



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DARATUMUMAB MÁS
LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, EN COMPARACIÓN CON
LENALIDOMIDA MÁS DEXAMETASONA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MULTIPLE REFRACTARIOS
O EN RECAÍDA LUEGO DE AL MENOS UNA LÍNEA DE
QUIMIOTERAPIA**

**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

Setiembre, 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. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico 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 del uso de daratumumab más lenalidomida y dexametasona, en comparación con lenalidomida y dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractarios o en recaída luego de al menos una línea de tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
MM	Mieloma múltiple (MM)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	Expert Review Committee
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
RR	Riesgo relativo
SMC	Scottish Medicines Consortium
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DARATUMUMAB.....	10
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS	24
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	29
V. DISCUSIÓN.....	36
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES.....	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIGRÁFICAS	42
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	46

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, las cuales se acumulan en la médula ósea. Dicha acumulación lleva a una destrucción ósea masiva, manifestándose en dolor óseo, osteopenia, lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. En Perú, se estimó una incidencia anual de 995 casos de MM para el 2018, lo que representaría el 1.7% del total de pacientes con cáncer en el país, según el reporte GLOBOCAN 2018. Las causas del MM son aún desconocidas, se trata de una enfermedad tratable pero que aún no tiene cura. La mediana de sobrevida de los pacientes con MM se encuentra alrededor de 5 años, y la mayoría de los pacientes recibe 4 o más líneas de tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad.
- El tratamiento de MM en el caso específico de pacientes en recaída o refractariedad va a depender de diversos factores, entre los cuales se encuentra el tratamiento previo recibido y la tolerabilidad de cada paciente. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractariedad en progresión de enfermedad que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previo. En este contexto, se envió al IETSI la solicitud de evaluación de la adición de daratumumab al esquema mencionado, sobre la hipótesis de una posible mayor eficacia del esquema triple (e.g., daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona) frente al esquema doble (e.g., lenalidomida con dexametasona). Por ello, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad comparativa de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona versus el esquema de solo lenalidomida en combinación con dexametasona en la población mencionada.
- La evidencia identificada para la presente evaluación corresponde a cuatro guías de práctica clínica (GPC) (NICE 2018, ESMO 2017, NCCN 2019 y ASCO 2019), cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) (NICE, SMC, CADTH e IQWiG) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, así como los reportes de las agencias reguladoras FDA y EMA.
- Dos de las cuatro GPC identificadas (ASCO y NCCN) recomiendan el uso de un esquema triple por encima de un esquema doble, dentro de las alternativas de esquema triple recomendadas se menciona el esquema de daratumumab en combinación con lenalidomida más dexametasona. Por otro lado, la GPC de ESMO recomienda esquemas dobles y triples sin un orden jerárquico. La GPC de NICE recomienda únicamente el esquema doble de lenalidomida más dexametasona. Las recomendaciones sobre el uso del esquema triple con daratumumab se basan en el ensayo clínico de fase III incluido y descrito en el

presente dictamen, en el cual solo se observan beneficios en la supervivencia libre de progresión (SLP) más no en la supervivencia global (SG) ni en la calidad de vida.

- De las tres ETS identificadas que evaluaron el esquema triple con daratumumab, las ETS de SMC 2016 y CADTH 2017 concluyeron en recomendar su financiamiento dentro de sus determinados contextos, siempre y cuando se cuente con un acuerdo económico con la compañía comercializadora que permita que el esquema sea costo-efectivo para los sistemas de salud correspondientes. Ello se encuentra en línea con la ausencia de un beneficio neto en términos de los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e., la SG y la calidad de vida), reportada en el ECA utilizado como evidencia principal en dichas evaluaciones. Es decir que, dada la evidencia acerca de la eficacia del esquema triple con daratumumab disponible al momento de las evaluaciones, se ha visto necesario un descuento en el costo del daratumumab para que este esquema pueda ser considerado costo-efectivo en cada contexto, por lo que esto no es extrapolable al Perú.
- Por otro lado, la ETS de IQWiG concluyó que existe un beneficio en términos de SG a favor del esquema con daratumumab en el subgrupo de mujeres, mientras que no se probó un beneficio en hombres, sobre la base de un análisis de SG realizado por los elaboradores de la ETS empleando data proporcionada por la compañía (fecha de corte de la data 30 de junio 2016, segundo análisis interino). Adicionalmente, la ETS reporta que no se observaron diferencias en la calidad de vida entre los esquemas triple y doble, mientras que se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos severos asociados al uso de daratumumab. Cabe mencionar que el análisis realizado por los elaboradores de la ETS de IQWiG no ha considerado el ajuste por sobrestimación en análisis interinos descrito por Bassler et al., ni el aumento del riesgo de sesgo dado por el diseño adaptativo del ensayo, ni el hecho de que la estimación por subgrupos de acuerdo al sexo es de carácter exploratorio.
- En el ECA de fase III identificado para responder a la pregunta PICO se tiene que no se reportan desenlaces relacionados a la calidad de vida. Los resultados del análisis interino de SG muestran una ausencia de diferencias entre los brazos de estudio (hazard ratio [HR]: 0.64; IC95%: 0.40-1.01; p=0.0534 [el riesgo relativo (RR) calculado por el equipo técnico del IETSI: 0.65, IC95% 0.42-1.01, p=0.056]). Esta ausencia de diferencias se acentúa al llevar a cabo la corrección de la sobrestimación de 29% por análisis interino descrita por Bassler et al., 2010 (RR=0.9, IC95%= 0.59-1.42 cálculo estimado por grupo técnico del IETSI). Estos resultados corregidos se condicen con lo reportado en una comunicación corta publicada en la revista Blood luego de 3 años de seguimiento (2018), donde tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Esta ausencia de diferencias se observa incluso con el RR no ajustado calculado por el equipo técnico del IETSI (RR=0.82, IC95%: 0.66-1.01, p=0.0678). Con respecto al perfil de seguridad, el esquema con daratumumab muestra un perfil

desfavorable en comparación con el esquema doble tanto en relación a la frecuencia de eventos adversos severos como a las reacciones por infusión del fármaco. Se esperaría que esto tenga un impacto sobre la calidad de vida; sin embargo, ni en el artículo publicado por Dimopoulos et al., 2016 ni en clinicaltrials.gov se reportan resultados de calidad de vida, y los obtenidos de un estudio *post hoc* identificado no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de estudio.

- Es importante mencionar también que la calidad metodológica del ensayo es moderada a baja, principalmente por el diseño adaptativo y de etiqueta abierta utilizado. Así, la ausencia de ciego tanto para los investigadores como para los participantes aumenta el riesgo de sesgo de información y de realización, con lo que la confiabilidad en los resultados reportados es limitada. Adicionalmente, el uso de un diseño adaptativo en el ensayo implica también un mayor riesgo de sesgo en los resultados que se presenten posterior al primer análisis interino (fecha de corte de la data 7 de marzo 2016), como es el caso de los resultados publicados del análisis de la ETS de IQWiG (fecha de corte de la data 30 de junio 2016) y en el reporte de seguimiento a 3 años publicado por Bahlis et al., en la revista *Blood*.
- Con todo lo mencionado, el esquema triple con daratumumab no ha mostrado un beneficio clínico neto en el tratamiento de pacientes de la población de interés para el presente dictamen. Los resultados identificados a la fecha no han mostrado un beneficio adicional del esquema triple con daratumumab con respecto al esquema doble, ni en SG, ni en calidad de vida, y más bien se muestra un perfil de seguridad desfavorable, relacionado en parte a la infusión de daratumumab. Frente a la ausencia de un beneficio neto de la adición de daratumumab al esquema doble con lenalidomida y dexametasona, no es posible justificar técnicamente el aumento en el costo del tratamiento que implicaría el uso del esquema triple, en lugar del esquema doble disponible en la institución. De hecho, esta diferencia en el costo entre los tratamientos, y considerando la ausencia de beneficio clínico neto, ha llevado a que otras agencias gubernamentales en otros países como SMC de Escocia y CADTH de Canadá, hayan condicionado sus recomendaciones positivas a la existencia y continuidad de descuentos confidenciales con la compañía fabricante de daratumumab, con la finalidad de que la decisión de financiamiento del fármaco sea costo-oportuna y así no se ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de las instituciones.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del esquema triple de daratumumab en los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractariedad luego de al menos una línea de tratamiento.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de daratumumab más lenalidomida y dexametasona, en comparación con lenalidomida más dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario o en recaída luego de al menos una línea de tratamiento. Así, el Dr. Virgilio Alberto Salinas Rodríguez y el Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang, médicos hematólogos del Hospital De Alta Complejidad Virgen De La Puerta de la Red Asistencial La Libertad y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati respectivamente, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

PICO inicial propuesta por la Red Asistencial La Libertad

P	Paciente adulto con diagnóstico de mieloma múltiple con enfermedad activa, en recaída, que ha recibido al menos una línea de tratamiento previa. ECOG 0-2
I	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona
C	Lenalidomida + dexametasona
O	Prolongar la sobrevida global Prolongar la sobrevida libre de progresión Mejorar la tasa de respuesta, alcanzar respuesta completa Acceso a trasplante autólogo

PICO inicial propuesta por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente adulto con diagnóstico de Mieloma Múltiple refractario a 3 líneas de tratamiento que incluyen un inhibidores de proteosoma, candidato a trasplante autológico
I	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona
C	No hay comparador (placebo o mejor terapia de soporte) Bortezomib + talidomida + dexametasona
O	Lograr independencia de transfusiones Mejorar calidad de vida Mejorar sobrevida global Acceso a trasplante autólogo

Las preguntas PICO planteadas en las solicitudes fueron revisadas por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con la Dra. Celina Herrera, médica hematóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición clínica de los pacientes que inspiraron las solicitudes. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractariedad en progresión de enfermedad, que han recibido al menos una línea de tratamiento previa
I	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona
C	Lenalidomida + dexametasona
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales y epidemiológicos del mieloma múltiple (MM) se encuentran detallados a profundidad en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015, N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 y N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.

Brevemente, el MM es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, las cuales se acumulan en la médula ósea. Dicha acumulación lleva a una destrucción ósea masiva, manifestándose en dolor óseo, osteopenia, lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. Además, el MM se acompaña de daño a órganos que se puede manifestar en anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o infecciones. Las causas del MM son aún desconocidas. Si bien se trata de una enfermedad tratable, aún no se cuenta con una cura (Bird et al. 2011). La mediana de sobrevida de los pacientes con MM se encuentra alrededor de 5 años y la mayoría de los pacientes recibe 4 o más líneas de tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad.

La información con respecto a la epidemiología de la enfermedad en el Perú es limitada. Se cuenta únicamente con un estudio de serie de casos entre 1987 y 2009 circunscrito al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, donde se reportaron 556 casos de MM (Información tomada de la presentación "Experiencia en Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud 1987-2009" preparada por el Dr. Daniel

del Carpio). Por otro lado, la proyección de nuevos casos de MM a nivel nacional para el 2018 fue de 995, siendo esto el 1.7% de los casos de cáncer en el país ese año ("GLOBOCAN" 2018).

