PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 35-2022

DARATUMUMAB 100MG/5ML Inyectable

EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, O BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA, PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO PREVIO.

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Junio de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Daratumumab Inyectable en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previo. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 35-2022. Lima, Perú.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA 4

1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4

1.1.1. Descripción de la condición clínica 4

1.1.2. Datos epidemiológicos 5

1.1.3. Tratamiento 6

1.2. Descripción de la tecnología de interés 7

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 7

1.2.2. Farmacodinamia 7

1.2.3. Farmacocinética 7

1.2.4. Indicaciones autorizadas de Daratumumab por las agencias reguladoras. 8

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME) 9

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) [2] 10

2. PREGUNTA CLINICA 10

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 11

3.1. Estrategia de búsqueda 11

3.2. Criterios de inclusión 11

3.3. Criterios de exclusión 12

3.4. Estudios identificados y seleccionados 12

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 12

4.1 SUMARIOS 12

4.2 Guías de Práctica Clínica 14

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias 16

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 18

5.1 Revisiones Sistemáticas 18

5.2 Ensayos Clínicos Controlados 18

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 23

6.1 Revisiones Sistemáticas 23

6.2 Ensayos Clínicos Controlados 23

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 25

6.4 VigiAccess 25

6.5 LEXICOMP 26

7. DATOS DE CONSUMO 27

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 28

9. RESUMEN 30

10. CONCLUSIONES 33

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN NORTE) solicita la inclusión de Daratumumab Inyectable, en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona; que han recibido al menos una línea de tratamiento previo. En la solicitud se reporta 8 casos anuales para las indicaciones solicitadas.

Denominación Común Internacional:	Daratumumab
Formulación solicitada	Daratumumab 100mg/5mL inyectable Daratumumab 400mg/20mL inyectable
Registro Sanitario[1]:	02 RS vigentes
Alternativas en el PNUME[2]:	Bortezomib más dexametasona

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, típicamente asociada a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal (o fragmento de inmunoglobulina) en el suero y/o la orina.

El MM evoluciona desde una etapa premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en ingles). El MM se caracteriza por daño de órganos diana, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa premaligna intermedia asintomática pero más avanzada denominada mieloma múltiple latente.[3]

La mayoría de los casos de MM surgen de la transformación maligna de las células plasmáticas del centro posgerminal. La ascendencia posgerminal de estas células se apoya principalmente en la identificación de mutaciones somáticas en la región variable de los genes de inmunoglobulina (Ig), que sirven como marcador del tránsito del centro germinal. Por definición, el cambio de clase se demuestra en MM IgG e IgA; mientras que los casos raros de MM IgM surgen de una célula plasmática del centro pregerminal.

La patogénesis de MM se puede conceptualizar como dos procesos secuenciales:

- Establecimiento de MGUS: parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas, muchas de las cuales se cree que son el producto de una respuesta anormal de las células plasmáticas a la estimulación antigénica. El resultado es un clon de células plasmáticas que produce inmunoglobulina monoclonal.

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Mar 2022.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.
[3] UpTodate. Multiple myeloma: Pathobiology. [actualizado 24 mar 22. Citado el 28 de may 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com

- Progresión de MGUS a MM: las agresiones adicionales al clon de células plasmáticas, ya sea a través de anomalías genéticas adicionales o cambios en el microambiente de la médula ósea, dan como resultado la progresión de MGUS a MM.

La mayoría de los pacientes presentan signos o síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso u otros órganos o con daño renal por exceso de cadenas ligeras.[4]

- Las manifestaciones clínicas comunes incluyen anemia, dolor óseo, creatinina o proteína sérica elevada, fatiga e hipercalcemia.
- Las manifestaciones menos comunes que requieren evaluación urgente incluyen compresión de la médula espinal, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia grave e hiperviscosidad.

En pacientes con sospecha de MM, se deben realizar las siguientes pruebas de diagnóstico: [4]

- Pruebas de detección iniciales: electroforesis de proteínas junto con inmunofijación y un ensayo de cadena ligera libre (FLC, por sus siglas en ingles) en suero.
- Para confirmar el diagnóstico de MM, se puede incluir adicionalmente una aspiración y biopsia de médula ósea, imágenes, un hemograma completo con diferencial y pruebas bioquímicas; además de una recolección de orina de 24 horas para electroforesis e inmunofijación.
- La resonancia magnética nuclear (RMN) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) pueden ser útiles para localizar la enfermedad focal.

Según International Myeloma Working Group, los criterios que definen al MM son la presencia de células plasmáticas de médula ósea clonales ≥10% o biopsia que demuestre plasmocitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes criterios:

- Evidencia de daño en órganos diana que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente:
  - Hipercalcemia: calcio sérico >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) mayor que el límite superior normal o >2,75 mmol/L (>11 mg/dL)
  - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >177 µmol/L (>2 mg/dL)
  - Anemia: valor de hemoglobina >2 g/dL por debajo del límite inferior normal, o un valor de hemoglobina <10 g/dL
  - Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía, TC o PET-CT.
- Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:
  - Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal ≥60%.
  - Relación de cadenas ligeras libres en suero ≥100 (cadenas involucradas: cadenas no involucradas)
  - >1 lesiones focales en estudios de resonancia magnética.

1.1.2. Datos epidemiológicos

En el año 2020, la base de datos de GLOBOCAN reportó [5]:

- 176 404 casos nuevos de mieloma múltiple (0,9% de todos los casos nuevos de cáncer) y 117 077 defunciones por esta causa a nivel mundial (1,2% de todas las muertes por causa de cáncer).

