumab con bortezomib y dexametasona son alentadores, no se puede asegurar con certeza la mejora de la sobrevida global con el empleo de la terapia combinada en estudio.

La ETS de NICE tiene aplicabilidad para la pregunta PICO del presente dictamen. NICE concluye que el esquema terapéutico de daratumumab con bortezomib y dexametasona, debido a consideraciones metodológicas de la evidencia evaluada, presenta incertidumbre respecto a los beneficios para la población de interés a largo plazo, en desenlaces de relevancia clínica para los pacientes. Además, no sería una intervención costo-efectiva, por lo que no recomienda su uso. Esto quiere decir que, incluso para la capacidad de pago del Reino Unido, el incierto beneficio que se puede atribuir a daratumumab no justifica el precio propuesto por el fabricante.

IQWiG - Daratumumab (multiple myeloma) (IQWiG 2017)

La ETS realizada por IQWiG en 2017, tuvo como objetivo de investigación evaluar el beneficio de daratumumab como monoterapia y en combinación con lenalidomida y dexametasona o en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes adultos



con MM. Para fines de este dictamen solo se consideró lo reportado en la evaluación del uso de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con MM que hubieran recibido una terapia previa.

Como evidencia, IQWiG menciona al estudio CASTOR, un ECA abierto de fase III que es descrito a mayor detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. También refiere que, de acuerdo al resumen de las características (denominado "spc" por sus siglas en inglés), bortezomib, una de las intervenciones indicadas para su uso en combinación con daratumumab, está aprobado para pacientes con MM que hayan recibido al menos una terapia previa y que ya hayan sido sometidos o no sean adecuados para un trasplante de células madre hematopoyéticas. Al respecto menciona que, en el estudio CASTOR, cerca del 61 % de los pacientes incluidos habían recibido un trasplante autólogo de células madre y, por lo tanto, eran candidatos para el tratamiento con bortezomib. Sin embargo, para el 39 % restante de los pacientes incluidos, no se precisa en los documentos del estudio cuántos de estos pacientes serían o no adecuados para recibir un trasplante de células madre. Debido a esta consideración, IQWiG no emplea el estudio CASTOR para evaluar la utilidad de daratumumab dentro de un esquema combinado.

De esta forma, la agencia IQWiG identifica una limitación importante en el estudio CASTOR que le impide considerarlo como evidencia para la evaluación de la eficacia y seguridad de daratumumab más bortezomib más dexametasona. Por lo tanto, IQWiG no establece recomendaciones sobre el uso de daratumumab en terapia combinada para la población de interés del presente dictamen.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma (Palumbo et al. 2016). ClinicalTrials.gov ID: NCT02136134

Palumbo et al., realizaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con control activo, de fase III. El estudio fue patrocinado por la empresa farmacéutica *Janssen Research and Development*, empresa fabricante de daratumumab. Este estudio, denominado CASTOR, compara daratumumab añadido a bortezomib y dexametasona versus bortezomib y dexametasona en pacientes con MM recidivante o refractaria.




En cuanto a los participantes del estudio, fueron aquellos con MM recidivante o refractaria que habían recibido al menos una línea previa de terapia, habían logrado al menos una respuesta parcial a una o más de sus terapias anteriores y había documentado enfermedad progresiva según los criterios del *International Myeloma Working Group (IMWG)* durante o después del cumplimiento de su última terapia. Al momento del tamizaje de enfermedad, todos los pacientes debían presentar enfermedad medible a nivel sérico, urinario, o ambos, o en el ensayo de cadenas ligeras libres en suero. Como criterios de exclusión, se consideró un recuento de neutrófilos de 1000 o menos por milímetro cúbico, un nivel de hemoglobina de 7.5 g o menos por decilitro, un conteo plaquetario de menos de 75.000 por milímetro cúbico, una depuración de creatinina de 20 ml o menos por minuto por 1.73 m² de superficie corporal, un nivel de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa de 2.5 o más veces el límite superior del rango normal, y un nivel de bilirrubina de 1.5 o más veces el límite superior del rango normal. Otro criterio de exclusión fue tener enfermedad refractaria a bortezomib o si tuvo efectos secundarios inaceptables de bortezomib, o si tenían enfermedad refractaria a otro inhibidor de proteasoma, o si tenían grado 2 o neuropatía periférica superior o dolor neuropático.




Sobre las terapias en estudio, los pacientes fueron asignados en una razón de 1:1 a recibir daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona (grupo de intervención) o recibir bortezomib con dexametasona (grupo control). La aleatorización tuvo en cuenta el estado de la enfermedad acorde al *International Staging System (ISS)*, líneas previas de terapia, y tratamiento previo con bortezomib. Sobre la administración de los productos farmacéuticos, en cuanto a daratumumab, este se administró por vía intravenosa una vez por semana a una dosis de 16 mg/kg de la siguiente manera: ciclos 1-3: en los días 1, 8 y 15; ciclos 4 a 8: una vez cada 3 semanas en el día 1; y ciclo 9 en adelante: una vez cada 4 semanas hasta que el paciente retiró el consentimiento, la enfermedad progresó o se discontinuará por efectos tóxicos desarrollados inaceptables. Además de ello, los pacientes recibieron hasta 8 ciclos (21 días por ciclo) de bortezomib y dexametasona. Bortezomib se administró por vía subcutánea en una dosis de 1.3 mg/m²: Ciclos 1-8: en los días 1, 4, 8 y 11. Dexametasona se administró por vía oral o intravenosa a una dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo. Dexametasona podría reducirse a 20 mg/semana para pacientes de 75 años o más, con un IMC <18.5 o que hubieran presentado efectos colaterales inaceptables en terapia previa con glucocorticoides.