Actualmente el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractariedad, en progresión de enfermedad que haya recibido al menos una línea de tratamiento previo. A pesar de actualmente contar con una alternativa de tratamiento para dichos pacientes, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la adición de daratumumab al esquema mencionado, sobre la base de un posible beneficio adicional al esquema doble de lenalidomida con dexametasona. Por lo que el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad comparativa de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona versus el esquema de solo lenalidomida en combinación con dexametasona.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DARATUMUMAB

El mecanismo de acción de daratumumab en el tratamiento de MM se encuentra detallado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Brevemente, se trata de un anticuerpo monoclonal humano contra el antígeno transmembrana de células tumorales CD38. Es así que, daratumumab ejerce su acción citotóxica sobre las células tumorales a través de la inducción de apoptosis y fagocitosis dependientes de anticuerpos.

Daratumumab, en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, cuenta con aprobación para comercialización en los Estados Unidos por parte de la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2015 para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo. Por otro lado, en Europa, la agencia reguladora European Medicines Agency (EMA) aprobó la comercialización de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

En el Perú, daratumumab cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para comercialización en el país hasta el 2022 (Tabla N° 01).

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo daratumumab - DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Titular	Fabricante	Precio por Unidad¹
BE01072	DARZALEX 20 mg/mL	Daratumumab 20 mg	Concentrado para solución para perfusión	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Vetter Pharma- Fertigung GMBH & CO. KG	S/. ---
BE01073	DARZALEX 20 mg/mL	Daratumumab 10 mg	Concentrado para solución para perfusión	Johnson & Johnson del Perú S.A.	CILAG AG.	S/. ---

¹ Cada caja contiene un vial de 5ml o 20ml. No se ha encontrado información sobre el precio.

No se cuenta con información acerca del costo referencial de daratumumab (Darzalex) en la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú. Como se menciona en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDPFYOTS-DETS-IETSI-2019, se usa como referencia la información brindada al IETSI por el médico solicitante de dicha evaluación, donde se indica que el costo aproximado de daratumumab, sin IGV, sería de aproximadamente S/ 14 447 por dosis aplicada. Con ello se tiene que, este sería el costo adicional por dosis de incluir daratumumab en el esquema de lenalidomida más dexametasona.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de daratumumab más lenalidomida y dexametasona, en comparación con lenalidomida más dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario o en recaída luego de la menos una línea de tratamiento en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, el metabuscador TRIPdatabase y el sitio web www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y centros especializados en oncología como European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y American Society of Clinical Oncology (ASCO).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH¹ y términos generales de lenguaje libre para la búsqueda en PubMed (Tabla 1 del material suplementario).

Población de interés: Multiple myeloma (MeSH), multiple myeloma (término libre)

Intervención: daratumumab (Supplementary concept), daratumumab (término libre), lenalidomide (MeSH), lenalidomide (término libre), dexamethasone (término libre), dexamethasone (MeSH)

Comparador: lenalidomide (MeSH), dexamethasone (MeSH)

La búsqueda arrojó 49 estudios, de los cuales 4 fueron meta-análisis, 4 revisiones sistemáticas y 6 ensayos clínicos filtrados de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Los 49 estudios fueron ingresados a la herramienta digital RAYYAN para su selección. A dichos resultados se suman los 6 documentos identificados a través de la búsqueda

¹Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

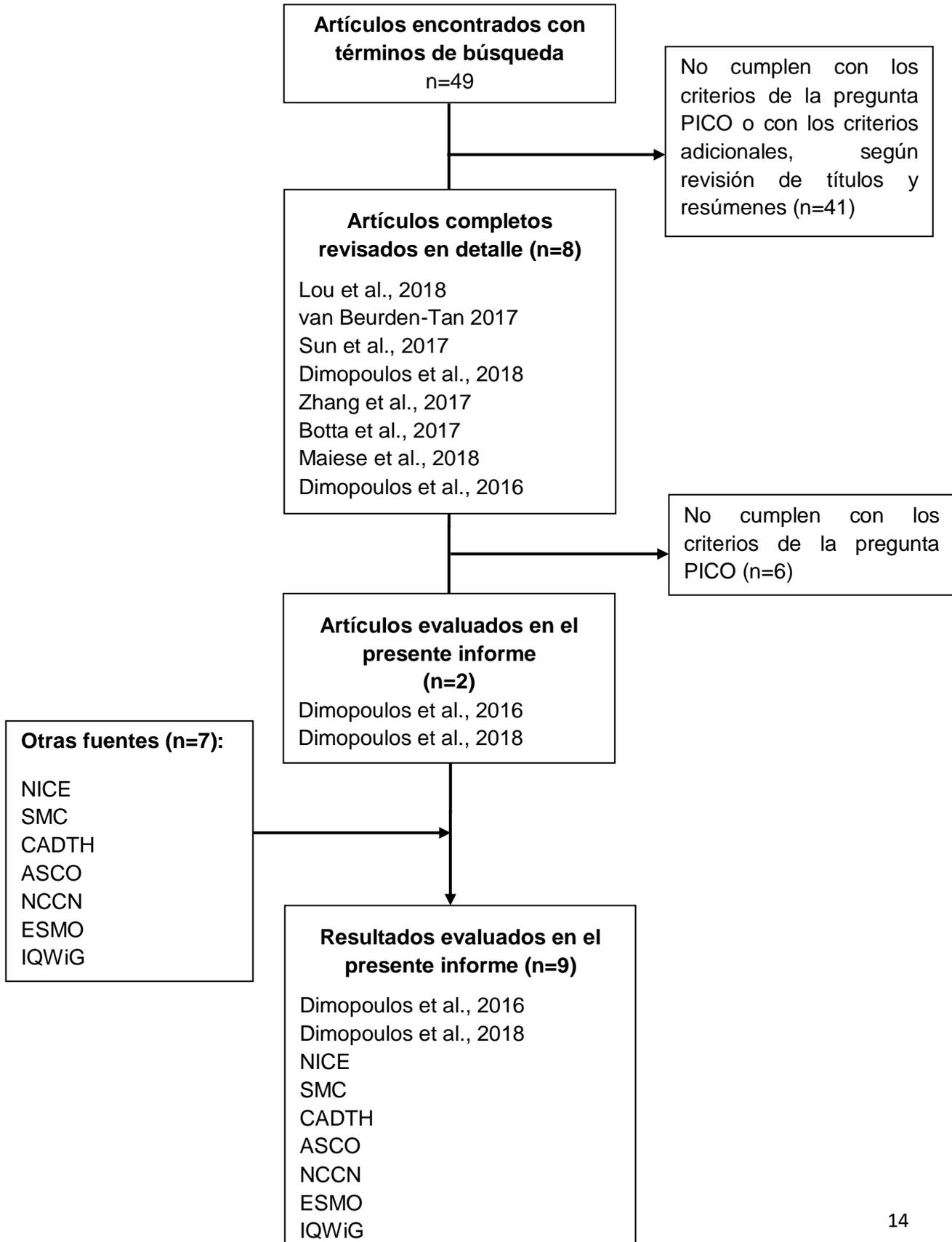
manual realizada en las páginas web de las instituciones encargadas de realizar GPC y ETS mencionada previamente.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de daratumumab más lenalidomida y dexametasona, en comparación con lenalidomida más dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario o en recaída luego de al menos una línea de tratamiento. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence - *“Myeloma: diagnosis and management”* 2016 (National Institute for Health and Care Excellence 2016).
- American Society of Clinical Oncology y Cancer Care Ontario - *“Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline”* 2019 (American Society of Clinical Oncology 2019).
- European Society for Medical Oncology - *“Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”* 2017 (P. Moreau et al. 2017).
- National Comprehensive Cancer Network - *“Multiple Myeloma”* Version 3.2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence - *“Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma”* 2017 (National Institute for Health and Care Excellence 2017).
- Scottish Medicines Consortium - *“Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®)”* 2019 (Scottish Medicines Consortium 2019).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - *“pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation”* 2017 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017).

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - “Daratumumab (Multiple Myeloma)” 2017 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Luo et al., 2018 – “Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: and updated evidence synthesis by network meta-analysis” (Luo et al. 2018). El NMA no fue incluido en el presente dictamen por utilizar como referencia (i.e., comparador) a dexametasona como monoterapia y no a la combinación de lenalidomida con dexametasona como lo requiere la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.
- van Beurden -Tan et al., 2017 – “Systemic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma” (van Beurden-Tan et al. 2017). El NMA no fue incluido en el presente dictamen por utilizar como referencia (i.e., comparador) a dexametasona como monoterapia y no a la combinación de lenalidomida con dexametasona como lo requiere la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.
- Sun et al., 2017 – “Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials” (Sun et al. 2017). El MA no fue incluido en el presente dictamen por mostrar resultados generales de la comparación entre los esquemas triples y los esquemas dobles, es decir que, se muestran los estimados agrupados de todos los esquemas triples y todos los esquemas dobles; mientras que la comparación de interés de la pregunta PICO es netamente la del esquema triple con daratumumab versus el esquema doble sin daratumumab.
- Dimopoulos et al., 2018 – “A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: A network meta-analysis” (Meletios Athanasios Dimopoulos et al. 2018). El MA no fue incluido en el presente dictamen por no brindar información adicional a la obtenida del ECA por Dimopoulos et al 2016, ya que éste es el único ECA que evalúa la comparación de interés del dictamen. En este sentido, los resultados que se presentan en el MA provienen de la misma data.
- Zhang et al., 2017 - “Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma”. El MA no fue incluido en el presente dictamen por mostrar

resultados generales de la comparación entre los esquemas que incluyen anticuerpos monoclonales y los esquemas que no, es decir que, se muestran los estimados agrupados de todos los esquemas con anticuerpos monoclonales en general y todos los esquemas que no; mientras que la comparación de interés de la pregunta PICO es específicamente la del esquema con daratumumab versus el esquema sin daratumumab.

- Botta et al., 2017 – “Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients” (Botta et al. 2017). No fue incluido en el presente dictamen preliminar por mostrar resultados de data agregada de regímenes que incluyen inmunomoduladores más anticuerpos monoclonales, y no de la comparación específica entre el régimen triple que incluye daratumumab y el régimen doble que no lo incluye, como lo requiere la pregunta PICO.
- Maiese et al., 2018 – “Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: A systematic literature review and network meta-analysis” (Maiese et al. 2018). El MA no fue incluido en el presente dictamen por no brindar información adicional a la obtenida del ECA por Dimopoulos et al., 2016. En este sentido, los resultados que se presentan en el MA provienen de la misma data.

Ensayos clínicos (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Dimopoulos et al., 2016 – “Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma” (Meletios A. Dimopoulos et al. 2016).
- Dimopoulos et al., 2018 – “Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX” (Meletios A. Dimopoulos et al. 2018).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence "Myeloma: diagnosis and management" 2016 (National Institute for Health and Care Excellence 2016)

Dado que la elección de tratamiento posterior a recaída dependerá de diversos factores, incluyendo la terapia previa recibida y la tolerabilidad de cada paciente, en la GPC de NICE se presentan las alternativas considerando diferentes contextos como se muestra a continuación.