[4] UpTodate. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. [actualizado 26 may 22. Citado el 05 de junio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com
[5] International Agency for Research on Cancer. IARC-WHO. Global Cancer Observartory. GLOBOCAN 2020. [Internet]. [Citado el 10 jun 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr

  - En Perú, 850 casos nuevos de MM (1,2% de todos los casos nuevos de cáncer) y 640 defunciones por esta causa a nivel nacional (1,8% de todas las muertes por causa de cáncer).
- La tasa anual de incidencia estandarizada por edad, según sexo de MM fueron:
  - En todo el mundo: 2,2 por 100 000 en hombres y 1,5 por 100 000 en mujeres
  - En Sudamérica: 2,4 por 100 000 en hombres y 1,6 por 100 000 en mujeres
  - En Perú: 2,8 por 100 000 en hombres y 1,6 por 100 000 en mujeres

Según los datos estadísticos reportados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el año 2018 se registraron 102 casos nuevos de MM (1,4% de todos los casos nuevos de cáncer), distribuidos en 57 casos de hombre y 45 casos de mujeres.[6]

1.1.3. Tratamiento[7]

Si el paciente presenta MM activo, el tratamiento está indicado en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir la remisión, prolongar la supervivencia del paciente y preservar la calidad de vida. Todos los pacientes que requieran tratamiento deben someterse a terapia antitumoral de inducción. La edad y las comorbilidades condicionan si un paciente es candidato para una terapia de dosis alta y un trasplante de células madre (SCT).

Los regímenes de terapia de inducción incluyen regímenes basados en quimioterapia convencional y regímenes sin quimioterapia. Si los pacientes no responden a la terapia de inducción inicial, se debe probar una combinación o régimen diferente.

- Regímenes basados en quimioterapia convencional: usan dexametasona en combinación con Bortezomib más ciclofosfamida (VCD), bortezomib más doxorrubicina (PAD) o vincristina más doxorrubicina (VAD).
- Regímenes sin quimioterapia: usan dexametasona en combinación talidomida (TD), lenalidomida (RD), carfilzomib o bortezomib (VD). Estos regímenes pueden ser de dos o tres fármacos, asociando a los regímenes de 3 fármacos con tasas más altas de respuesta completa.
- Los pacientes que no son candidatos a trasplante pueden manejarse con varios regímenes de medicamentos diferentes. No existe un acuerdo universal sobre qué régimen debe usarse primero para la terapia de inducción; por lo tanto, las decisiones de tratamiento deben tener en cuenta la edad del paciente, el estado funcional y los riesgos asociados con cada régimen.

Casi todos los pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento eventualmente recaerán. La terapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM) debe tener en cuenta las terapias anteriores. Se debe considerar un agente de nueva generación de la misma clase y/o un anticuerpo monoclonal.

- Para los pacientes aptos con RRMM, se prefiere la terapia triple a la terapia doble porque se asocia con una mejor tasa de respuesta y supervivencia. Sin embargo, el riesgo de eventos adversos de grado 3 y 4 es mayor con la terapia triple.
- Para los pacientes que recaen durante o después de un régimen que contiene lenalidomida, una combinación basada en pomalidomida puede ser beneficiosa.

[6] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos Epidemiológicos. Casos nuevos de cancer registrados en el INEN, Periodo 2009-2018 (Ambos sexos). [Fecha de consulta: may 2022] Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/

[7] BMJ Best Practice. Multiple Myeloma. [actualizado 26 ago 21. Citado el 05 de junio 2022]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179/management-approach

- Para los pacientes que recaen durante o después de un régimen que contiene bortezomib pueden beneficiarse de un régimen combinado basado en carfilzomib.
- Pacientes que no pueden tolerar la terapia triple deben recibir terapia doble y pueden beneficiarse de la dexametasona en combinación con talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib o carfilzomib.
- Daratumumab, considerado como uno de los nuevos agentes aprobados para pacientes con RRMM, se puede emplear como:
  - Monoterapia en aquellos que hayan recibido al menos tres terapias previas.
  - En combinación con pomalidomida y dexametasona en quienes hayan recibido al menos dos terapias previas.
  - En combinación con lenalidomida o bortezomib más dexametasona en aquellos que hayan recibido al menos una terapia previa.

1.2. Descripción de la tecnología de interés [8]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

DARATUMUMAB Inyectable
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores/Agentes antineoplásicos/Anticuerpos monoclonales y anticuerpos de fármacos conjugados/ CD38 (grupos de diferenciación 38).
Código ATC: L01FC01

1.2.2. Farmacodinamia

<u>Mecanismo de acción</u>:

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

1.2.3. Farmacocinética

En las cohortes de 1 a 24 mg/kg, las concentraciones séricas máximas (Cmáx) tras la primera dosis de Daratumumab en monoterapia aumentaron en proporción aproximada a la dosis y el volumen de distribución fue consistente con la distribución inicial en el compartimento plasmático. Después de la última perfusión semanal, la Cmáx aumentó en una proporción superior a la dosis, que es consistente con la disponibilidad del fármaco mediada por la diana. El AUC aumentó en una proporción superior a la dosis y el aclaramiento (CL) disminuyó al aumentar la dosis. Estas observaciones sugieren que CD38 se puede saturar a dosis más altas, después de lo cual el impacto del aclaramiento de la unión a la diana se reduce al mínimo y el aclaramiento de Daratumumab se aproxima al aclaramiento lineal de la IgG1 endógena. El aclaramiento también disminuyó con dosis múltiples, lo cual puede estar relacionado con la disminución de la carga tumoral.

La semivida terminal aumenta al aumentar la dosis y con la administración repetida. La semivida terminal estimada media (desviación estándar [DE]) de Daratumumab después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La semivida terminal estimada de

[8] CIMA AEMPS. Darzalex 20mg/ml concentrado para Solucion para perfusion [Internet]. [actualizado 25 feb 2022, citado 10 may 2022]. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/

Daratumumab después de la última dosis de 16 mg/kg aumentó, pero no hay datos suficientes para una estimación fiable. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la semivida media (DE) asociada a la eliminación lineal inespecífica fue de aproximadamente 18 (9) días.

Al final de la administración semanal para la pauta de administración en monoterapia recomendada y dosis de 16 mg/kg, la media (DE) de la Cmáx sérica fue de 915 (410,3) microgramos/ml, un valor aproximadamente 2,9 veces mayor que el observado después de la primera perfusión. La media (DE) de la concentración sérica previa a la dosis (mínima) al final de la administración semanal fue de 573 (331,5) microgramos/ml.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional de Daratumumab en monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanza aproximadamente a los 5 meses del período de administración cada 4 semanas (para la 21ª perfusión), y la media (DE) del cociente de la Cmáx en estado estacionario y la Cmáx después de la primera dosis fue de 1,6 (0,5). La media (DE) del volumen de distribución central es de 56,98 (18,07) ml/kg.