El desenlace primario del ensayo fue la SLP, definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte, lo que haya ocurrido primero. Para evaluar la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad, los investigadores emplearon un algoritmo de computadora que combinó todos los resultados



de laboratorio e imágenes pertinentes evaluados por los investigadores, para cada paciente, dando el resultado de acuerdo con los criterios del IMWG. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron el tiempo para progresión de la enfermedad, la tasa de respuesta global, la proporción de pacientes que logró respuesta parcial muy buena o mejor (según criterios IMWG), la duración de la respuesta al tratamiento, el tiempo para la respuesta, y la supervivencia global. El tiempo para el tratamiento subsecuente con terapia antimieloma fue un desenlace exploratorio de eficacia. En cuanto a la seguridad del tratamiento, se consideró el reporte de eventos adversos (clasificados según los criterios del *National Cancer Institute Common Terminology*), electrocardiografía, signos vitales y exámenes clínicos de laboratorio.



En cuanto al análisis, el estudio empleó diseño secuencial por grupos. El desenlace primario fue evaluado en un análisis interino pre especificado. Los cálculos estimados por los autores del estudio señalan que un tamaño muestral de aproximadamente 480 pacientes resultaría en un total de 295 eventos de progresión de la enfermedad o muerte, que daría una potencia del 85 % para detectar un riesgo de progresión de la enfermedad o muerte inferior en 30 % (HR: 0.70) con daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona comparado con bortezomib y dexametasona, usando una prueba de log-rank a un alfa de 0.05 para dos colas. El análisis interino se realizó después de aproximadamente observarse 177 eventos (es decir, 60 % de los eventos previstos para el análisis final). El límite de finalización de O'Brien – Fleming al momento del análisis interino para el desenlace primario se calculó con el uso de la función alfa de Lan–DeMets sobre la base del número de eventos observados al momento de la evaluación (nivel de alfa de 0.0102).



En caso de que el desenlace primario se encontrara significativo en el análisis interino, se evaluaron los desenlaces secundarios con un alfa de 0.05 de dos colas. La eficacia se evaluó considerando la intención por tratamiento, con lo que se incluyó a todos los participantes randomizados. Para la evaluación de la seguridad, se incluyó a todos los participantes que recibieran al menos una dosis. Los desenlaces de SLP (que incluye estado de la enfermedad y muerte) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad, compararon el grupo daratumumab y el grupo de control con el uso de una prueba estratificada de log-rank. Se calculó el HR y los correspondientes intervalos de confianza del 95 %, se estimaron con el uso de un modelo de regresión Cox estratificado con el tratamiento usado como única variable explicativa. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar las distribuciones. Se empleó la prueba de chi-cuadrado de Cochran–Mantel–Haenszel estratificada para probar las diferencias entre los grupos en la tasa de respuesta global, la tasa de muy buena respuesta parcial o mejor (respuesta parcial muy buena, respuesta completa, o respuesta rigurosa completa, según criterios IMWG), y la tasa de

respuesta completa o mejor (es decir, respuesta completa o rigurosa completa según criterios IMWG).


Resultados

Sobre los participantes del estudio, del 4 de septiembre de 2014 al 24 de septiembre de 2015, se reclutaron en 115 centros (16 países de Europa, América del Norte, del Sur América y la región de Asia-Pacífico), un total de 498 pacientes. De este total, 251 fueron asignados al azar al grupo daratumumab y 247 al grupo de control. La edad media de los pacientes fue de 64 años (rango: 30 a 88). El tiempo medio desde el diagnóstico inicial de mieloma múltiple fue de 3.8 años. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (rango: 1 a 10) líneas previas de terapia; 23.9 % de los pacientes habían recibido al menos tres líneas de terapia. En los dos grupos de tratamiento, el 61.2 % de los pacientes había recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas, el 65.5 % había recibido tratamiento previo con bortezomib, el 75.7 % recibieron inmunomoduladores, el 48.4 % había recibido inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores, el 32.3 % tenía enfermedad que fue refractario a su última línea de terapia, y el 32.9 % tenía enfermedad refractaria a inmunomoduladores.