Con respecto al manejo de pacientes luego de una primera recaída, los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan la siguiente alternativa:

- Bortezomib en monoterapia, específicamente en aquellos en primera recaída y que han recibido trasplante de médula ósea o que no sean candidatos a trasplante, siempre y cuando se cumpla con dos condiciones: una es que el tratamiento con bortezomib se continúe únicamente si se logra respuesta parcial o completa en un máximo de 4 ciclos; y la otra es que, en los pacientes que presenten menos que respuesta parcial, el tratamiento con bortezomib se continúe solo si se cuenta con un reembolso del costo total de medicamento.

Con respecto al manejo de pacientes en recaída luego de un primer trasplante autólogo de células madre, los elaboradores de la ETS recomiendan las siguientes alternativas:

- Ofrecer un segundo trasplante autólogo de células madre a aquellos que: hayan completado una re-inducción sin progresión de la enfermedad y que hayan obtenido una respuesta con duración de más de 24 meses luego del primer trasplante.
- Considerar un segundo trasplante autólogo de células madre en aquellos que: hayan completado una re-inducción sin progresión de la enfermedad, y que hayan obtenido una respuesta con duración entre 12 y 24 meses luego del primer trasplante.

Con respecto al manejo de pacientes que han recibido dos o más tratamientos previos, los elaboradores de la GPC emiten las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda lenalidomida en combinación con dexametasona, dentro de su etiqueta, para el tratamiento de aquellos que han recibido dos o más tratamientos, siempre y cuando exista un compromiso del fabricante de asumir el costo de lenalidomida para aquellos pacientes que se mantengan en tratamiento luego de 26 ciclos (aproximadamente 2 años).

La GPC de NICE responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que hace referencia al esquema de lenalidomida en combinación con dexametasona, que es el comparador del interés del presente dictamen. Así, se tiene que los elaboradores de la GPC recomiendan dicho esquema doble en pacientes que han recaído luego de al menos dos líneas de tratamiento previo, mientras que la población de la pregunta PICO incluye también a aquellos que han recibido únicamente un tratamiento previo. Adicionalmente, la recomendación de dicho esquema doble está sujeta a un compromiso por parte del fabricante de lenalidomida de asumir el costo del fármaco en aquellos pacientes que continúen en tratamiento luego de 26 ciclos. Por otro lado, la GPC no hace mención del esquema triple que incluye también daratumumab, en adición a lenalidomida y dexametasona, ni menciona daratumumab en ningún momento. A pesar de que la página web de NICE menciona que la última actualización de la GPC se llevó a cabo en el 2018, y el estudio más reciente que compara el esquema triple con daratumumab versus el esquema doble se publicó en el 2016, los cambios realizados en dicha actualización, que es la única reportada en la web, no incluyeron cambios con respecto a ese punto.

American Society of Clinical Oncology y Cancer Care Ontario "*Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline*" 2019
(American Society of Clinical Oncology 2019)

Con respecto a la población de pacientes con MM con recaída, los elaboradores de la GPC se han planteado 3 preguntas: 1) ¿Qué factores influyen en la elección de la primera terapia post recaída?; 2) ¿Cómo afecta el nivel del riesgo en la elección del tratamiento (tanto en recaída como en recién diagnosticados) ?; 3) ¿Cómo y cuándo se debe evaluar la respuesta al tratamiento?

Las recomendaciones de relevancia, producto de dichas preguntas son:

- Se deberá administrar terapia triple luego de la primera recaída, aunque se debe considerar la tolerancia del paciente al aumento en la toxicidad del tratamiento. La terapia triple se define como un régimen donde dos sean agentes nuevos (inhibidor de proteosoma -IP-, inmunomoduladores o anticuerpos monoclonales) y el tercero un esteroide. La recomendación ha sido clasificada como basada en evidencia² y gradada como fuerte³, donde el beneficio es mayor que el daño y la

²La clasificación de basado en evidencia implica que existen suficientes estudios publicados como para poder emitir una recomendación que sirva para guiar a los especialistas en la práctica clínica. Los otros tipos de recomendación de acuerdo al sistema empleado por ASCO son: consenso formal, consenso informal, y no recomendación.

³La categoría de recomendación fuerte implica que existe alta confianza en que la recomendación refleja la mejor práctica. Ello se basa en: 1) evidencia fuerte de un efecto neto (i.e., los beneficios son más que los daños); 2) resultados consistentes, sin excepciones o con excepciones mínimas; 3) poca o ninguna preocupación sobre la calidad de los estudios; y/o 4) la magnitud de la concordancia entre los expertos del panel. Aunque una recomendación fuerte también puede darse por otras consideraciones importantes discutidas en el análisis de la literatura.

evidencia que la respalda es de alta calidad⁴. La evidencia que respalda esta recomendación corresponde a 6 ECAs (Richardson et al. 2016; Palumbo et al. 2016; Philippe Moreau et al. 2016; Meletios A. Dimopoulos, Stewart, et al. 2017; Meletios A. Dimopoulos et al. 2016; Meletios A. Dimopoulos, Lonial, et al. 2017) y 5 MA (Zhang et al. 2017; Sun et al. 2017; Nooka, Kaufman, and Lonial 2016; Łopuch, Kawalec, and Wiśniewska 2015; Botta et al. 2017) que muestran que los regímenes triples son superiores a los dobles en términos de SLP, tasa de respuesta, y/o SG. De estos, se describen y analizan más adelante aquellos que comparan específicamente el esquema de daratumumab más lenalidomida más dexametasona con el esquema de lenalidomida más dexametasona y los MA que ayuden a responder a la pregunta PICO.

- Se debe considerar los tratamientos previos en la elección del régimen a emplearse luego de una primera recaída. Se debe considerar un régimen basado en un anticuerpo monoclonal en combinación con un agente inmunomodulador y/o un IP. De preferencia emplear un régimen triple, tomando en consideración la tolerabilidad y las comorbilidades. La recomendación ha sido clasificada como basada en evidencia² y gradada como moderada⁵, donde los beneficios son mayores que los daños y la calidad de la evidencia es baja⁶). La evidencia que respalda la recomendación corresponde a una RS con *network* MA (NMA⁷) en la población de interés del presente dictamen (van Beurden-Tan et al. 2017), y un MA en una población con una mutación específica (Liu et al. 2017). De estos, ninguno ha sido incluido en el presente dictamen por no responder a la pregunta PICO de interés.

La primera y la segunda recomendación mencionadas parecen similares; sin embargo, la gradación de ambas es diferente, siendo una fuerte y una moderada, y una de alta calidad de evidencia y la otra de baja. Esto se debe a que, mientras que la primera recomendación hace referencia netamente al uso de terapia triple sobre otros esquemas, la segunda recomendación habla más bien de los factores que se deben tener en cuenta al momento de elegir el régimen a utilizarse luego de la primera recaída. En este sentido, si bien en ambas se recomienda la terapia triple, la primera recomendación es la que responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Así, se tiene entonces que la GPC recomienda el uso de

⁴La evidencia de alta calidad hace referencia a una alta confianza en que la evidencia disponible refleja la real magnitud y dirección del efecto neto (i.e., balance riesgo-beneficio) y que existe una baja posibilidad de que estudios posteriores cambien tanto la magnitud como la dirección de dicho efecto neto.

⁵ Existe confianza moderada en que la recomendación refleja la mejor práctica. Ello se basa en: 1) buena evidencia de que existe un efecto neto (i.e., los beneficios son mayores a los daños); 2) resultados consistentes, con pocas o ninguna excepción; 3) poca o ninguna preocupación sobre la calidad de los estudios; y/o 4) la magnitud de la concordancia entre los expertos del panel. Aunque una recomendación moderada también puede darse por otras consideraciones importantes discutidas en el análisis de la literatura.

⁶ Existe poca confianza en que la evidencia disponible refleja la real magnitud y dirección del efecto neto. Estudios futuros podrían cambiar la magnitud y/o la dirección de dicho efecto neto.

⁷Meta-análisis en red que implica comparaciones indirectas.

terapia triple por encima de terapia doble en el tratamiento de pacientes post recaída, y la elección de esquema dependerá principalmente del tratamiento previo recibido y la tolerabilidad del paciente.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de ASCO y CCO de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, en la metodología de la GPC se menciona que se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada en inglés en PubMed y Cochrane Library entre el 2005 y el 2018, donde se priorizaron RS, MA, ECA de fase III y se consideraron también ECA de fase II para preguntas específicas con poca data, así como la opinión de expertos. En relación a los criterios para seleccionar la evidencia, estos se encuentran especificados en la metodología de la GPC y fueron: la población de interés (i.e., pacientes con mieloma múltiple activo o pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario); las intervenciones (i.e., quimioterapia de inducción, consolidación o mantenimiento, trasplante, y mejor terapia de soporte); y, finalmente, el tipo de estudio de acuerdo al orden de prioridad mencionado anteriormente. Las fortalezas y debilidades del conjunto de la evidencia se encuentran claramente descritas en el suplemento de data de la GPC, donde los elaboradores de la guía han desarrollado tablas de evaluación de la evidencia que describen las características metodológicas de las mismas y se llevó a cabo una evaluación del riesgo de sesgo en cada estudio. Finalmente, los métodos para formular las recomendaciones se encuentran detallados en el suplemento metodológico de la GPC, donde se describen las herramientas utilizadas: la metodología Guidelines Into Decision Support (GLIDES) y el software BRIDGE-Wiz™. En la elaboración de las recomendaciones se puede ver que se consideran tanto los beneficios como los riesgos de las intervenciones. Con lo mencionado, se puede concluir que se trata de una GPC con buena calidad metodológica.

European Society for Medical Oncology "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2017 (P. Moreau et al. 2017)

Al igual que en las GPC anteriores, la GPC de ESMO considera los tratamientos a ser utilizados post recaída dependiendo del tratamiento que se recibió anteriormente. Por lo que se presentan a continuación las recomendaciones pertinentes al presente dictamen de acuerdo a cada uno de los escenarios planteados.

En el caso de pacientes en primera recaída post terapia de inducción con un régimen basado en inmunomoduladores (i.e., lenalidomida, pomalidomida o talidomida), los elaboradores de la GPC de ESMO recomiendan dos alternativas de terapia doble o cuatro alternativas de terapia triple basadas en bortezomib. Ninguno de los tratamientos recomendados corresponde al esquema de interés del presente dictamen preliminar (i.e., daratumumab más lenalidomida más dexametasona), ya que ningún esquema propuesto contiene medicamentos utilizados previamente, que en este caso incluye

lenalidomida. De todos modos, se ha descrito la recomendación por considerar a la población de interés del presente dictamen, que corresponde a todos los pacientes con MM en recaída o refractariedad que han recibido un tratamiento previo (sin especificar el esquema).