Se realizaron tres análisis farmacocinéticos poblacionales adicionales en pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en combinación con otros tratamientos. Los perfiles de concentración-tiempo de daratumumab fueron similares para daratumumab en monoterapia y en combinación. La media estimada de la semivida de eliminación asociada al aclaramiento lineal de daratumumab en combinación fue de 15-23 días aproximadamente.

1.2.4. Indicaciones autorizadas de Daratumumab por las agencias reguladoras.

FDA[9]
En pacientes con mieloma múltiple • En combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre (SCT) y en pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido al menos menos una terapia previa. • En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un SCT. • En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para SCT. • En combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una terapia previa. • En combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido de uno a tres líneas previas de terapia. • En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas que incluyen lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP). • Como monoterapia, en pacientes que hayan recibido al menos tres líneas previas de terapia que incluye un IP y un inmunomodulador o que son doblemente refractarios a un IP y a un inmunomodulador agente.

[9] FDA Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Darzalex. Internet]. [actualizado 4 mar 2022, citado 5 jun 2022]. Disponible: https://www.accessdata.fda.gov

EMA[10]
En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico • En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes que no son candidatos a un SCT. • En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes que son candidatos a un SCT. *En pacientes con mieloma múltiple previamente tratados* • En combinación con dexametasona más lenalidomida o bortezomib • En combinación con pomalidomida y dexametasona cuando la enfermedad no ha mejorado con lenalidomida en combinación con medicamentos como inhibidores del proteasoma, o cuando la enfermedad ha reaparecido después de al menos dos tratamientos con estos medicamentos. • En monoterapia cuando la enfermedad ha reaparecido después del tratamiento con medicamentos contra el cáncer (incluidos los inhibidores del proteasoma) y medicamentos inmunomoduladores, o cuando la enfermedad no ha mejorado con estos medicamentos. *En pacientes con Amiloidosis AL recién diagnosticados.* • En combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona.

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 02 registros sanitarios vigentes de Daratumumab inyectable para las siguientes indicaciones[11]:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia previa.
- Como monoterapia, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a un IP y a un agente inmunomodulador.

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Daratumumab 100mg/5ml inyectable no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.[12]

En 2021[13], el Comité de Expertos de la OMS denegó la inclusión de daratumumab a la LME realizando las siguientes recomendaciones:

- El Comité de Expertos reconoció que daratumumab se asoció con un beneficio de supervivencia clínicamente importante para pacientes elegibles y no elegibles con reciente diagnóstico de MM, según los resultados informados en una revisión

[10] EMA European Medicines Agency. Darzalex [Internet]. [actualizado 1 abr 2022, citado 5 jun 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex#product-information-section
[11] DIGEMID. Consulta de Fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. Darzalex™. [Internet]. [actualizado mar 2017, citado 8 jun 2022]. Disponible en:https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[12] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[13] World Health Organization (WHO). The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO Model List of Essential Medicines and the 8th WHO Model List of Essential Medicines for Children). TRS Nº 1035. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://list.essentialmeds.org/recommendations/1305

sistemática Cochrane presentada en la solicitud. Además, el Comité señaló que los beneficios de daratumumab se observan consistentemente en todos los subgrupos de pacientes: recién diagnosticados elegibles para trasplante, recién diagnosticados no elegibles para trasplante y mieloma múltiple en recaída/refractario. Considerando la seguridad, el Comité señaló que la adición de daratumumab a la terapia convencional se asoció con un aumento modesto de la toxicidad.

- Sin embargo, el Comité expresó incertidumbre sobre la madurez de los datos de supervivencia global ya que el seguimiento de los principales estudios aún está en curso. Para la mayoría de los ensayos, el seguimiento fue de menos de 3 años. El Comité consideró que se requiere un seguimiento más prolongado para determinar la magnitud real del beneficio, los daños y su duración a fin de hacer recomendaciones para la inclusión de medicamentos contra el cáncer en la LME, especialmente en situaciones donde el precio es extremadamente alto, la cura es poco probable y donde se enumeran las alternativas existentes, como es el caso de daratumumab.
- El Comité señaló que daratumumab tiene un precio prohibitivo y no se ha encontrado que sea rentable, incluso en países de altos ingresos. El Comité expresó su preocupación por el efecto potencial de este medicamento en los presupuestos, que se utilizaría como parte de regímenes que incluyen otros medicamentos esenciales costosos recomendados en 2019 como bortezomib y lenalidomida.
- Si bien se reconoció la calidad de la solicitud al presentar evidencia que demuestra un beneficio clínico importante de daratumumab, el Comité no recomendó la inclusión de daratumumab en la LME debido a cierta incertidumbre en las estimaciones del beneficio por la inmadurez de los datos del ensayo. El Comité solicitó que se presente una solicitud con datos de supervivencia actualizados para su consideración por el Comité de Expertos en 2023.
- Sin comprometer a un futuro Comité de Expertos a una recomendación favorable para incluir daratumumab en la LME, el Comité recomendó que daratumumab se señale al Fondo de Patentes de Medicamentos como candidato para su consideración en negociar licencias orientadas a la salud pública. El resultado de las negociaciones podría proporcionar información importante para futuras consideraciones de LME sobre la accesibilidad potencial de este medicamento en países de ingresos bajos y medianos. El Comité consideró que daratumumab sería un fuerte candidato para la precalificación de la OMS y de esta manera facilitar el acceso a productos asequibles y de calidad garantizada en caso de que se incluya en la LME.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) [2]

Daratumumab 100mg/5ml inyectable no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de mieloma múltiple, ni alguna otra indicación.