Al 11 de enero de 2016, fecha usada de punto de corte para el análisis de la data, entre los pacientes que habían recibido al menos una dosis de tratamiento probada en el estudio (población evaluada para el análisis de seguridad: 243 pacientes en el grupo daratumumab y 237 en el grupo control), 74 pacientes (30.5 %) en el grupo de daratumumab y 104 (43.9%) en el grupo de control había suspendido el tratamiento principalmente por progreso de la enfermedad (19.3 % y 25.3 %, respectivamente) y eventos adversos (7.8 % y 9.7 %, respectivamente). Un total de 79.8 % de los pacientes en el grupo daratumumab y 57.4 % en el grupo de control había recibido el máximo de ocho ciclos de tratamiento con bortezomib. La proporción de dosis administradas en relación con las dosis planificadas para bortezomib y dexametasona fue similar en los dos grupos de tratamiento (86.5 % y 93.5 % para bortezomib en el grupo daratumumab y el grupo control, respectivamente, y el 98.2 % y 100 % para la dexametasona en los dos grupos, respectivamente). Para daratumumab, este último valor fue del 99.2 %.

Eficacia

En cuanto a la eficacia, los resultados del análisis interino fueron evaluados en un periodo de seguimiento con una mediana de 7.4 meses y con un total de 189 eventos (64 % del total de 295 esperados para el análisis final). La terapia de daratumumab combinada con bortezomib y dexametasona presentó 67 eventos de progresión de la enfermedad o muerte




comparada con 122 en el grupo control. A los 12 meses de tratamiento, la tasa de SLP fue de 60.7 % (IC 95 %: 51.2 - 69.0) versus 26.9 % (IC 95 %: 17.1 - 37.5). La tasa de respuesta promedio fue de 82.9 % en el grupo de daratumumab y de 63.2 % en el grupo control ($p < 0.001$). La mediana de SLP y la SG no fueron estimables debido al prematuro periodo de seguimiento para realizar estos análisis. El HR para la progresión de la enfermedad o muerte en el grupo de intervención comparada al de control fue de 0.39 (IC 95 %: 0.28 - 0.53, $p < 0.001$, que cruza el límite crítico pre especificado). El porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad luego de 12 meses fue de 65.4 (IC 95 %: 56.1 a 74.8) en el grupo de intervención comparada con 28.8 % (IC 95 %: 17.8 - 39.8) en el grupo control. El HR para la progresión de la enfermedad fue de 0.3 (IC 95 % 0.21 - 0.43, $p < 0.001$).

Seguridad




Sobre seguridad, la mayor parte de participantes tuvo por lo menos un evento adverso, siendo 98.8 % en el grupo de intervención y 95.4 % en el grupo control. Se presentaron eventos adversos severos en mayor frecuencia en el grupo de daratumumab (76 %) comparado con 62.4 % en el grupo control, incluyendo trombocitopenia en 110 (45.3 %) y 78 (32.9 %), anemia en 35 (14.4 %) y 38 (16 %), neutropenia en 31 (12.8 %) y 10 (4.2 %) respectivamente. Los eventos adversos de tipo hematológico fueron más frecuentes en el grupo de daratumumab comparado con el control, siendo trombocitopenia en 143 (58.8 %) y 104 (43.9%), neutropenia en 43 (17.7 %) y 22 (9.3 %), y linfopenia en 32 (13.2 %) y 9 (3.8%) respectivamente. El discontinuar la terapia por eventos adversos se presentó en 7.4% y 9.3 % de los participantes, respectivamente. Eventos adversos que condujeron a muerte fueron reportados en 13 (5.3 %) del grupo daratumumab y 14 (5.9 %) en el grupo control. Las reacciones adversas relacionadas a la infusión de daratumumab se presentó en 110 (45.3 %) participantes, ocurriendo el 98.2 % de estas ocurrió durante la primera infusión y siendo el 8.6 % de grado 3. En cuanto a las muertes, se presentaron 29 (11.6 %) en el grupo de intervención y 36 (14.6 %) en el grupo control ($p = 0.32$, según los cálculos realizados por el equipo técnico del IETSI). De estos, la causa de muerte primaria por un evento adverso fue de 15/29 (51.7 %) en el grupo de intervención y 12/36 (33.3 %) en el grupo control, y por progresión de la enfermedad en 9/29 (31 %) y 21/36 (58.3 %) respectivamente, según lo reportado por los autores de la publicación. En la publicación no se reportaron datos sobre eventos adversos serios, sin embargo en el sitio web clinicaltrials.gov se reportó la siguiente información (actualizada al 10 de enero del 2019): en el grupo de daratumumab más bortezomib más dexametasona se reportaron 102/251 eventos adversos serios comparados con 80/247 del grupo de bortezomib más dexametasona (RR = 1.25, IC 95 %: 0.99-1.58, $p = 0.06$ según cálculos del equipo técnico de IETSI), siendo de tipo hematológico en 18/251 en el grupo de intervención y 2/247 en el grupo control.




Spencer et al., 2018 - Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR (Spencer et al. 2018)

Spencer et al., realizaron un análisis post-hoc basado en el historial de tratamiento y seguimiento a pacientes del estudio CASTOR, estudio previamente descrito. Se debe mencionar que, en caso los participantes presentaban progresión de la enfermedad con bortezomib más dexametasona, estos podían recibir daratumumab. Esta consideración es importante de mencionar, pues, no se puede comparar la eficacia y seguridad de la intervención y comparación según las condiciones originales de aleatorización, lo que afecta la interpretación de la evidencia respecto a los desenlaces de alta relevancia clínica como supervivencia global y calidad de vida.