En el caso de pacientes en primera recaída post tratamiento de inducción con un régimen basado en bortezomib, los elaboradores de la GPC recomiendan una alternativa de terapia doble, que corresponde al comparador de interés del presente dictamen (i.e., lenalidomida más dexametasona) y 4 alternativas de terapia triple, una de las cuales corresponde al esquema de interés del presente dictamen preliminar (i.e., daratumumab más lenalidomida más dexametasona). El algoritmo de las recomendaciones no expresa un orden jerárquico entre las alternativas presentadas, con lo que se entiende que se encuentran al mismo nivel. La recomendación del esquema triple daratumumab más lenalidomida más dexametasona ha sido gradada como II⁸ A⁹. La evidencia detrás de la recomendación del esquema de interés corresponde a un ECA de fase III descrito y analizado posteriormente (Meletios A. Dimopoulos et al. 2016).

En el caso de pacientes en segunda recaída o recaídas posteriores, los elaboradores de la GPC recomiendan distintos esquemas (principalmente triples) o la participación en un ensayo clínico. Dentro de los esquemas triples recomendados, se incluye un esquema combinado con daratumumab, aunque no especifica la combinación.

Las recomendaciones de la GPC responden a la pregunta PICO del presente dictamen al recomendar tanto la intervención de interés como el comparador de interés al mismo nivel para el tratamiento de pacientes con MM en primera recaída, aunque especifica que el tratamiento previo recibido tendría que ser un esquema basado en bortezomib. Con respecto a segunda recaída o posteriores, la GPC recomienda el esquema con daratumumab, entre otro, más no el esquema doble lenalidomida más dexametasona.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de ESMO de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. En primer lugar, se tiene que en la metodología de la GPC se menciona de manera muy general el uso de los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de la ESMO para la selección de estudios y desarrollo de las recomendaciones. Dichos estándares están pobremente descritos en la página web de la ESMO, y se limitan a mencionar que la selección de estudios se llevó a cabo por un comité de expertos, más no se especifican los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia, ni se describe la metodología empleada en la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. En cuanto al desarrollo de las recomendaciones, la metodología de la GPC menciona que se utiliza una modificación

⁸ La evidencia de nivel II corresponde, de acuerdo al sistema de la ESMO, a ECA pequeños o ECA grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica baja) o MA de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.

⁹ El grado de recomendación A corresponde a una recomendación fuerte, basada en evidencia fuerte de que existe un beneficio sustancial.

del sistema de gradación de la Infectious Disease Society of America y del United States Public Health Service. En línea con ello, no se mencionan las fortalezas y debilidades del conjunto de la evidencia. Con lo mencionado, se puede concluir que se trata de una GPC con baja calidad metodológica.

National Comprehensive Cancer Network "Multiple Myeloma" Version 3.2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019)

De manera similar a las GPC descritas previamente, la GPC de NCCN menciona que la elección del esquema a utilizarse debe considerar el contexto de cada paciente y cada recaída. Es decir que se deben tomar en cuenta factores como el tratamiento previo, la tolerabilidad y la edad del paciente. Con respecto al uso de terapia triple en el contexto de recaída, la GPC menciona que los esquemas triples constituyen el estándar de tratamiento en pacientes con MM, aunque ciertos pacientes mayores o frágiles pueden ser tratados con esquemas dobles. Así, dentro de los esquemas preferidos¹⁰ para el tratamiento de pacientes con MM previamente tratados se encuentra el esquema de interés del dictamen: daratumumab más lenalidomida, más dexametasona; mientras que la GPC no incluye el esquema lenalidomida más dexametasona dentro de la categoría de esquemas preferidos, sino que se encuentra incluido en la categoría de otros esquemas recomendados¹¹. En ambos casos la evidencia detrás de las recomendaciones ha sido gradada como de categoría 1¹².

La evidencia que respalda la recomendación del uso del esquema daratumumab más lenalidomida más dexametasona corresponde a un ECA de fase III por Domipoulos et al 2016, descrito y analizado posteriormente en el presente dictamen.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de NCCN de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, si bien se menciona que la búsqueda de la literatura se realiza de manera continua en la base de datos PubMed, no se especifica una búsqueda sistemática de la literatura para la obtención de la evidencia detrás de las recomendaciones, ni se mencionan los términos de búsqueda en cada caso. Los tipos de estudio priorizados por los elaboradores dentro de los criterios de selección incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III o ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ensayos de fase IV, otras GPC, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación, todos ellos publicados en inglés. Las recomendaciones no han sido gradadas siguiendo un método estándar, sino por consenso del panel de NCCN encargado, utilizando un sistema creado por ellos mismos, el cual comprende cuatro categorías que consideran la calidad de la evidencia y la

¹⁰La recomendación preferida corresponde a intervenciones que se sustentan en eficacia, seguridad y calidad de evidencia superior; y también asequibilidad en caso corresponda.

¹¹La recomendación en la categoría de otros esquemas corresponde a intervenciones que pueden ser menos eficaces, más tóxicas, o basadas en dada menos madura; o significativamente menos asequible para desenlaces similares.

¹²La evidencia y consenso de categoría 1 corresponde a evidencia de alto nivel, donde existe consenso uniforme por parte de NCCN de que la intervención es apropiada.

opinión del panel de expertos, sin mencionar a que tipo(s) de estudio corresponde cada asignación de calidad de la evidencia. No se presenta una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan. Finalmente, la GPC ha sido revisada por el panel de NCCN, pero no hace mención a revisiones externas adicionales.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence "Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma" 2017 (National Institute for Health and Care Excellence 2017)

El documento indica que NICE no puede emitir una recomendación con respecto al uso del esquema daratumumab más lenalidomida más dexametasona dentro del sistema de salud del Reino Unido debido a que la compañía comercializadora no ha enviado una solicitud de evaluación con la evidencia correspondiente y ha manifestado que no pretende realizar la solicitud. El documento no brinda más detalles con respecto a las razones detrás de ello.

Scottish Medicines Consortium "Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®)" 2019 (Scottish Medicines Consortium 2019)

Los elaboradores de la ETS de SMC concluyen en la aceptación del uso restringido de daratumumab (Darzalex®) en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con bortezomib y dexametasona, dentro del sistema de salud escocés para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo. La restricción mencionada consiste en que el uso de la combinación con bortezomib y dexametasona se aprueba únicamente para aquellos que han recibido un solo tratamiento previo. Adicionalmente, cabe mencionar que la ETS resalta que se tomó en cuenta la existencia de un beneficio económico dentro del esquema de acceso al paciente (PAS, por sus siglas en inglés), que mejora la costo-efectividad de daratumumab. Con ello, la recomendación por parte de SMC se encuentra sujeta a la continuación del acceso a dicho beneficio económico, o, en su defecto, a un precio de lista equivalente o menor.

Llama la atención con respecto a la ETS que la evidencia que respalda la recomendación por parte del equipo elaborador no incluye estudios sobre el esquema daratumumab más lenalidomida más dexametasona, sino únicamente ensayos clínicos sobre el esquema daratumumab más bortezomib más dexametasona, y con dicha evidencia los autores de la ETS concluyen con respecto a ambos esquemas. Incluso el análisis de costo efectividad solo comparó el esquema triple que incluye bortezomib con 3 esquemas dobles.

Con lo mencionado se tiene que, si bien la recomendación de la ETS responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el cuerpo de la ETS no hace referencia a dicha recomendación, por lo que no se conoce la evidencia utilizada para respaldar específicamente el esquema de daratumumab más lenalidomida más dexametasona. Esto llama la atención ya que, a la fecha de publicación de la ETS, ya se habían publicado ensayos clínicos sobre el esquema en cuestión. Por otro lado, la recomendación se encuentra sujeta a un descuento dentro del esquema de acceso del paciente, con lo cual el financiamiento del esquema triple sería costo efectivo dentro del sistema de salud escocés. En este punto es importante mencionar que las evaluaciones económicas no son extrapolables a nuestro contexto, por lo que una aprobación basada en un descuento brinda información limitada para responder a la pregunta PICO de interés del presente documento.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health "pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation" 2017 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017)

El comité de expertos revisores (pERC, por sus siglas en inglés) recomienda el financiamiento de daratumumab (Darzalex) en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM con buen estado de rendimiento funcional que hayan recibido al menos un tratamiento previo. La recomendación es condicional a una mejora en la costo-efectividad.

La evidencia que respalda la recomendación del esquema de daratumumab más lenalidomida más dexametasona corresponde a un ECA de fase III de la comparación con el esquema doble que no contiene daratumumab (Meletios A. Dimopoulos et al. 2016), el cual se encuentra descrito y analizado posteriormente en el dictamen. Con respecto a dicho estudio, los elaboradores de la ETS de CADTH concluyen que el esquema triple en cuestión muestra un mayor beneficio en términos de SLP, y una tendencia hacia mejorías en la SG, en comparación con el esquema doble que no incluye daratumumab, así como un beneficio similar en la calidad de vida. En cuanto a la seguridad, el comité concluye que daratumumab se encuentra asociado a un perfil de toxicidad manejable, más no despreciable. Por otro lado, el comité evaluador resalta que, dada la incertidumbre con respecto a la duración del efecto del esquema triple y la magnitud del beneficio en términos de SG, adicionado al alto costo de daratumumab, no permite que el esquema triple sea considerado más costo-efectivo que el esquema doble. Bajo lo cual, es necesario un ajuste en el precio de daratumumab que permita que mejore la costo-efectividad y este pueda ser financiado por el sistema de salud canadiense. Adicionalmente, se menciona una preocupación con respecto a la viabilidad de la implementación del esquema con daratumumab, ya que su aplicación implica tiempos largos de infusión y por lo tanto de uso de recursos hospitalarios que podrían no siempre encontrarse disponibles.

Con lo mencionado se tiene que, la ETS responde a la pregunta de interés del presente dictamen al recomendar el uso del esquema triple con daratumumab. Sin embargo, es importante resaltar que la recomendación se encuentra sujeta a un descuento económico que mejore la costo-efectividad del medicamento y sea financiable por el sistema de salud canadiense, que no es el caso de nuestro contexto.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
"Daratumumab (Multiple Myeloma)" (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017)

Evaluación inicial (noviembre 2017):

La ETS de IQWiG plantea dos preguntas de investigación a ser respondidas por la evaluación del uso de daratumumab. Una acerca de daratumumab como monoterapia, y la otra acerca de daratumumab en terapia combinada. Solo una de ellas sería de relevancia para el presente dictamen preliminar: el uso de daratumumab en terapia combinada. La pregunta incluye tanto terapia combinada de daratumumab + lenalidomida + dexametasona, como terapia combinada de daratumumab + bortezomib + dexametasona.