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de MM con enfermedad activa que han progresado a al menos una línea de tratamiento que incluyó un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y/o un agente inmunomodulador (talidomida o lenalidomida), el uso combinado de Daratumumab con lenalidomida y dexametasona, o con bortezomib y dexametasona, en comparación con solo lenalidomida más dexametasona o con bortezomib mas dexametasona es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple con enfermedad activa que han progresado a al menos una línea de tratamiento que incluyó un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y/o un agente inmunomodulador (talidomida o lenalidomida). ECOG 0 - 2.
Intervención	• Daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona • Darutumumab en combinación con bortezomib y dexametasona
Comparador	• Lenalidomida más dexametasona • Bortezomib más dexametasona
Outocome (Desenlace)	• Prolongar la sobrevida global • Prolongar la sobrevida libre de progresión • Mejorar la tasa de respuesta (alcanzar respuesta completa, muy buena respuesta parcial) • Perfil de seguridad tolerable

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[14] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1

3.2. Criterios de inclusión
- Estudios que respondan a la pregunta de investigación

[14]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DynaMed
  - Management of Relapsed or Refractory Multiple Myelomas
- UpTodate.
  - Multiple myeloma: Treatment of first or second relapse
  - Multiple myeloma: Administration considerations for common therapies

Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- 2022 NCCN Guidelines Versión 5.2022. Mieloma multiple
- 2021 Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se encontró revisiones sistemáticas ni metaanálisis que respondieron a la pregunta PICO.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

5 ensayos clínicos

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED[15]

La estrategia de tratamiento y las opciones de régimen en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario dependen de:

- Las características y preferencias específicas del paciente como presencia de características de enfermedad de alto riesgo en la recaída, presencia de comorbilidades, estado funcional y objetivos generales de la atención
- Tratamiento previo y duración de la respuesta (si el régimen de tratamiento sistémico se usó como tratamiento primario y recayó > 6 meses después de completar el tratamiento, se puede considerar reutilizar ese régimen)
- Si el paciente es o no candidato para trasplante de células madre (SCT)
- Las opciones de tratamiento incluyen terapia sistémica, SCT y/o cuidados paliativos.

[15] DynaMed. Management of Relapsed or Refractory Multiple Myelomas No. T908510. [actualizado 30 nov 2018, citado el 22 abr 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~ T908510

La mayoría de las guías recomiendan la terapia sistémica para pacientes con MM en recaída o refractario (Recomendación fuerte). Hay múltiples opciones de terapia sistémica disponibles, sin embargo, las recomendaciones generalmente incluyen:

- Ofrecer terapia de 3 medicamentos dependiendo de lo que el paciente recibió antes y si respondió a él; los regímenes preferidos incluyen bortezomib, lenalidomida, daratumumab, carfilzomib o pomalidomida (Recomendación fuerte).
  - La adición de daratumumab a bortezomib más dexametasona puede aumentar la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en ingles) en pacientes con MM en recaída o refractario. (Nivel Dynamed 2, evidencia de nivel medio).
    Recomendación en base al ensayo CASTOR, ensayo aleatorizado sin cegamiento que comparó la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona en ciclos de 21 días versus solo bortezomib con dexametasona, en pacientes con MM refractario, en la cual el 23,9% recibieron más de 3 terapias previas, con una media de seguimiento de 7,4 meses.
  - La adición de daratumumab a lenalidomida más dexametasona puede aumentar la PFS en pacientes con MM en recaída o refractario. (Nivel Dynamed 2, evidencia de nivel medio)
    Recomendación en base al ensayo POLLUX, ensayo aleatorizado sin cegamiento que comparó la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con lenalidomida más dexametasona en ciclos de 28 días versus solo lenalidomida más dexametasona, en pacientes con MM refractario, en la cual el 19,2% recibieron más de 3 terapias previas, con una media de seguimiento de 13,5 meses.
- Considerar la terapia de 2 medicamentos para pacientes mayores o frágiles, con la opción de agregar un tercer medicamento si hay una mejora en el estado funcional (Recomendación débil)

UPTODATE [16,17]

La mayoría de los pacientes con mieloma múltiple (MM) experimentan recaídas en serie con el tiempo y, en última instancia, recibirán la mayoría de los agentes disponibles en algún momento durante el curso de su enfermedad. Por lo general, se sugiere un régimen de tres medicamentos que incluya un anticuerpo monoclonal en lugar de uno que no lo incluya (Grado 2B, recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

- Esta recomendación se basa de los resultados de dos metaanálisis en red que incorporaron comparaciones directas e indirectas, donde identificaron a la combinación de tres fármacos que contienen anticuerpos monoclonales entre los regímenes más activos en el MM recidivante.

La elección de la terapia para el MM en recidiva depende de las terapias anteriores recibidas, la respuesta a esas terapias y la probabilidad de que la enfermedad sea refractaria a agentes específicos. Es importante tener en cuenta que los pacientes que progresan con una dosis baja de un agente administrado en la terapia de mantenimiento pueden seguir siendo sensibles al mismo agente administrado en dosis estándar.

- Para la mayoría de los pacientes con MM sensible a la lenalidomida en la primera o segunda recaída, sugerimos un régimen de tres fármacos que contenga lenalidomida en lugar de regímenes que no contengan lenalidomida (Grado 2C, recomendación débil, evidencia de calidad baja).

[16] UpTodate. Multiple myeloma: Treatment of first or second relapse. [actualizado 3 jun 22. Citado el 10 de junio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com
[17] UpTodate. Multiple myeloma: Administration considerations for common therapies. [actualizado 04 ene 22. Citado el 10 de junio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com

  - Un régimen opcional preferido es Daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd). Esta recomendación se basa del ensayo POLLUX, que demostró mejoría en la tasa de supervivencia libre de progresión, además de tasas más altas de neutropenia, diarrea, infección del tracto respiratorio superior y tos en pacientes que recibieron el esquema DRd comparado con lenalidomida mas dexametasona sola. Cabe resaltar que no hubo diferencias en términos de supervivencia global.
- El tratamiento de la enfermedad refractaria a la lenalidomida se individualiza según la respuesta a la terapia previa y las toxicidades esperadas.
  - Para pacientes con MM refractarios a lenalidomida sola, se puede ofrecer daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd); entre otros regímenes que contengan un agente inmunomodulador diferente a lenalidomida. Esta recomendación se basó del ensayo CASTOR que demostró mejoría en la tasa de supervivencia libre de progresión, además de tasas más altas de trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, neuropatía sensorial periférica y segundos cánceres primarios en pacientes que recibieron el esquema DVd comparado con bortezomib mas dexametasona sola. Cabe resaltar que no hubo diferencias en términos de supervivencia global.
- Para pacientes con MM refractario tanto a lenalidomida como a bortezomib, ofrecemos daratumumab, carfilzomib y dexametasona (DKd) o daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd),
- Todos estos medicamentos tienen riesgos asociados y cronogramas de administración complejos, debiéndose tener las siguientes consideraciones:
  - La profilaxis contra el tromboembolismo se usa con regímenes que incorporan agentes inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida y pomalidomida.
  - Los inhibidores del proteasoma están asociados con un mayor riesgo de reactivación del herpes zóster por lo que se debe considerar la profilaxis antiviral.
  - La neuropatía periférica inducida por bortezomib se puede minimizar con ajustes en la vía (subcutánea en lugar de intravenosa) y la programación (semanal o más frecuente) de administración.
  - Los pacientes que reciben daratumumab reciben premedicación con corticosteroides para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre el tratamiento de Mileloma Múltiple[18]

Hay una variedad de tratamientos disponibles como opciones para MM tratado previamente que dependerá del tratamiento previo recibido y la duración de la respuesta. Las opciones incluyen tratamiento sistémico, SCT (para pacientes elegibles que no recibieron SCT como parte de su tratamiento inicial) o ensayo clínico.