Resultados



A una mediana de seguimiento de 19.4 meses, todos los pacientes en ambos grupos habían suspendido o completado el tratamiento con bortezomib y dexametasona por protocolo; en el grupo asignado a daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona, el 41 % de los pacientes permanecieron en tratamiento con daratumumab en monoterapia. Del total de participantes en el grupo control (n=247), 61 pasaron a recibir daratumumab debido a progreso de la enfermedad.



Los pacientes tratados con daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona tuvieron una mediana de SLP de 16.7 meses comparada con 7.1 meses (HR= 0.31, IC 95%: 0.24-0.39, $p<0.0001$), y una tasa de respuesta promedio de 83.8 % comparado con 63.2 %, respectivamente ($p<0.0001$). Sobre calidad de vida, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a valores basales y entre los grupos con las pruebas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L. No se reportaron datos de SG.

Los eventos adversos hematológicos originados por el tratamiento más frecuentes (≥ 15 %) fueron la trombocitopenia (daratumumab: 145 [59.7 %]; control: 105 [44.3 %]) y la anemia (daratumumab: 69 [28.4 %]; control: 37 [15.2 %]). De los no hematológicos, la neuropatía sensorial periférica (daratumumab: 121 [49.8 %]; control: 90 [38.0 %]), diarrea (daratumumab: 85 [35.0 %]; control: 53 [22.4 %]), infección del tracto respiratorio alto (Daratumumab: 76 [31.3%]; control: 43 [18.1%]) y tos (Daratumumab: 68 [28.0 %]; control: 30 [12.7 %]), fueron los más frecuentes. Los eventos adversos severos (grado 3 y 4) se presentaron como casos de trombocitopenia (daratumumab: 111 [45.7 %]; control: 78 [32.9%]), anemia (daratumumab: 37 [15.2 %]; control: 38 [16.0 %]) y neutropenia (daratumumab: 33 [13.6 %]; control: 11 [4.6 %]). La discontinuación debido a eventos

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES CON MELOMA
MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO A AL MENOS UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO

adversos emergentes del tratamiento se dio en 9.5 % y 9.3 % de los pacientes del grupo de intervención y control, respectivamente. No se reportó información de eventos adversos serios.




V. DISCUSIÓN


Se realizó una revisión sobre la evidencia disponible hasta la actualidad (enero 2019) sobre el uso de eficacia y seguridad de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona, en comparación con bortezomib y dexametasona, en pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída o refractariedad que han tenido al menos una línea de tratamiento previo. Como resultado de la búsqueda, se encontró seis documentos o publicaciones: cuatro GPC elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *Mayo Clinic*, *ESMO* y *International Myeloma Working Group*, dos ETS realizadas por *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, un ECA denominado *CASTOR* y un análisis post-hoc de este ECA desarrollado por *Spencer et al.* El ensayo *CASTOR* es el único ECA encontrado como evidencia directa para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen.

Sobre las GPC, la guía de la *Mayo Clinic* recomienda que, en caso presentarse recaída primaria en pacientes recibiendo terapia de mantenimiento o fuera de terapia de mantenimiento, se puedan usar esquemas de terapia triple, incluyendo los regímenes basados en daratumumab (como el de daratumumab con bortezomib más dexametasona). En caso de que el paciente presentará comorbilidades que podrían desfavorecer el empleo de terapias triples, estos podrían emplear esquemas de terapia doble. Además, en pacientes con recaída secundaria o posterior, resistentes a la terapia con lenalidomida, se podría iniciar la terapia triple con daratumumab más bortezomib más dexametasona. También se menciona que la terapia triple de interés no sería útil en pacientes con enfermedad resistente a bortezomib. Por su parte, la guía de la *NCCN* recomienda el esquema combinado de daratumumab con bortezomib y dexametasona como una alternativa terapéutica preferida en pacientes con MM que han recibido tratamiento previo, siendo otra posibilidad repetir la terapia de inducción si la recaída se presentó luego de seis meses. Para hacer estas recomendaciones, ambas guías utilizan al estudio *CASTOR* dentro del cuerpo de evidencia evaluada. Al respecto es importante mencionar, como se detalla más adelante, que el estudio *CASTOR* reportó resultados a favor del esquema de terapia triple de interés basado en efectos sobre desenlaces subrogados como la SLP, los cuales a la fecha no han demostrado traducirse en un beneficio clínico relevante, como prolongar la sobrevida global o mejorar la calidad de vida.