En la primera evaluación por parte de IQWiG (noviembre 2017), se identifican los estudios POLLUX y CASTOR para responder a la pregunta planteada, los cuales evalúan cada uno una de las combinaciones mencionadas. Sin embargo, para dicha primera evaluación, los elaboradores de la ETS solo consideran el ensayo POLLUX, ya que la población del ensayo CASTOR no cumplía del todo con la indicación para la que bortezomib se encuentra aprobada. Así, bortezomib se encuentra aprobado para pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo y que hayan recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos o no sean candidatos a dicho trasplante; mientras que solo el 61% de los pacientes en el estudio CASTOR habían sido trasplantados, y no se conoce si el 39% restante no eran candidatos a trasplante o sí. Por lo mencionado, el ensayo CASTOR no fue considerado para la primera evaluación por los elaboradores de la ETS de IQWiG. Es decir que, el único esquema evaluado para responder a la pregunta de interés planteada por IQWiG en la primera evaluación fue el de daratumumab + lenalidomida + dexametasona.

Con respecto al ensayo POLLUX, los elaboradores de la ETS de IQWiG han recogido información únicamente sobre los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente, que son la SG, la calidad de vida y los eventos adversos. En base a las características del ensayo, estos han considerado el riesgo de sesgo a nivel de desenlaces como alto para todos los desenlaces excepto la SG. Ello por el impacto de la ausencia de ciego sobre el registro subjetivo de desenlaces.

Dado que IQWiG presenta mayor información con respecto a los resultados del ensayo POLLUX que aquellos reportados en el artículo por Dimopoulos et al, se considera pertinente incluirlos en el presente análisis. Así, la ETS de IQWiG menciona 4 análisis interinos para el ensayo POLLUX. El primero no ha sido reportado en el artículo por Dimopoulos et al, y se trataría de un análisis cuando 80 pacientes hubieran recibido tratamiento por 8 semanas. Este tampoco es considerado en la evaluación de IQWiG. El segundo corresponde a la primera fecha de corte de la data, el 7 de marzo del 2016, que es el único especificado en el artículo por Dimopoulos et al y cuyos resultados son los presentados en dicho artículo, y descritos y analizados en el presente dictamen preliminar. El tercer análisis interino (no pre-especificado) corresponde a la segunda fecha de corte de la data, el 30 de junio del 2016, solicitado por la FDA para la actualización de la data de seguridad, aunque se evaluó también SLP y SG; y es la data utilizada por IQWiG para la evaluación del uso de daratumumab. Finalmente, el 4to análisis interino se especificó en la enmienda al protocolo llevada a cabo el 16 de mayo del 2016, donde se plantea el análisis para cuando se alcancen 165 eventos de sobrevida global.

En la ETS de IQWiG se presentan los datos de SG a la segunda fecha de corte de la data, el 30 de junio del 2016, donde se observan 40/286 (14%) eventos de muerte en el grupo con daratumumab y 56/283 (19.8%) eventos de muerte en el grupo sin daratumumab (HR= 0.63, IC95%: 0.42-0.95, p=0.027). Estos resultados corresponden a un log-rank test estratificado por estatus de enfermedad (I, II, III), numero de terapias previas (1 vs 2 o 3 vs >3), y terapia previa con lenalidomida (si o no). Adicionalmente, los evaluadores notan que el sexo es un modificador de efecto y que daratumumab muestra beneficio solo para mujeres (HR=0.30, IC95%: 0.14-0.69, p=0.003), mas no para hombres (HR=0.82, IC95%: 0.50-1.36, p=0.449). Con estos resultados, los evaluadores de IQWiG concluyen que, si bien se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el esquema triple daratumumab + lenalidomida + dexametasona y el esquema doble lenalidomida + dexametasona, a favor de daratumumab, se encontró también que el sexo funciona como un modificador de efecto en dicha asociación, bajo lo cual se observa un beneficio para las mujeres, pero no ha sido posible probar un beneficio para hombres. Los resultados mencionados no han sido presentados en el artículo que se encuentra publicado y que ha sido identificado como parte de los resultados del presente dictamen preliminar (Meletios A. Dimopoulos et al. 2016), por lo que se infiere que se trata de un análisis realizado por los elaboradores de la ETS de IQWiG utilizando la data enviada por la compañía solicitante. Finalmente, es importante resaltar que para dicho análisis no se ha especificado el uso de un ajuste por tratarse de un segundo análisis interino, ni tampoco se han mencionado las limitaciones relacionadas al hecho de que el diseño del estudio es adaptativo y por lo tanto pueden haber ocurrido cambios en cualquier aspecto del diseño posteriores al primer análisis interino, afectando la confiabilidad en los resultados de análisis posteriores al mismo.

Para la evaluación, los elaboradores de la ETS contaron también con data de desenlaces relacionados a la funcionalidad y la calidad de vida, los cuales, de acuerdo tanto a clinicaltrials.gov como a la sección metodológica del artículo publicado por Dimopoulos et al no fueron parte de los desenlaces considerados en el diseño del estudio. Con respecto a dichos desenlaces, la ETS reporta que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la terapia triple y la doble para el estatus de salud, los síntomas, ni las escalas de funcionalidad.

Con respecto a los eventos adversos, estos también corresponden a la segunda fecha de corte de la data, el 30 de junio 2016. En relación a ello, la ETS de IQWiG reporta que no hay diferencias estadísticamente significativas para los eventos adversos serios (HR=1.14, IC95%: 0.90-1.44, p=0.290), mientras que si se observan para los eventos adversos severos (grado 3-4) (HR=1.39, IC95%: 1.15-1.68, p<0.001). Se especifica que el cálculo para eventos adversos serios fue utilizando el modelo de Cox de hazards proporcionales sin considerar factores de estratificación. No se especifica el de eventos adversos severos. Adicionalmente, para los eventos adversos específicos desordenes gastrointestinales, desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales, y neutropenia febril, se observaron diferencias estadísticamente significativas en contra del esquema triple con daratumumab.

Considerando los beneficios y los daños mencionados, los elaboradores de la ETS de IQWiG concluyen que existe una indicación de un beneficio adicional en términos de SG del esquema triple daratumumab + lenalidomida + dexametasona sobre el esquema doble lenalidomida + dexametasona únicamente para el subgrupo de mujeres, mientras que no se ha probado un beneficio para los hombres. Ello responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Con respecto a las conclusiones de IQWiG es importante considerar que estas se basaron en cálculo de SG de un segundo análisis interino donde no se consideró un ajuste por sobreestimación en análisis interinos ni la potencial introducción de sesgo por tratarse de un diseño adaptativo.

Adenda (febrero 2018):

A diferencia de la evaluación inicial, en la adenda realizada por IQWiG al documento inicial, se incluye el ensayo CASTOR, luego de reconsideración por parte de IQWiG. Por lo tanto, la evidencia que se considera en esta adenda corresponde a un MA de los ensayos POLLUX y CASTOR. Ello porque la pregunta planteada por IQWiG a ser respondida originalmente es la de una terapia triple con daratumumab versus una terapia doble sin daratumumab, como se mencionó anteriormente. Por este motivo, la adenda no brinda información adicional de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Cabe mencionar que, en base a este MA, los elaboradores de la ETS concluyen que existe un beneficio a favor del esquema triple con daratumumab en términos de SG, en

comparación con el esquema doble sin daratumumab. Sin embargo, como se mencionó, esta conclusión no responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Dimopoulos et al 2016 "*Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma*" (Meletios A. Dimopoulos et al. 2016)

Se trata del ensayo POLLUX, un ECA de fase III, multicéntrico, y de etiqueta abierta del uso del esquema triple daratumumab más lenalidomida más dexametasona, comparado con el esquema doble lenalidomida más dexametasona en 569 pacientes con MM en recaída o refractarios a al menos una línea de tratamiento previa. La mediana de líneas de tratamiento recibidas fue de 1 para ambos grupos de estudio, aunque el margen superior del rango de tratamientos fue de 11 para los que recibieron el esquema triple y 8 para el grupo control.

Los criterios de inclusión del estudio incluyen diagnóstico de mieloma múltiple y enfermedad medible al momento del tamizaje a través de niveles séricos o urinarios de proteína-M o niveles de cadenas ligeras libres en suero y niveles anormales en suero del índice de inmunoglobulinas de cadenas ligeras libres. Adicionalmente, los pacientes debieron mostrar enfermedad progresiva de acuerdo a los criterios de International Myeloma Working Group (IMWG) durante o luego de su último régimen, y que hayan recibido y respondido a una o más líneas de tratamiento. Estos criterios están en línea con la población del interés del presente dictamen.

Los criterios de exclusión fueron refractariedad a lenalidomida, discontinuación de tratamiento previo con lenalidomida por eventos adversos, recuento de neutrófilos menor o igual a 1.0×10^9 por litro, nivel de hemoglobina de 7.5g o menos por decilitro, recuento de plaquetas de 75×10^9 o menos por litro, niveles de transaminasas o de fosfatasa alcalina 2.5 veces o más por encima del rango normal, y depuración de creatinina de la sangre menor a 30 ml por minuto.

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en una razón 1:1 a recibir el esquema triple con daratumumab o el esquema doble sin daratumumab estratificando por número de tratamientos previos (1 vs. 2 ó 3 vs. >3), estado de la enfermedad de acuerdo al International Staging System (I vs. II vs. III) al momento del tamizaje, y tratamiento previo con lenalidomida (sí vs. no). Los ciclos de tratamiento de 28 días se continuaron hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento, o muerte.

El desenlace primario del ensayo fue la supervivencia libre de progresión, estando la progresión definida bajo los criterios IMWG. Los desenlaces secundarios fueron tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TP), tasa de respuesta global (TRG), tasa de respuesta parcial muy buena (RPMB) o más (incluye RPMB, respuesta completa, respuesta completa rigurosa), tasa de respuesta completa o más (incluye respuesta

completa y respuesta completa rigurosa), porcentaje de pacientes con resultados por debajo del umbral de enfermedad residual mínima, tiempo hasta respuesta, duración de la respuesta, y sobrevida global. Se evaluaron también desenlaces de seguridad que incluyeron eventos adversos. De los desenlaces evaluados por el estudio, los de interés del presente dictamen preliminar son la SG, la calidad de vida y los eventos adversos, que serán los descritos e interpretados a continuación. Si bien la SLP es el desenlace primario del ensayo, este es un desenlace intermedio que, a la fecha, aún no ha sido validado como subrogado de la SG en el tratamiento de pacientes con MM. El IETSI no ha realizado aún un dictamen metodológico al respecto, pero una búsqueda rápida ha permitido identificar un estudio de correlación donde los estimados, si bien muestran una correlación positiva y estadísticamente significativa a nivel de ensayos entre la SLP y la SG, no cumplen con los criterios establecidos previamente por la institución para la validación de un desenlace subrogado (Cartier et al. 2015). Por lo tanto, la SLP no es considerada como un desenlace de relevancia desde la perspectiva del paciente para el presente dictamen. Finalmente, con respecto a los desenlaces y la metodología cabe mencionar que el protocolo del ensayo, publicado en una fecha cercana a la publicación del ECA, especifica el uso del método jerárquico para controlar la introducción de error tipo I dada por las múltiples comparaciones para los diversos desenlaces. Bajo este método, los desenlaces secundarios se evalúan únicamente si el desenlace primario ha mostrado significancia estadística, y además son evaluados en orden jerárquico pre-establecido (en este caso: tiempo hasta progresión de la enfermedad, tasa de RPMB, tasa de resultados por debajo del umbral de enfermedad mínima residual, TRG y SG) donde solo se evalúa el siguiente desenlace si es que el inmediato anterior ha mostrado significancia estadística. Bajo este método se puede mantener el nivel de significancia de 0.05. En relación a esto, es importante notar que el protocolo donde se especifica lo mencionado fue publicado al mismo tiempo que el ensayo, lo cual genera incertidumbre con respecto a si el orden mencionado de los desenlaces se estableció antes o después de conocer los resultados del ECA. Esto sobre todo porque la SG, uno de los desenlaces de relevancia clínica más importantes, ha sido dejado para el final en el orden jerárquico.