Si ocurre una recidiva después de más de 6 meses de haber completado el tratamiento primario inicial, los pacientes pueden volver a ser tratados con el mismo régimen primario. Entre los regímenes preferidos para recidivas tempranas (1-3 terapias previas) se encuentra:

- Daratumumab/bortezomib/dexametasona (categoría 1, evidencia de alto nivel)
- Daratumumab/lenalidomida/dexametasona (categoría 1, evidencia de alto nivel)

[18]National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Versión 5.2022. Mieloma multiple. [publicado 9 mar 2022, citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma-spanish-latin-america.pdf

Cabe resaltar que ambos regímenes fueron agregados por el Panel NCCN como una opción preferida para el tratamiento de pacientes con MM recidivante/resistente al tratamiento, basado en los ensayos clínicos de fase III CASTOR y POLLUX, donde se obtuvo como resultado que estos regímenes estuvo asociado con mejor sobrevida libre de progresión en comparación con el régimen de bortezomib/dexametasona y lenalidomida/dexametasona respectivamente.

Entre los regímenes empleados en determinadas circunstancias para los pacientes con MM con recidivas tempranas se recomienda:

- Bortezomib/dexametasona (categoría 1): el Panel de la NCCN incluyo este régimen en base a los estudios que encontraron una mejora en la respuesta del 18-34% de los pacientes con MM recidivante o resistente al tratamiento que presentaron una enfermedad progresiva durante la monoterapia con bortezomib.
- Lenalidomida/dexametasona (categoría 1): para esta recomendación el panel de la NCCN se basó de dos ensayos que compararon la terapia con lenalidomida/dexametasona, versus solo dexametasona en pacientes con MM que habían recibido al menos un tratamiento previo (la mayoría de pacientes recibieron tres o más líneas previas de tratamientos con otros fármacos y más del 50% se habían sometido a un SCT), en la cual se informó una mayor mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TP) en el grupo de pacientes que recibieron lenalidomida/dexametasona. Cabe resaltar que solo un ensayo demostró mayor sobrevida global (SG) para el grupo de pacientes con lenalidomida/dexametasona.

Recomendaciones de European Hematology Association (EHA) and European Society for Medical Oncology (ESMO) sobre el tratamiento de Mileloma Múltiple [19]

- Para aquellos pacientes que recibieron terapia de primera línea basada en bortezomib sin lenalidomida o daratumumab, considerar un régimen basado en lenalidomida/dexametasona (Rd), como daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DaraRd) [I, A; evidencia de buena calidad, recomendación fuerte].
  - DaraRd proporciona la mejor PFS para pacientes con MM recidivantes/refractarios que han recibido de 1 a 3 líneas de terapia previas y tienen un perfil citogenético de riesgo estándar, siendo probable que DaraRd tenga un beneficio de supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) sobre Rd, sin embargo, no se demostró beneficios maduros en términos de supervivencia global.

- Para pacientes ancianos que recibieron Rd como terapia de primera línea sin Daratumumab o aquellos pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida después del SCT y están progresando (pacientes refractarios a la lenalidomida), considerar regímenes basados en pomalidomida, daratumumab o isatuximab. Entre estas opciones se encuentra daratumumab/bortezomib/dexametasona (DaraVd) [I, A; evidencia de buena calidad, recomendación fuerte].
  - Los pacientes tratados con DaraVd tuvieron mejor PFS en comparación con solo bortezomib/dexametasona (Vd). Cabe resaltar que esta guía enumera nuevos regímenes de tratamiento con combinaciones a base de daratumumab y otros fármacos que no responden a nuestra pregunta PICO (daratumumab/carfilzomib/dexametasona) con mejores resultados en términos de PFS pero que aún no cuentan con la aprobación de la EMA.

[19] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al; EHA Guidelines Committee; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

Guía de evaluación de tecnología de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[20]

En 2019, la NICE publicó la Guía de evaluación de tecnología "Daratumumab con bortezomib y dexametasona para mieloma múltiple previamente tratado", en la cual se recomendó el uso de daratumumab más bortezomib más dexametasona dentro del Cancer Drugs Fund como una opción para tratar el mieloma múltiple recidivante en personas que han recibido 1 tratamiento previo, solo si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso administrado.

Esta recomendación estuvo basada en los resultados del ensayo clínico CASTOR, que consideró solo a personas cuya enfermedad había respondido a al menos 1 tratamiento previo, por lo que ninguno de los pacientes del grupo control (bortezomib/dexametasona) habría tenido enfermedad refractaria. Este ECA demostró que, como segundo tratamiento, daratumumab más bortezomib más dexametasona mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con bortezomib más dexametasona.

Cabe resaltar que, a pesar de que la empresa proporciono datos adicionales de CASTOR que representaron 4,3 meses adicionales de seguimiento (mediana de seguimiento de 31,2 meses), estos datos también mostraron que daratumumab más bortezomib más dexametasona mejoraron la supervivencia general, pero aún estaban inmaduros porque una gran proporción de personas en ambos brazos aún estaban vivas.

Existe diferencias en las estimaciones de rentabilidad presentadas por la empresa y el comité de revisión de evidencia debido a la incertidumbre de los datos de supervivencia global en pacientes que reciben daratumumab más bortezomib más dexametasona en lugar de bortezomib más dexametasona. El comité recalco que, si las estimaciones de la compañía se confirmaban con datos de ensayos adicionales, existiría la posibilidad de que el régimen de tratamiento evaluado sea rentable. Por lo tanto, recomendó su uso en el Cancer Drugs Fund mientras se recopilan datos adicionales sobre la supervivencia a largo plazo.