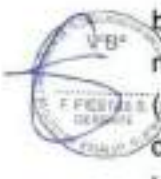
La guía del *International Myeloma Working Group* recomienda para pacientes en una segunda o posterior recaída, indicar esquemas terapéuticos de tres o cuatro productos farmacéuticos. La GPC indica que, de preferencia, los pacientes no deben haber tenido tratamiento previo con estos productos, aunque no menciona recomendaciones específicas




sobre tratamientos en particular. Otra posibilidad que menciona la guía es invitar a los pacientes a participar en estudios clínicos con nuevas alternativas terapéuticas. La GPC de ESMO menciona que, en caso de recaídas, se dispone de esquemas dobles basados en bortezomib y lenalidomida. Los esquemas triples, incluidos los basados en daratumumab tienen un promisorio espacio en la terapia de pacientes con MM en recaída según ESMO. Por ello, la GPC los considera como alternativas en pacientes con una segunda o posterior recaída. Sin embargo, esta GPC no establece recomendaciones específicas en cuanto al empleo de terapias dobles o triples de manera específica ni establece recomendaciones según fracaso terapéutico a líneas de tratamiento previas.




La ETS realizada por NICE, evalúa el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona a través del análisis del estudio CASTOR. NICE concluye en no recomendar el uso de esta terapia combinada. Entre las razones de esta decisión, la agencia señala el hecho de ser un análisis interino, lo que hace que, a largo plazo, no se pueda tener conocimiento de los beneficios reales que tendrían la intervención en esta población. Los expertos clínicos de NICE señalan que es esperable que un 5 -10 % de pacientes en una segunda línea de tratamiento para MM alcancen una supervivencia de 10 años. Además, menciona que en sus estudios de costo-efectividad, el esquema terapéutico con daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona supera el umbral de costo-efectividad admisible para recomendar esta tecnología dentro de su sistema sanitario. NICE, adicionalmente, menciona que existen diferencias entre los participantes de ambos brazos de estudios que podría estar introduciendo sesgos, incluyendo diferencias en el número de pacientes tratados previamente con lenalidomida y anomalías citogenéticas (deleción 17p). De este modo, NICE concluye que daratumumab con bortezomib y dexametasona no es una intervención costo-efectiva por lo que no recomienda su uso para la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Esto quiere decir que, incluso para la capacidad de pago de un país desarrollado como el Reino Unido, el beneficio que se puede atribuir a daratumumab no justifica el precio propuesto por el fabricante.




Por su lado, la agencia IQWiG, dentro de su evaluación del producto farmacéutico daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona, desestimó como evidencia lo reportado por el estudio CASTOR. La agencia señala que, del total de participantes del estudio CASTOR, un tercio de estos no disponía de información sobre uso previo de trasplante autólogo de células madres o de ser candidatos no adecuados para esta terapia al momento de la toma de datos basales. Debido a que el uso de bortezomib requiere contemplar esta consideración, la agencia excluyó este estudio como evidencia para evaluar la terapia de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona para pacientes que fallaran a líneas previas de tratamiento. De este modo, IQWiG no establece recomendaciones sobre el uso de daratumumab en combinación con bortezomib y



dexametasona para pacientes con MM, al no disponer evidencia de calidad para este análisis.



La publicación de Palumbo et al., del estudio CASTOR, corresponde a un reporte de análisis interino de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con control activo, de fase III, que compara daratumumab añadido a bortezomib y dexametasona versus bortezomib y dexametasona en pacientes con MM recidivante o refractaria. En una mediana de tiempo de seguimiento de 7.4 meses, y con un análisis realizado al presentarse 64 % de los eventos esperados (189 de 295), en cuanto a la eficacia, el grupo tratado con daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona presentó 67/251 eventos de progresión de la enfermedad en comparación con 122/247 en el grupo control (HR= 0.39, IC 95 %: 0.28 a 0.53, $p < 0.001$). A los 12 meses de tratamiento, la tasa de SLP fue de 60.7 % (IC 95 %: 51.2 a 69.0) versus 26.9 % (IC 95 %: 17.1 a 37.5). La mediana de SLP ni la SG fueron estimables por el corto seguimiento para el análisis.



En cuanto a los eventos adversos, los de tipo severo fueron más frecuentes en el grupo de daratumumab comparado con el control. Los eventos adversos hematológicos también fueron más frecuentes en el grupo de daratumumab respecto al control. Casi la mitad de participantes presentó eventos adversos asociados a la infusión del producto daratumumab. En la publicación no se reportaron datos sobre eventos adversos serios. Sin embargo, en el portal web clinicaltrials.gov se reporta que el grupo de daratumumab con bortezomib más dexametasona presentó una mayor tasa de eventos adversos serios comparado con el grupo control. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, hay que tener en cuenta que esto pudo deberse a una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias debido al bajo número de pacientes evaluados a la fecha del análisis interino. Sobre las muertes, se presentaron 29 (11.6 %) en el grupo de intervención y 36 (14.6 %) en el grupo control ($p=0.32$, valor calculado por el equipo técnico del IETSJ), lo que indica que no existen diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

El estudio CASTOR no evaluó la calidad de vida de los pacientes. Un análisis post-hoc realizado por Spencer et al., con una mediana de seguimiento de 19.4 meses, reafirma los resultados reportados por Palumbo et al. en cuanto a SLP y eventos adversos; sin embargo, los resultados sobre SG o eventos adversos serios no fueron reportados. De esta forma, los resultados del estudio CASTOR muestran que daratumumab con bortezomib y dexametasona, comparada con bortezomib y dexametasona, presenta un efecto favorable en desenlaces clínicos intermedios (SLP) pero no finales (SG o calidad de vida).