En cuanto al análisis estadístico, el ensayo menciona que se trata de un diseño secuencial por grupos con un análisis interino pre-especificado para la evaluación del desenlace primario (i.e., SLP). El diseño secuencial por grupos es un tipo de diseño adaptativo, el cual, a diferencia del diseño tradicional de un ensayo clínico, permite la modificación de los diferentes aspectos del ensayo luego del análisis interino, como por ejemplo el tamaño muestral, los criterios de selección, los procedimientos diagnósticos, etc.; en el caso específico del diseño secuencial por grupos, este se caracteriza por enrolar pacientes en grupos al ensayo. Por lo que, bajo dicho diseño, los valores p y los intervalos de confianza relacionados al efecto del tratamiento no son confiables luego de llevadas a cabo las modificaciones (i.e., luego del primer análisis interino). Adicionalmente, dependiendo de la extensión de los cambios, es posible que el ensayo resulte muy diferente al diseñado inicialmente, lo cual podría afectar incluso la capacidad del ensayo de responder adecuadamente a la pregunta planteada originalmente.

El análisis interino fue planificado para el momento en que se alcanzaran 177 eventos, correspondientes al 60% de los eventos esperados. Para el ajuste por el desgaste del alfa dado por los análisis interinos se utilizó el método por O'Brien-Fleming y la función de desgaste del alfa de Lan-DeMets basándose en el número de eventos observados a la fecha de corte pre-establecida (7 marzo 2016).

Los análisis estadísticos para los desenlaces de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención a tratar, excepto para los desenlaces de respuesta, los cuales se analizaron en la población que contó con enfermedad medible en la evaluación basal o el tamizaje (que es un criterio de inclusión), que recibieron al menos una dosis del tratamiento y que cuentan con información de al menos una evaluación posterior a la basal. El análisis de los desenlaces de seguridad se llevó a cabo en la población que recibió al menos una dosis del medicamento.

Sobrevida global

A la fecha del análisis interino para el desenlace primario (i.e., progresión o muerte), se observaron un total de 75 muertes (el análisis final para SG está planeado para 330 eventos de muerte), 30/286 (10.5%) en el grupo de pacientes con daratumumab y 45/283 (15.9%) en el grupo control. Dentro de las causas de muerte se tuvo principalmente eventos adversos (13/286 (4.5%) en el grupo con daratumumab, y 16/283 (5.7%) en el grupo control), y progresión de la enfermedad (12/286 (5.2%) en el grupo con daratumumab, y 22/283 (7.8%) en el grupo control).

A los 12 meses, la tasa de sobrevida global fue de 92.1% (IC95%: 88.2-94.7) en el grupo que recibió daratumumab, en comparación con 86.8% (IC95%: 82.2-90.3) en el grupo control (HR: 0.64; IC95%: 0.40-1.01; p=0.0534). No se alcanzó la mediana de sobrevida para el grupo que recibió daratumumab, la mediana para el grupo control fue de 20.3 meses. Se menciona que se mantuvo el seguimiento para una evaluación posterior de la SG.

Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo del RR al momento del análisis interino utilizando los valores absolutos, del cual se observa también que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para la SG (RR=0.65, IC95%:0.42-1.01, p=0.056).

En este punto se considera importante adicionar que, se ha publicado también una comunicación corta donde se muestran resultados de SG luego de 3 años de seguimiento. En este se reporta que se observaron 98 (34%) eventos de SG en el grupo que recibió daratumumab, en comparación con 118 (42%) de eventos de SG en el grupo control, y que el seguimiento continuo. No se muestra un análisis estadístico. El equipo técnico del IETSI realizó el cálculo del RR con los datos mencionados, del cual se obtuvo RR=0.82, IC95%: 0.66-1.01, p=0.0678, el cual indica que luego de 3 años de seguimiento no se observa una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre el esquema triple y el esquema doble.

Se observa entonces que la SG no ha sido diferente entre los grupos de comparación en diferentes puntos en el tiempo durante el desarrollo del ECA.

Calidad de vida

No se reportaron resultados sobre calidad de vida.

Eventos adversos

Se reportaron eventos adversos serios en 48.8% de los pacientes que recibieron daratumumab, en comparación con 42% de los pacientes en el grupo control (RR=1.15, IC95%: 0.79-1.68, p=0.45). Dentro de estos, el más frecuente fue neumonía (8.1% vs. 8.5%, respectivamente).

Eventos adversos que llevaron a la muerte ocurrieron en 11 (3.9%) pacientes en el grupo que recibió daratumumab y en 15 (5.3%) de los pacientes en el grupo control. Esto llama la atención ya que el esquema triple tiene un agente tóxico más que el grupo control.

Los eventos adversos de cualquier grado que ocurrieron con una frecuencia de 10% o más en el grupo con daratumumab en comparación con el control fueron neutropenia, diarrea, infección del tracto respiratorio superior y tos. La neutropenia de grado 3 ó 4 se presentó con una frecuencia de 51.9% en el grupo que recibió daratumumab, en comparación con 37% en el grupo control; la trombocitopenia de grado 3 ó 4 ocurrió en 12.7% y 13.5%, respectivamente. La frecuencia de eventos adversos que llevaron a discontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos (6.7% y 7.8%, respectivamente). Con la información publicada en el artículo por Dimopoulos et al no es posible calcular el RR para los eventos adversos severos (grado 3-4). Por las diferencias mencionadas en cuanto a la neutropenia se esperaría que estos fueran más frecuentes en el grupo con daratumumab, tal como se muestra en el análisis por IQWiG mencionado anteriormente (i.e., HR de EAS=1.39, IC95%: 1.15-1.68, p<0.001), donde se toma data a la fecha del segundo corte, el 30 de junio del 2016.

Los eventos adversos relacionados a la infusión de daratumumab fueron todos de grado 3 o menos (47.7%), en ningún caso fueron de grado 4 ó 5. Sin embargo, es de notar que dichos eventos adversos relacionados a la infusión se suman a los ya mencionados con el uso de daratumumab, mientras que no están presentes en absoluto en el tratamiento oral con lenalidomida más dexametasona.

Finalmente llama la atención que no se reportan datos de muerte por cualquier causa ni en el artículo por Dimopoulos et al, ni en el registro en la página web clinicaltrials.gov, el cual ha sido actualizado recientemente.

Análisis crítico

Una de las limitaciones importantes del ensayo es el ser de etiqueta abierta, es decir que tanto los participantes como los investigadores no estuvieron cegados al tratamiento

asignado. Esto es relevante debido a la potencial introducción de sesgo en los estimados dada por la influencia que puede tener el conocer el tratamiento que se está recibiendo sobre los pacientes, lo cual impacta especialmente, pero no únicamente, sobre los desenlaces subjetivos como la calidad de vida. Si bien el desenlace duro "sobrevida global" podría ser considerado el menos afectado por el diseño de etiqueta abierta del ensayo, dicho diseño aumenta el sesgo de realización, el cual afecta también a la supervivencia global al igual que al resto de desenlaces.

Adicionalmente, en el caso específico de los medicamentos administrados por vía intravenosa, como es el caso de daratumumab, la ausencia de la aplicación de un placebo implica que el grupo que recibe el tratamiento adicional (i.e., daratumumab) se encuentran sometidos a periodos de infusión, mientras que el grupo control recibe solamente tratamiento oral. Ello puede generar una mayor ocurrencia de eventos adversos asociados a la infusión, como de hecho ocurre con el esquema triple con daratumumab, lo cual impactaría también sobre la calidad de vida.

Otra limitación importante del ensayo es que tuvo un diseño adaptativo, bajo el cual, por definición está permitido modificar aspectos del ensayo luego de los resultados obtenidos en el primer análisis interino. En este caso el ensayo reporta únicamente resultados hasta el primer análisis interino, con lo que los resultados posteriores a dicho análisis podrían estar sujetos a mayor riesgo de sesgo, adicional al ya existente por el diseño abierto del ensayo.

Con relación a los resultados en sí, se tiene que no se reportan desenlaces relacionados a la calidad de vida, y los resultados del análisis interino de SG no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Más aún, el RR que se ha podido calcular a partir de los resultados de SG reportados en el artículo ($RR=0.65$, $IC95\%:0.42-1.01$, $p=0.056$) estaría sujeto a una sobreestimación del efecto al tomar los resultados del análisis interino. Así, se tiene que los resultados de SG han sido presentados al momento del análisis interino pre-especificado para el punto en que el 60% de los eventos esperados para el desenlace primario (i.e., progresión o muerte) hubiesen ocurrido, momento en el cual se contaba con 22.7% de los eventos esperados de muerte. Dichos resultados entonces, al ser tomados como finales para fines de la presente evaluación, se encontrarían sujetos al ajuste del 29% por sobreestimación de resultados para análisis interinos tal como se reporta en Bassler et al 2010 (Bassler et al. 2010). Siguiendo esta corrección, el RR ajustado sería de 0.9, con un $IC95\%: 0.59-1.42$, es decir que se acentúa la ausencia de diferencias. Los resultados corregidos concuerdan con los resultados de la comunicación corta mencionada anteriormente, donde luego de 3 años de seguimiento (Bahlis et al., en la revista Blood), no se observaron diferencias entre los grupos. Esta ausencia de diferencias se observa incluso con el RR no ajustado calculado por el equipo técnico del IETSI ($RR=0.82$, $IC95\%: 0.66-1.01$, $p=0.0678$).

Con lo mencionado se tiene que, el esquema triple con daratumumab no ha mostrado un beneficio en términos de SG ni calidad de vida sobre el esquema doble con solo

lenalidomida y dexametasona. En cuanto a los eventos adversos, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos de grado 3-4 en el grupo con daratumumab, en comparación con el grupo control, así como la ocurrencia de eventos adversos relacionados a la infusión de daratumumab. Dado un perfil desfavorable de toxicidad y tolerabilidad del esquema con daratumumab, se esperaría un impacto negativo del mismo sobre la calidad de vida, la cual no ha sido reportada en el artículo por Dimopoulos et al.