Comité de transparencia de la Haute Autorité de Santé de Francia (HAS)[21]

En 2018, el Comité de transparencia de la HAS evaluó la extensión de la indicación de Daratumumab (Darzalex), donde se concedió su autorización de comercialización, en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de adultos que padecen mieloma múltiple y han recibido al menos un tratamiento previo.

El Comité de Transparencia baso sus conclusiones en los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados de etiqueta abierta:

- El ensayo CASTOR evaluó, en pacientes no refractarios a bortezomib, la adición de daratumumab a la combinación bortezomib/dexametasona (grupo DVd) versus esta misma combinación administrada sola (grupo Vd)

[20] Technology appraisal guidance [TA573]. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. [publicado 10 abr 2019, citado 14 jun 2022]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta573
[21] HAS. Commission de la Transparence Daratumumab -CT-16172. Publicado 21 feb 2018. [citado 12jun 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808583/en/darzalex-daratumumab-anticorps-monoclonal#asmr

  - Tras una media de seguimiento de 7,5 meses, se encontró mejoras en la mediana de supervivencia libre de progresión, el tiempo de progresión y tasa de respuesta a favor del grupo Dvd. Sin embargo, debido al corto tiempo de seguimiento no se logró demostrar mejora en la supervivencia global.
- El estudio POLLUX comparó, en pacientes no refractarios a lenalidomida, la adición de daratumumab a la combinación lenalidomida/dexametasona (grupo DRd) versus esta misma combinación administrada sola (grupo Rd).
  - Tras una media de seguimiento de 13,5 meses, se encontró mejoras en la mediana de supervivencia libre de progresión, el tiempo de progresión y tasa de respuesta a favor del grupo DRd. Sin embargo, debido al corto tiempo de seguimiento no se logró demostrar mejora en la supervivencia global.

Así mismo, los datos clínicos sobre el uso de Daratumumab en combinación (DVd o DRd) reportó un ligero aumento de las toxicidades habitualmente observadas con estos tratamientos, principalmente de tipo hematológico (neutropenia y trombocitopenia), siendo las interrupciones del tratamiento relacionadas con eventos adversos similares entre los grupos.

El Comité de Transparencia recalco que el beneficio clínico de Daratumumab en combinación con la terapia dual con lenalidomida/dexametasona o con bortezomib/dexametasona es sustancial para pacientes con mieloma múltiple que ya han recibido al menos un tratamiento previo, y presenta un menor beneficio clínico agregado en comparación con cada una de estas biterapias utilizadas solas.

Cabe mencionar que el Comité de transparencia de la HAS, no ha realizado una evaluación de la inclusión de Daratumumab tanto en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario como en el formulario minorista de las especialidades farmacéuticas reembolsables por el Seguro Nacional de Salud en la indicación solicitada en nuestra ETS; sin embargo, ha emitido dictámenes favorables para el reembolso de daratumumab en monoterapia como en regímenes en combinación en diferentes indicaciones clínicas que no responden a nuestra pregunta PICO.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI[22]

En nuestro país, en el año 2019, el IETSI evaluó la eficacia y seguridad de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparada con bortezomib y dexametasona, para pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.

El Comité evaluador resaltó que las GPC de Mayo Clinic y NCCN recomiendan el uso de la terapia triple daratumumab, bortezomib y dexametasona sobre el uso de la terapia doble bortezomib y dexametasona, en pacientes con MM en recaída o refractaria; y en caso de fragilidad o comorbilidades, recomiendan la terapia doble debido a posible intolerancia a la terapia triple. ESMO no establece una recomendación específica para el empleo de terapias triples en pacientes con MM en recaída o refractariedad. IMWG recomienda para pacientes en una segunda o posterior recaída esquemas de tres o cuatro productos farmacéuticos, sin establecer recomendaciones sobres esquemas en particular. Todas estas GPC incluyen al ensayo CASTOR como base de evidencia.

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

El comité considero la ETS en desarrollo de NICE (2018), la cual no recomendó el uso de esta terapia combinada debido a la incertidumbre sobre el beneficio real del empleo de esta tecnología; además de que la terapia triple daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparado con la terapia doble bortezomib y dexametasona, no representaría un uso costo-efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

IETSI concluyo que la evidencia disponible a la fecha de evaluación, provino únicamente del estudio CASTOR, donde recalcó que daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona tiene efectos en un desenlace subrogado o intermedio, como la PFS, pero no ha demostrado tener efectos sobre desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida en la población de interés. Otro punto que recalcó es la corta duración del estudio, lo que hace incierto determinar los beneficios a largo plazo de la terapia en estudio. A esto se sumó que la terapia triple con daratumumab en comparación a la terapia doble estuvo asociado con mayores tasas de eventos adversos severos y serios, incluyendo de tipo hematológicos, y además presentó una alta tasa de reacciones adversas relacionadas a la infusión.

Considerando que existe alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con el régimen combinado a base de daratumumab, sumado al posible perfil desfavorable de costo-oportunidad que demandaría su uso, el IETSI no aprobó el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona para el manejo de pacientes con MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontró revisiones sistemáticas ni metanálisis que evaluaron directamente la eficacia y seguridad de Daratumumab en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o en combinación con Bortezomib y Dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previa, en comparación con regímenes de doble terapia (Lenalidomida y Dexametasona o Bortezomib y Dexametasona) que respondan a nuestra pregunta a PICO.

Cabe resaltar, que a la fecha se encuentra revisiones sistemáticas con metanálisis que comparan la eficacia y seguridad de regímenes de triple terapia que incluyen agentes nuevos (anticuerpos monoclonales u otros inhibidores de proteasomas) combinados con un agente inmunomodulador o un inhibidor de proteasomas en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante. Sin embargo, estos estudios solo toman en cuenta a los ensayos POLLUX como único ensayo que incluye un régimen a base de daratumumab/lenalidomida/dexametasona y al ensayo CASTOR como único ensayo que incluye regímenes a base de daratumumab/bortezomib/dexametasona, lo cual es una limitación para poder dar respuesta a la pregunta PICO de la presente ETS.