La aprobación de daratumumab con combinación con bortezomib y dexametasona realizada por la FDA y la EMA para autorizar la comercialización en EEUU y Europa,






respectivamente, se basa casi exclusivamente en el efecto encontrado en la SLP. Es importante mencionar que, a la fecha, no se disponen de estudios que comprueben que una SLP mayor en pacientes con MM pueda predecir una mayor SG o calidad de vida, desenlaces finales que se consideran de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. De hecho, tras una búsqueda adicional de literatura (ver estrategia de búsqueda en tabla 5 del Material Suplementario), se identificaron dos estudios (Félix et al. 2013, Cartier et al. 2015) que evaluaron la correlación entre SLP y SG en pacientes con MM, ninguno de los cuales cumplió con los criterios sugeridos por IQWiG para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG, que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95 % ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico. Por lo tanto, aunque los resultados del estudio CASTOR muestran un valor de p extremadamente bajo para la SLP, el beneficio clínico atribuido a daratumumab en términos de supervivencia global y calidad de vida aún es incierto. Además, es importante mencionar que el estudio CASTOR tuvo un seguimiento muy corto, por lo que los daños y beneficios de la intervención de interés a largo plazo todavía están pendientes de evaluación. Finalmente, se debe tener en cuenta que la terapia triple con daratumumab en comparación a la terapia doble estuvo asociado con mayores tasas de eventos adversos hematológicos y eventos adversos severos de grado 3 y 4, y además presentó una alta tasa de reacciones adversas relacionadas a la infusión.



Así, en base a la evidencia encontrada para la pregunta PICO de interés, existe una alta incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio del tratamiento con daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona comparado con bortezomib más dexametasona para pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. Esta alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con daratumumab, sumado al alto costo de la tecnología, hace que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable. De este modo, a la fecha no se dispone de suficientes argumentos técnicos para respaldar el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.



VI. CONCLUSIONES

- 
- En el presente documento, se evaluó la evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparada con bortezomib y dexametasona, para pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.
 - Las GPC de *Mayo Clinic* y NCCN recomiendan el uso de la terapia triple daratumumab, bortezomib y dexametasona sobre el uso de la terapia doble bortezomib y dexametasona, en pacientes con MM en recaída o refractaria. En caso de fragilidad o comorbilidades, recomiendan la terapia doble debido a posible intolerancia a la terapia triple. Ambas guías incluyen al estudio CASTOR dentro del cuerpo de evidencias. ESMO no establece una recomendación específica para el empleo de terapias triples en pacientes con MM en recaída o refractariedad. International Mieloma Working Group recomienda para pacientes en una segunda o posterior recaída esquemas de tres o cuatro productos farmacéuticos, sin establecer recomendaciones sobre esquemas en particular.
 - La ETS en desarrollo de NICE, concluye en no recomendar el uso de esta terapia combinada. La agencia señala que no se pueda aseverar los beneficios reales que tendría el uso de esta terapia en esta población a largo plazo. Es decir, existe incertidumbre sobre el beneficio del empleo de esta tecnología. Para NICE, la terapia triple daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparado con la terapia doble bortezomib y dexametasona, no representaría un uso costo-efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. IQWiG considera al ensayo CASTOR no útil para evaluar la terapia triple con daratumumab debido a consideraciones metodológicas que limitan la interpretación de sus resultados.
 - La evidencia disponible a la actualidad, proveniente únicamente del estudio CASTOR, donde indica que daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona tiene efectos en un desenlace subrogado o intermedio, como la SLP, pero no ha demostrado tener efectos sobre desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida en nuestra población de interés. Es importante mencionar que la SLP es un desenlace intermedio que, en base a la evidencia científica publicada, no ha demostrado
- 
- 

predecir una mejor SG en el MM, por lo que los cambios observados en este desenlace no suponen un beneficio directo en la SG. Otro punto a comentar es la corta duración del estudio CASTOR, lo que hace incierto determinar los beneficios a largo plazo de la terapia en estudio. A esto se suma que la terapia triple con daratumumab en comparación a la terapia doble estuvo asociado con mayores tasas de eventos adversos severos y serios, incluyendo de tipo hematológicos, y además presentó una alta tasa de reacciones adversas relacionadas a la infusión.

- En consecuencia, existe incertidumbre respecto al balance riesgo-beneficio asociado al uso de la terapia triple con daratumumab comparado con la terapia de bortezomib y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. Esta alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con daratumumab, sumado al alto costo que el empleo de la tecnología demandaría, hace que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona para el manejo de pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.



VII. RECOMENDACIONES

Utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (bortezomib, lenalidomida) y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen.

Los médicos especialistas en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, incluyendo información sobre el beneficio de la intervención en estudio, o de otras alternativas, a largo plazo y en términos de desenlaces finales, clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como supervivencia global y calidad de vida, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bird, JM, RG Owen, S d'Sa, JA Snowden, G Pratt, J Ashcroft, K Yong, G Cook, S Feyler, and F Davies. 2011. "Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011." *Br J Haematol* 154 (1):32-75.