Dimopoulos et al. 2018 "Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX" (Meletios A. Dimopoulos et al. 2018)

Se trata de un análisis secundario exploratorio *post hoc* que tuvo como objetivo evaluar la eficacia comparativa del esquema triple con daratumumab vs el esquema doble sin daratumumab en subgrupos según número de tratamientos previos (1, 2-3, 1-3), tratamiento previo recibido (bortezomib, lenalidomida, y talidomida), refractariedad a bortezomib, tiempo desde el último tratamiento (>12 meses, ≤12 meses, >6 meses, y ≤6 meses antes de la aleatorización), y riesgo citogenético. La metodología del ensayo POLLUX ha sido descrita previamente en el presente dictamen preliminar. De relevancia para el dictamen, el artículo menciona que se evaluó también la calidad de vida asociada a la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) a través de EuroQol 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L), y European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30). Llama la atención que se hayan evaluado estos desenlaces ya que no se describe en la metodología del ensayo POLLUX la evaluación de la calidad de vida, ni en el registro en la página web clinicaltrials.gov ni en la sección metodológica del artículo por Dimopoulos et al., 2016 descrito anteriormente. Por lo que no queda claro en qué momento se tomaron los valores basales para estos desenlaces.

La mediana de duración del tratamiento fue de 24.5 (rango: 0-32.7) meses en el grupo con daratumumab y de 16 (rango: 0.2-32.2) meses en el grupo control. A la fecha de corte de la data el 7 de marzo del 2017, la mediana de seguimiento fue de 25.4 (rango: 0-32.7) meses.

Con respecto a la SG, el artículo reporta únicamente que a la fecha del análisis la data de SG se encontraba aún inmadura, y que el análisis final para dicho desenlace estaba planeado para cuando se observaran 330 eventos de muerte.

En relación a la calidad de vida, se menciona que se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del esquema con daratumumab en el cambio con respecto a los valores basales a la semana 48 y 56 en el Puntaje de Utilidad, y a las semanas 40, 48 y 56 con la Escala Visual Analógica del cuestionario EQ-5D-5L. También en el Puntaje de Salud Global de EORTC QLQ-C30 a las semanas 40, 48, 52, 68, 84 y 116. Aunque se menciona también que las mejorías no duraron por más de 3

mediciones consecutivas en ningún caso, y no se reportan valores de ningún tipo, ni de diferencias ni del análisis estadístico. Por otro lado, se reportan valores para los casos donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas que fueron para la mediana de tiempo hasta mejoría utilizando el Puntaje de Salud Global de EORTC QLQ-C30 (6.6 meses vs 6.5 meses; HR=1.03, IC95%: 0.81-1.30, p=0.820), ni la mediana de tiempo hasta mejoría utilizando el Puntaje de Utilidad del EQ-5D-5L (6.6 vs 10.2 meses; HR=1.23, IC95%: 0.97-1.57, p=0.089), ni utilizando la Escala Visual Analógica (6.9 vs 9.3 meses, HR= 1.14, IC95%: 0.89-1.45, p=0.283).

En conjunto, los resultados reportados por Dimopoulos et al., sugieren que no hay diferencias sostenidas en desenlaces de calidad de vida entre el esquema triple con daratumumab y el esquema doble sin daratumumab, aunque no se reporta ningún dato numérico para ninguno de los desenlaces de cambio con respecto a los valores basales, por lo que no se puede constatar el efecto de daratumumab sobre dichos desenlaces.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso del esquema triple de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, en comparación con el esquema doble de solo lenalidomida más dexametasona en el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractarios luego de al menos una línea de tratamiento previo. La evidencia identificada para la presente evaluación corresponde a cuatro GPC (NICE, ESMO, NCCN y ASCO), cuatro ETS (NICE, SMC, CADTH e IQWiG) y un ECA.

Las GPC identificadas concuerdan en que la elección del tratamiento post-recaída/refractariedad a ser elegido dependerá de diversos factores, dentro de los cuales se encuentra la terapia previa recibida y la tolerabilidad de cada paciente, entre otros. Sobre la base de ello, dos de las GPC (NCCN y ASCO) presentan recomendaciones similares en cuanto al uso de un esquema triple por sobre un esquema doble en general. Por otro lado, en la GPC de NICE no se incluyen esquemas triples, y específicamente no se incluye el esquema de interés, sino que más bien se recomienda el esquema lenalidomida más dexametasona. Esto puede deberse a que la guía se encuentra desactualizada, o a que la posición de NICE con respecto al uso del esquema triple de interés no se ha determinado a través de una ETS por parte de los mismos, ya que la compañía comercializadora de daratumumab no ha enviado una solicitud a NICE y ha manifestado además que no planea hacerlo. Finalmente, la GPC de ESMO recomienda tanto terapias triples como terapias dobles dentro de las alternativas de tratamiento en general, sin orden jerárquico, y dentro de las terapias triples se encuentra la de interés del presente dictamen. Todas las GPC utilizan como respaldo para la recomendación del uso de la terapia triple con daratumumab el ECA de fase III y etiqueta abierta descrito en el presente documento. En este punto cabe mencionar que, si bien las GPC actualizadas recomiendan el esquema daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, es importante tener en cuenta que las recomendaciones se basaron en un estudio que ha mostrado beneficio en SLP, más no en SG, ni calidad de vida o disminución de eventos adversos.

En cuanto a las ETS identificadas, la de SMC y CADTH concluyeron en recomendar el financiamiento de daratumumab en esquema triple dentro de los sistemas de salud escocés y canadiense, respectivamente. Aunque en ambos casos la recomendación estuvo sujeta a un acuerdo económico que permitiera que el tratamiento fuese costo efectivo en cada contexto. Ello principalmente debido a la incertidumbre con respecto al beneficio del tratamiento sobre la SG y la calidad de vida que se reflejan en la data del ensayo POLLUX utilizada en ambas ETS (resultados obtenidos a la fecha del primer corte de la data el 7 de marzo del 2016). Por otra parte, NICE emitió un documento donde explican que no han llevado a cabo una ETS del esquema triple con daratumumab debido a que, como se mencionó, la compañía comercializadora no ha enviado una solicitud de evaluación y ha manifestado que no lo hará. Finalmente, la ETS

de IQWiG concluye que existe un beneficio en términos de SG a favor de daratumumab únicamente para el subgrupo de mujeres, mientras que el beneficio en para hombres no ha sido probado; y reporta que no se observaron diferencias para los desenlaces de calidad de vida. Además, reporta una mayor frecuencia de eventos adversos severos asociados al tratamiento con daratumumab. Con respecto a dicha ETS cabe mencionar que la data utilizada para la evaluación corresponde a la obtenida a la fecha del segundo corte de la data el 30 de junio del 2016, a diferencia de las otras ETS que utilizaron los resultados reportados por Dimopoulos et al., 2016 correspondientes a la primera fecha de corte de la data, como se mencionó anteriormente. A pesar de ello, los elaboradores de la ETS de IQWiG no consideran un ajuste por sobreestimación por tratarse de un segundo análisis interino, descrito por Bassler et al., ni el aumento del riesgo de sesgo dado por el diseño adaptativo del ensayo, bajo el cual se pueden realizar modificaciones a cualquier aspecto del ensayo luego del primer análisis interino, lo cual resta confiabilidad en los resultados. Asimismo, es de notar que las estimaciones por subgrupos son solo carácter exploratorio.

Se identificó también un único ensayo de fase III que responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen al comparar el esquema triple de daratumumab más lenalidomida más dexametasona y el esquema doble lenalidomida más dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractariedad que han recibido al menos una línea de tratamiento. En este ensayo no se reportan resultados de calidad de vida, y los resultados de SG provenientes de un análisis interino no mostraron diferencia entre los esquemas comparados (HR: 0.64; IC95%: 0.40-1.01; p=0.0534, RR: 0.65; IC95%: 0.42-1.01; p=0.056). Más aún, al tratarse de un análisis interino, dichos resultados se encuentran sujetos a un mayor riesgo de error tipo I, es decir a una sobreestimación del efecto. Por lo cual se llevó a cabo la corrección descrita por Bassler et al., en el 2010 (Bassler et al. 2010), bajo la cual se toma en cuenta una sobreestimación promedio de 29% en los estimados. El resultado de dicha corrección muestra también una ausencia de diferencia entre los brazos de estudio (RR: 0.9; IC95%: 0.59-1.42). Dichos resultados corregidos concuerdan con los reportados en la comunicación corta mencionada anteriormente, donde luego de 3 años de seguimiento, no se observaron diferencias entre los grupos. Esta ausencia de diferencias se observa incluso con el RR no ajustado calculado por el equipo técnico (RR=0.82, IC95%: 0.66-1.01, p=0.0678). Con ello se tiene que, el esquema triple con daratumumab no ha mostrado un beneficio en términos de SG ni calidad sobre el esquema doble con solo lenalidomida y dexametasona.

Con respecto al perfil de seguridad, se observó que la frecuencia de eventos adversos serios fue mayor en el grupo que recibió terapia triple con daratumumab, en comparación con el grupo control, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, los eventos adversos severos se mostraron también en mayor frecuencia, y aunque no fue posible calcular el RR de la comparación para este desenlace con la data proveniente del artículo por Dimopoulos et al., 2016, se esperaría

que estos fueran más frecuentes en el grupo con daratumumab, tal como se muestra en el análisis por IQWiG mencionado anteriormente (i.e., HR de EAS=1.39, IC95%: 1.15-1.68, $p<0.001$), donde se considera data a la fecha del segundo corte, el 30 de Junio del 2016. Adicionalmente, se muestra una alta frecuencia de eventos adversos relacionados a la infusión de daratumumab, los cuales están presentes en cerca al 50% de los pacientes. Dado un perfil desfavorable de toxicidad y tolerabilidad del esquema con daratumumab, se esperaría un impacto negativo del mismo sobre la calidad de vida. Sin embargo, ni en el artículo publicado por Dimopoulos et al., 2016 ni en clinicaltrials.gov se reportan resultados de calidad de vida, y los obtenidos de un estudio post hoc identificado no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de estudio.