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

Dimopoulos et al (2016)[23] realizaron el ensayo POLLUX, ensayo de fase 3, sin cegamiento, en la que asignaron al azar a 569 pacientes (mediana de 65 años de edad) con mieloma múltiple que habían recibido y respondido a una o más líneas de tratamiento previas para evaluar la eficacia de recibir lenalidomida y dexametasona solas (grupo control [Rd]) o en combinación con daratumumab (grupo de daratumumab [D-Rd]) en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o muerte.

El régimen empleado en el grupo de daratumumab fue:

- Daratumumab 16 mg/kg IV semanalmente durante 8 semanas (en los días 1, 8, 15 y 22; ciclos 1-2), cada 2 semanas durante 16 semanas (en los días 1 y 15; ciclos 3-6), luego una vez cada 4 semanas (después del ciclo 6) más;
- Lenalidomida 25 mg/día (si el aclaramiento de creatinina > 60 ml/min) o 10 mg/día (si el aclaramiento de creatinina es de 30-60 ml/min) por vía oral los días 1-21 de cada ciclo más;
- Dexametasona 40 mg/semana: se dividió en 20 mg antes de la infusión y 20 mg al día siguiente

El régimen empleado en el grupo control fue:

- Lenalidomida 25 mg/día (si el aclaramiento de creatinina > 60 ml/min) o 10 mg/día (si el aclaramiento de creatinina es de 30-60 ml/min) por vía oral los días 1-21 de cada ciclo más;
- Dexametasona 40 mg/semana
  - Los pacientes de ambos grupos mayores de 75 años o cuyo IMC era menor a 18,5 kg/m^2 recibieron dexametasona a dosis de 20 mg/semana a criterio del su medico,

Los pacientes habían recibido entre 1 a 11 líneas (mediana 1) de terapia previa, incluido el 19,2 % con ≥ 3 líneas de terapia. Las terapias previas incluían inhibidores del proteasoma (85,6%) y fármacos inmunomoduladores (55,2%), incluida la lenalidomida (17,6%), y el 43,9 % de los pacientes habían recibido un IP y un IMiD. El 63,3% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre. El 23% en el grupo de daratumumab y el 4 % en el grupo control interrumpieron el tratamiento (principalmente debido a la enfermedad progresiva o eventos adversos).

El ensayo se evaluó en un análisis intermedio siguiendo una regla preespecificada basada en el número de eventos de la variable principal (supervivencia libre de progresión).

Los resultados de PFS comparando el grupo D-Rd versus el grupo Rd fueron:

- En una mediana de seguimiento 13,5 meses se informó un total de 169 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (18,5% vs 41,0%; HR para la progresión de la enfermedad o muerte: 0,37: IC 95%, 0,27 a 0,52; P<0,001).
- La tasa de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue mayor para el grupo D-Rd (83,2% vs 60,1%; p < 0,001)
- No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de daratumumab, en comparación con 18,4 meses en el grupo de control. (p < 0,001)

Los resultados secundarios comparando el grupo D-Rd versus el grupo Rd fueron:

- La tasa de respuesta global en la población de pacientes que tuvieron una respuesta evaluable fue mayor (92,9% vs 76,4 %; p <0,001).

[23] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, et al POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1607751. PMID: 27705267.

- La tasa de respuesta parcial muy buena o mejor fue significativamente mayor (75,8% vs 44,2%, p<0,001).
- La tasa de respuesta completa o mejor fue significativamente mayor (43,1% vs 19,2%, p<0,001; NNT 5).
- El grupo de D-Rd demostró una mejora en la tasa de respuestas más profundas, incluida la negatividad de enfermedad mínima residual (22,4% vs 4,6%; p < 0,0001).
- Se requirieron varios meses de terapia continua para obtener una respuesta completa No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de daratumumab, en comparación con 17,4 meses en el grupo de control.
- En el análisis intermedio, se observaron un total de 75 muertes (30 pacientes en el grupo de daratumumab y 45 en el grupo de control). La tasa de Kaplan-Meier de supervivencia general a los 12 meses fue del 92,1 % en el grupo de daratumumab y del 86,8 % en el grupo de control El seguimiento para la supervivencia a largo plazo está en curso.

Los autores concluyeron que la adición de daratumumab a la lenalidomida y la dexametasona prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Sin embargo, una limitación de este estudio es que debido al corto tiempo de seguimiento no se pudo obtener resultados confiables de supervivencia global.

Bahlis y cols (2020)[24] realizaron el análisis del ensayo POLLUX, después de una mediana de seguimiento de 44,3 meses, donde un total de 158 (55,8%) pacientes del grupo D-Rd y 237 (84,3%) pacientes del grupo Rd habían interrumpido el tratamiento debido a enfermedad progresiva o eventos adversos

- La mediana de supervivencia libre de progresión se alcanzó después de 44,5 meses en el grupo de daratumumab y después de 17,5 meses en el grupo de control (HR 0,44; IC 95%, 0,35–0,55; P < 0,0001).
- El grupo de daratumumab demostró una tasa de respuesta global más alta (92,9 vs 76,4%; p < 0,0001) y respuestas más profundas, incluida una respuesta completa o mejor (56,6 vs 23,2%; p < 0,0001) y negatividad de enfermedad residual mínima (30,4 vs 5,3%; p < 0,0001).
- La mediana del tiempo hasta la siguiente terapia se prolongó en el grupo de daratumumab (50,6 vs 23,1 meses; HR, 0,39; IC 95%, 0,31–0,50; P < 0,0001).
  - La mediana de supervivencia libre de progresión hasta la siguiente terapia no se alcanzó en el grupo de daratumumab versus 31,7 meses en el grupo control (HR, 0,53; IC 95%, 0,42–0,68; P < 0,0001; reducción del 47% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en la siguiente línea de terapia)
- La tasa de supervivencia global a 42 meses fue del 65% con daratumumab frente al 57% con el grupo control. No se alcanzó la mediana de supervivencia global, por lo que el seguimiento para SG está en curso.
- No se observaron nuevos problemas de seguridad después de una mediana de 34 meses de exposición en el grupo de daratumumab.