Caers, J., I. Vande broek, H. De Raeve, L. Michaux, F. Trullemans, R. Schots, B. Van Camp, and K. Vanderkerken. 2008. "Multiple myeloma--an update on diagnosis and treatment." *Eur J Haematol* 81 (5):329-43. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01127.x



Cartier, Shannon, Bin Zhang, Virginia M Rosen, Victoria Zarotsky, J Blake Bartlett, Pralay Mukhopadhyay, Samuel Wagner, and Catherine Davis. 2015. "Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data." *Oncology research and treatment* 38 (3):88-94.

ClinicalTrials.gov. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136134>.

Cowan, Andrew J, Christine Allen, Aleksandra Barac, Huda Basaleem, Isabela Bensenor, Maria Paula Curado, Kyle Foreman, Rahul Gupta, James Harvey, and H Dean Hosgood. 2018. "Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *JAMA oncology*.



EMA. 2004. "Bortezomib." https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139437/anx_139437_en.pdf.

EMA. 2016.

ESMO. 2017. "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 28 (suppl_4):iv52-iv61.

FDA. 2015. "Darzalex."

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761036s004lbl.pdf.

Félix, Jorge, Filipa Aragão, João M Almeida, Frederico JM Calado, Diana Ferreira, António BS Parreira, Ricardo Rodrigues, and João FR Rijo. 2013. "Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma." *BMC cancer* 13 (1): 122.

Fitzmaurice, Christina, Christine Allen, Ryan M Barber, Lars Barregard, Zulfiqar A Bhutta, Hermann Brenner, Daniel J Dicker, Odgerel Chimed-Orchir, Rakhi Dandona, and Lalit Dandona. 2017. "Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study." *JAMA oncology* 3 (4):524-548.



Fonseca, R., P. L. Bergsagel, J. Drach, J. Shaughnessy, N. Gutierrez, A. K. Stewart, G. Morgan, B. Van Ness, M. Chesi, S. Minvielle, A. Neri, B. Barlogie, W. M. Kuehl, P. Liebisch, F. Davies, S. Chen-Kiang, B. G. Durie, R. Carrasco, O. Sezer, T. Reiman, L. Pilarski, and H. Avet-Loiseau. 2009. "International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review." *Leukemia* 23 (12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174.

GLOBOCAN. 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>.

Huang, Shang-Yi, Ming Yao, Jih-Luh Tang, Wen-Chung Lee, Woei Tsay, Ann-Li Cheng, Chiu-Hwa Wang, Yao-Chang Chen, Ming-Ching Shen, and Hwei-Fang Tien. 2007. "Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 110 (4):896-905.



IDSA. 1979. "The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination." *Can Med Assoc J* 121 (9):1193-254.

IETSI. 2018. http://www.essalud.gob.pe/ietesi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html.

International Myeloma Working Group. 2016. "Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group." *Leukemia* 30 (5):1005.



IQWiG. 2017. "Daratumumab (multiple myeloma)." <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-40-daratumumab-multiple-myeloma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7934.html>.

Kyle, R. A., T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak, and L. J. Melton, 3rd. 2004. "Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades." *Cancer* 101 (11):2667-74. doi: 10.1002/cncr.20652.

Kyle, Robert A, Morie A Gertz, Thomas E Witzig, John A Lust, Martha Q Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S Vincent Rajkumar, Janice R Offord, and Dirk R Larson. 2003. "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." *Mayo Clinic Proceedings*.

Kyle, Robert A, Terry M Therneau, S Vincent Rajkumar, Dirk R Larson, Matthew F Plevak, and L Joseph Melton III. 2004. "Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 101 (11):2667-2674.

Kyrgiou, Maria, Ilkka Kalliala, Georgios Markozannes, Marc J Gunter, Evangelos Paraskevaidis, Hani Gabra, Pierre Martin-Hirsch, and Konstantinos K Tsilidis. 2017. "Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature." *Bmj* 356:j477.



Lauby-Secretan, Béatrice, Chiara Scocciati, Dana Loomis, Yann Grosse, Franca Bianchini, and Kurt Straif. 2016. "Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group." *New England Journal of Medicine* 375 (8):794-798

Mayo Clinic. 2017. "Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy." *Mayo Clinic Proceedings*.

Nau, Konrad C, and William D Lewis. 2008. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *American family physician* 78 (7).

NCCN. 2018. "NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 16 (1):11-20.

NICE. 2018a. "Daratumumab with bortezomib for previously treated multiple myeloma." <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10174/documents/appraisal-consultation-document>.

NICE. 2018b. "Managing relapse of myeloma." accessed 20 noviembre. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma>.

Palumbo, Antonio, Asher Chanan-Khan, Katja Weisel, Ajay K Nooka, Tamas Masszi, Meral Beksac, Ivan Spicka, Vania Hungria, Markus Munder, and Maria V Mateos. 2016. "Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 375 (8):754-766.

pCODR. 2016. "Daratumumab (Darzalex) for multiple myeloma."