En conclusión, la evidencia principal en torno a la terapia triple con daratumumab en comparación con la terapia doble, corresponde a un ECA de fase III de etiqueta abierta que no muestra un beneficio del esquema triple en términos de SG ni calidad de vida, que son los desenlaces de interés de la PICO por ser los de relevancia desde la perspectiva del paciente. A ello se adiciona un perfil de seguridad que se muestra más tóxico en el esquema con daratumumab y una posible menor tolerabilidad a largo plazo por eventos adversos relacionados a la infusión del mismo. Finalmente, la inversión en un medicamento de alto costo como daratumumab no se ve justificada frente al escenario en el cual el esquema con daratumumab no ha mostrado ofrecer un beneficio adicional sobre la alternativa disponible dentro de la institución para los pacientes con MM en recaída o refractariedad previamente tratados, ni en términos de eficacia ni de seguridad.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso del esquema triple de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, en comparación con el esquema doble de solo lenalidomida más dexametasona en el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractarios luego de al menos una línea de tratamiento previo. La evidencia identificada para la presente evaluación corresponde a cuatro GPC (NICE, ESMO, NCCN y ASCO), cuatro ETS (NICE, SMC, CADTH e IQWiG) y un ECA de fase III.
- Dos de las cuatro GPC identificadas (ASCO y NCCN) recomiendan el uso de un esquema triple por encima de un esquema doble, y dentro de las alternativas de esquema triple recomienda el esquema de daratumumab más lenalidomida más dexametasona. Por otro lado, la GPC de ESMO recomienda esquemas dobles y triples sin un orden jerárquico, y la GPC de NICE recomienda únicamente el esquema doble de lenalidomida con dexametasona. Las recomendaciones sobre el uso del esquema triple con daratumumab se basan en el ensayo clínico de fase III incluido en el presente dictamen, donde, brevemente, solo se observan beneficios en SLP más no en SG ni calidad de vida.
- De las ETS identificadas que evaluaron el esquema triple con daratumumab, las de SMC y CADTH concluyeron en recomendar su financiamiento dentro de sus determinados contextos, siempre y cuando se cuente con un acuerdo económico con la compañía comercializadora que permita que el esquema sea costo-efectivo para los sistemas de salud correspondientes. Dichas evaluaciones económicas no son extrapolables al contexto de nuestro país, donde no se cuenta con soporte legal para negociaciones de precios. Por otro lado, la ETS de IQWiG concluye que existe un beneficio en términos de SG a favor de daratumumab únicamente para el subgrupo de mujeres, mientras que el beneficio para hombres no ha sido probado; es de notar que debido al diseño del estudio los análisis por subgrupo solo pueden ser considerados exploratorios. Asimismo, el análisis realizado por IQWi no consideró el ajuste por sobrestimación en análisis interinos descrito por Bassler et al. Por último, no se observaron diferencias para los desenlaces de calidad de vida, mientras que se observó una mayor frecuencia de eventos adversos severos asociados al tratamiento con daratumumab.
- En el ECA de fase III identificado para responder a la pregunta PICO se tiene que no se reportan desenlaces relacionados a la calidad de vida, y se muestran resultados de SG de un análisis interino. Los resultados reportados en el ensayo sobre la SG muestran una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de estudio (HR: 0.64; IC95%: 0.40-1.01; p=0.0534, RR: 0.65; IC95%: 0.42-1.01; p=0.056), la cual se acentúa aún más luego de la corrección

por sobreestimación en análisis interinos descrita por Bassler et al., 2010 (RR: 0.9; IC95%: 0.59-1.42). Dichos resultados ajustados se condicen con la comunicación corta publicada luego de 3 años de seguimiento, donde no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Con ello se tiene que, el esquema triple con daratumumab no ha mostrado un beneficio en términos de SG ni calidad adicional al ofrecido por el esquema doble con solo lenalidomida y dexametasona, el cual se encuentra disponible en la institución para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractariedad previamente tratados. A ello se suma un perfil de seguridad desfavorable para el esquema con daratumumab, donde se observa una mayor ocurrencia de eventos adversos serios y posiblemente menor tolerabilidad por los eventos adversos asociados a la infusión de daratumumab, los cuales no se encuentran en el esquema doble administrado oralmente.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso del esquema triple de daratumumab en los pacientes con MM en recaída o refractariedad luego de al menos una línea de tratamiento.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas también en las GPC incluidas en el presente dictamen.

Además, se recomienda que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Society of Clinical Oncology. 2019. "Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline."

Bahlis, Nizar, Meletios A Dimopoulos, Darrell J White, Lotfi Benboubker, Gordon Cook, Merav Leiba, P. Joy Ho, et al. 2018. "Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)." *Blood* 132 (Suppl 1): 1996. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112697>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis." *JAMA* 303 (12): 1180–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

Beurden-Tan, Chrissy H. Y. van, Margreet G. Franken, Hedwig M. Blommestein, Carin A. Uyl-de Groot, and Pieter Sonneveld. 2017. "Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (12): 1312–19. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.1663>.

Bird, Jennifer M., Roger G. Owen, Shirley D'Sa, John A. Snowden, Guy Pratt, John Ashcroft, Kwee Yong, et al. 2011. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma 2011." *British Journal of Haematology* 154 (1): 32–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x>.

Botta, Cirino, Domenico Ciliberto, Marco Rossi, Nicoletta Staropoli, Maria Cucè, Teresa Galeano, Pierosandro Tagliaferri, and Pierfrancesco Tassone. 2017. "Network Meta-Analysis of Randomized Trials in Multiple Myeloma: Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Patients." *Blood Advances* 1 (7): 455–66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016003905>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. "PCODR Expert Review Committee (PERC) Final Recommendation." https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_resub_fn_rec.pdf.

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. <https://doi.org/10.1159/000375392>.

Dimopoulos, Meletios A., Sagar Lonial, Darrell White, Philippe Moreau, Antonio Palumbo, Jesus San-Miguel, Ofer Shpilberg, et al. 2017. "Elotuzumab plus Lenalidomide/Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: ELOQUENT-2 Follow-up and Post-Hoc Analyses on Progression-Free Survival and Tumour Growth." *British Journal of Haematology* 178 (6): 896–905. <https://doi.org/10.1111/bjh.14787>.

Dimopoulos, Meletios A., Albert Oriol, Hareth Nahi, Jesus San-Miguel, Nizar J. Bahlis, Saad Z. Usmani, Neil Rabin, et al. 2016. "Daratumumab, Lenalidomide, and

Dexamethasone for Multiple Myeloma.” *The New England Journal of Medicine* 375 (14): 1319–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>.

Dimopoulos, Meletios A., Jesus San-Miguel, Andrew Belch, Darrell White, Lotfi Benboubker, Gordon Cook, Merav Leiba, et al. 2018. “Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of POLLUX.” *Haematologica* 103 (12): 2088–96. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194282>.

Dimopoulos, Meletios A., A. Keith Stewart, Tamás Masszi, Ivan Špička, Albert Oriol, Roman Hájek, Laura Rosiñol, et al. 2017. “Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Categorised by Age: Secondary Analysis from the Phase 3 ASPIRE Study.” *British Journal of Haematology* 177 (3): 404–13. <https://doi.org/10.1111/bjh.14549>.

Dimopoulos, Meletios Athanasios, Jonathan L. Kaufman, Darrell White, Gordon Cook, Maria Rizzo, Yingxin Xu, Kyle Fahrbach, et al. 2018. “A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-Containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-Analysis.” *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 18 (3): 163-173.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.12.011>.

“GLOBOCAN.” 2018. *Br J Haematol* 154 (1):32-75.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. “Daratumumab (Multiple Myeloma).” file:///C:/Users/matilde/Downloads/A17-40_Daratumumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf.

Liu, Jinghua, Hui Yang, Xiaochan Liang, Yuxin Wang, Jian Hou, Yanqin Liu, Jigang Wang, and Fan Zhou. 2017. “Meta-Analysis of the Efficacy of Treatments for Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Del(17p).” *Oncotarget* 8 (37): 62435–44. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18722>.

Łopuch, Sylwia, Paweł Kawalec, and Natalia Wiśniewska. 2015. “Effectiveness of Targeted Therapy as Monotherapy or Combined Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 20 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000159>.

Luo, Xian-Wu, Xue-Qing Du, Jie-Li Li, Xiao-Ping Liu, and Xiang-Yu Meng. 2018. “Treatment Options for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma: An Updated Evidence Synthesis by Network Meta-Analysis.” *Cancer Management and Research* 10: 2817–23. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S166640>.

Maiese, Eric M., Claire Ainsworth, Jean-Gabriel Le Moine, Outi Ahdesmäki, Judith Bell, and Emma Hawe. 2018. “Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis.” *Clinical Therapeutics* 40 (3): 480-494.e23. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.014>.

Moreau, P., J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hájek, et al. 2017. “Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4): iv52–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.

Moreau, Philippe, Tamás Masszi, Norbert Grzasko, Nizar J. Bahlis, Markus Hansson, Ludek Pour, Irwindeep Sandhu, et al. 2016. "Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." *The New England Journal of Medicine* 374 (17): 1621–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. "Multiple Myeloma." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Myeloma: Diagnosis and Management." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Daratumumab with Lenalidomide and Dexamethasone for Treating Relapsed or Refractory Multiple Myeloma." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta454/resources/daratumumab-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82604845090501>.

Nooka, Ajay K., Jonathan L. Kaufman, and Sagar Lonial. 2016. "Efficacy and Safety of Triplet versus Doublet Salvage Therapies among Relapsed Myeloma Patients: Meta-Analysis of Phase 3 Randomized Controlled Trials." *Journal of Clinical Oncology* 34 (15_suppl): 8020–8020. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8020.

Palumbo, Antonio, Asher Chanan-Khan, Katja Weisel, Ajay K. Nooka, Tamas Masszi, Meral Beksac, Ivan Spicka, et al. 2016. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." *The New England Journal of Medicine* 375 (8): 754–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>.

Richardson, Paul G., Vânia T. M. Hungria, Sung-Soo Yoon, Meral Beksac, Meletios Athanasios Dimopoulos, Ashraf Elghandour, Wieslaw W. Jędrzejczak, et al. 2016. "Panobinostat plus Bortezomib and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma: Outcomes by Prior Treatment." *Blood* 127 (6): 713–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018>.

Scottish Medicines Consortium. 2019. "Daratumumab 20mg/ML Concentrate for Solution for Infusion (Darzalex)." Scottish Medicines Consortium "Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex)".

Sun, Zhiqiang, Fang Zheng, Suwan Wu, Yanjuan Liu, Hehe Guo, and Yichen Liu. 2017. "Triplet versus Doublet Combination Regimens for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized Controlled Trials." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 113 (May): 249–55. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.018>.

Zhang, Tiantian, Sen Wang, Tengfei Lin, Jingmei Xie, Lina Zhao, Zhuoru Liang, Yangqiu Li, and Jie Jiang. 2017. "Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Novel Monoclonal Antibodies for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." *Oncotarget* 8 (20): 34001–17. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16987>.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DARATUMUMAB MÁS LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, EN COMPARACIÓN CON
LENALIDOMIDA MÁS DEXAMETASONA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIOS O
EN RECAÍDA LUEGO DE AL MENOS UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda daratumumab

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultados
	Fecha de búsqueda: 26 Agosto 2019		
Estrategia	#1	Multiple Myeloma [MeSH]	39567
	#2	Daratumumab [Supplementary Concept] OR daratumumab[Title/Abstract]	421
	#3	Lenalidomide [MeSH] OR Lenalidomide[Title/Abstract]	4219
	#4	Dexametasone [MeSH] OR Dexamethasone[Title/Abstract]	69471
	#5	#1 AND (#2 AND #3 AND #4)	49

De los 49 estudios identificados, al aplicar los filtros de acuerdo a los criterios de selección, se obtuvieron cuatro meta-análisis, cuatro revisiones sistemáticas, y seis ensayos clínicos. Estos fueron ingresados a la herramienta Rayyan para selección manual.