Phekoo, KJ, SA Schey, MA Richards, DH Bevan, S Bell, D Gillett, H Möller, and South Thames Haematology Specialist Committee Consultant Haematologists. 2004. "A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK." *British journal of haematology* 127 (3):299-304.


Raab, M. S., K. Podar, I. Breitkreutz, P. G. Richardson, and K. C. Anderson. 2009. "Multiple myeloma." *Lancet* 374 (9686):324-39. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60221-x.

Rajkumar, S Vincent, Jean-Luc Harousseau, Brian Durie, Kenneth C Anderson, Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Joan Blade, Paul Richardson, Robert Orłowski, and David Siegel. 2011. "Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1." *Blood*:blood-2010-10-299487.

Rajkumar, S Vincent, RA Kyle, and RF Connor. 2011. "Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma." *UpToDate. Waltham: UpToDate*.

Rajkumar, S Vincent, and Robert A Kyle. 2005. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*.


Rajkumar, S. V., M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M. V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, O. Landgren, B. Paiva, A. Dispenzieri, B. Weiss, X. LeLeu, S. Zweegman, S. Lonial, L. Rosinol, E. Zamagni, S. Jagannath, O. Sezer,



S. Y. Kristinsson, J. Caers, S. Z. Usmani, J. J. Lahuerta, H. E. Johnsen, M. Beksac, M. Cavo, H. Goldschmidt, E. Terpos, R. A. Kyle, K. C. Anderson, B. G. Durie, and J. F. Miguel. 2014. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *Lancet Oncol* 15 (12):e538-48. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.

Rajkumar, S. V., D. Larson, and R. A. Kyle. 2011. "Diagnosis of smoldering multiple myeloma." *N Engl J Med* 365 (5):474-5. doi: 10.1056/NEJMc1106428.


Rajkumar, S. V., G. Merlini, and J. F. San Miguel. 2012. "Haematological cancer: Redefining myeloma." *Nat Rev Clin Oncol* 9 (9):494-6. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.128.



Sant, Milena, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Otto Visser, Rafael Marcos-Gragera, Marc Maynadié, Arianna Simonetti, and Jean-Michel Lutz. 2010. "Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project." *Blood* 116 (19):3724-3734.

SMC. 2016. "Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). SMC No. (1146/16)." https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daratumumab_Darzalex_FINAL_Dec_2016_for_website.pdf.

Smith, A. D Howell, R Patmore, A Jack, and E Roman. 2011. "Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network." *British journal of cancer* 105 (11):1684.



Spencer, Andrew, Suzanne Lentzsch, Katja Weisel, Hervé Avet-Loiseau, Tomer M Mark, Ivan Spicka, Tamas Masszi, Birgitta Lauri, Mark-David Levin, and Alberto Bosi. 2018. "Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR." *Haematologica* 103 (12):2079-2087.

Waxman, Adam J, Pamela J Mink, Susan S Devesa, William F Anderson, Brendan M Weiss, Sigurdur Y Kristinsson, Katherine A McGlynn, and Ola Landgren. 2010. "Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study." *Blood*:blood-2010-07-298760.

Winearls, C. G. 1995. "Acute myeloma kidney." *Kidney Int* 48 (4):1347-61.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Estrategias de búsqueda bibliográfica para identificar evidencia que ayude a responder a la pregunta PICO del dictamen

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 08 de enero de 2018		
Estrategia	#1	Multiple Myeloma[MeSH] OR Multiple Myeloma[tiab] OR myelom*[tiab] OR Kahler Disease[tiab]	66621
	#2	"Daratumumab" [Supplementary Concept] OR daratumumab[tiab] OR Darzalex[tiab]	342
	#3	#1 AND #2	294

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 08 de enero de 2018		
Estrategia	#1	Daratumuma* OR Darzalex	122

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 08 de enero de 2018		
Estrategia	#1	(tw:(Daratumuma* OR Darzalex))	4

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Scopus

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 08 de enero de 2018		
Estrategia	#1	INDEXTERMS ((Multiple Myeloma OR myelom* OR "khaler disease") OR TITLE-ABS-KEY (myelom* OR "Khaler disease"))	97355
	#2	INDEXTERMS ("Daratumumab") OR TITLE-ABS-KEY (daratumumab OR darzalex)	701
	#3	#1 AND #2	581

Estrategia de búsqueda bibliográfica para identificar evidencia sobre la validez de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con MM.

Tabla 5. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 08 de enero de 2019	Resultado
Estrategia	#1 "Multiple Myeloma"[MeSH] OR "Multiple Myeloma"[tiab] OR myelom*[tiab]	74990
	#2 Search (progression OR survival OR "PFS" OR "OS" OR "objective response" OR "response rate" OR "ORR" OR "progression-free survival" OR "quality of life" OR "overall survival" OR surrogate OR intermediate OR "clinical trial" OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Endpoint Determination"[Mesh])	3129357
	#3 Search ("end point" OR "end points" OR endpoint* OR "end-point" OR "end-points")	134456
	#4 Search #2 AND #3	76636
	#5 Search (predict* OR validat* OR correlat* OR relationship* OR dependence OR regression OR coefficient)	4727125
	#6 Search #1 AND #4 AND #5	253