Cabe resaltar que estos hallazgos continúan respaldando la evidencia de certeza moderada del beneficio en la supervivencia libre de progresión del régimen de triple terapia basado en daratumumab/lenalidomida/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractario/recidivante. Sin embargo, se debe tomar con cautela estos resultados

[24] Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al J. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001798; PMCID: PMC7326710.

y considerar continuar a la espera de los próximos resultados de seguimiento de este ensayo, debido a que hasta la fecha continuamos con la incertidumbre sobre el beneficio clínico en términos de mediana de supervivencia global.

Plesner y cols (2021)[25] presentaron los resultados de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) informado por los pacientes (PRO) de POLLUX, evaluados mediante el Cuestionario EORTC QLQ-C30 y EuroQol (EQ -5D-5L).

Las tasas de cumplimiento de la evaluación PRO fueron altas y similares en los grupos de daratumumab y grupo control hasta el ciclo 40 (semana 156).

En este análisis durante el tratamiento, los cambios medios desde el inicio fueron significativamente mayores en el estado de salud global, el funcionamiento físico y las puntuaciones de dolor según el cuestionario EORTC QLQ-C30 en el grupo de daratumumab y grupo control en múltiples puntos de tiempo; sin embargo, la magnitud de los cambios fue baja, lo que sugiere que no hubo un impacto significativo en CVRS.

Por lo tanto, se concluye que en el estudio POLLUX, la CVRS basal se mantuvo con un tratamiento prolongado con terapia triple de daratumumab/lenalidomida/dexametasona.

Palumbo y cols (2016)[26] realizaron el ensayo CASTOR, ensayo de fase 3, sin cegamiento, en la que asignaron al azar a 498 pacientes (mediana de 64 años de edad) con mieloma múltiple en recaída y refractario para evaluar la eficacia de recibir bortezomib y dexametasona solas (grupo control) o en combinación con daratumumab (grupo de daratumumab) en ciclos de 21 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o muerte.

El régimen empleado en el grupo de daratumumab fue:

- Daratumumab 16 mg/kg IV semanalmente (en los días 1, 8, 15; ciclos 1-3), una vez cada 3 semanas (día; ciclos 4-8), luego una vez cada 4 semanas (después del ciclo 8) más;
- Bortezomib 1,3 mg/m^2 (en los días 1, 4, 8, 11; ciclos 1-8)
- Dexametasona 20 mg, los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo.

El régimen empleado en el grupo control fue:

- Bortezomib 1,3 mg/m^2 (los días 1, 4, 8, 11; ciclos 1-8)
- Dexametasona 20 mg, los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo.
  - Los pacientes de ambos grupos mayores de 75 años o cuyo IMC era menor a 18,5 kg/m^2 recibieron dexametasona a dosis de 20 mg/semanal según criterio médico.

Los pacientes habían recibido entre 1 a 10 líneas (mediana 2) de terapia previa, incluido el 23,9% con ≥ 3 líneas de terapia. Las terapias previas incluían inhibidores del proteasoma (68,2%) y fármacos inmunomoduladores (75,7%), incluido Bortezomib (65,5%), y el 48,4 % de los pacientes habían recibido un IP y un IMiD. El 61,2% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre. El 30,5% en el grupo

[25] Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Br J Haematol. 2021 Jul;194(1):132-139. doi: 10.1111/bjh.17435. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33822368.
[26] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PMID: 27557302.

de daratumumab y el 43,9% en el grupo control interrumpieron el tratamiento (principalmente debido a la enfermedad progresiva o eventos adversos).

El ensayo se evaluó en un análisis intermedio siguiendo una regla preespecificada basada en el número de eventos de la variable principal (supervivencia libre de progresión).

Los resultados de PFS comparando el grupo daratumumab versus el grupo control fueron:

- En una mediana de seguimiento 7,4 meses se informó un total de 189 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (67 en el grupo daratumumab vs 122 en el grupo control).
- La tasa de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 60,7% versus el 26,9%. (p < 0,001)
- No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de daratumumab, en comparación con 7,2 meses en el grupo de control. (HR 0,39; IC 95% 0,28 - 0,53; p < 0,001)

Los resultados secundarios comparando el grupo daratumumab versus el grupo control fueron:

- La tasa de respuesta global en la población de pacientes que tuvieron una respuesta evaluable fue del 82,9% frente al 63,2% (p<0,001).
- La tasa de respuesta parcial muy buena o mejor fue significativamente mayor (59,2% vs 29,1%, p<0,001).
- La tasa de respuesta completa o mejor fue significativamente mayor en el grupo daratumumab (19,2% vs 9,0%, p<0,001; NNT 11).
- La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 0,9 meses en el grupo de daratumumab y de 1,6 meses en el grupo de control. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de daratumumab, en comparación con 7,9 meses en el grupo de control.
- En el análisis intermedio, el comité de seguimiento de datos y seguridad recomendó ofrecer daratumumab a todos los pacientes con progresión de la enfermedad. Debido al corto período de seguimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión mientras los pacientes recibían la siguiente línea de tratamiento (PFS 2), así como la supervivencia general, no se alcanzaron en ninguno de los grupos de tratamiento.
- Un total de 65 muertes durante el curso del estudio (29 en el grupo de daratumumab frente a 36 en el grupo de control; HR, 0,77; IC 95% 0,47 - 1,26). El seguimiento para la supervivencia a largo plazo está en curso.

Los autores concluyeron que la adición de daratumumab a bortezomib y dexametasona prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario comparados con recibir solo bortezomib y dexametasona. Sin embargo, una limitación de este estudio es que debido al corto tiempo de seguimiento no se pudo obtener resultados confiables de supervivencia global.

Mateos y cols (2020)[27] realizaron el análisis del ensayo CASTOR, después de una mediana de seguimiento de 40 meses.

- La mediana de supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente después de 16,7 meses en el grupo de daratumumab y después de 7,1 meses en el grupo de control (HR 0,31; IC 95%, 0,25–0,40; p < 0,0001).

[27] Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623. Epub 201 9 Oct 9. PMID: 32482541.

  - El subgrupo que recibió 1 terapia previa tuvo mayor mediana de FPS con la adición de daratumumab (27,0 vs. 7,9 meses; HR 0,22; IC 95% 0,15 - 0,32; p < 0,0001).
  - El subgrupo que recibió 1 a 3 líneas de terapia previa tuvo mayor mediana de FPS con la adición de daratumumab (18,0 vs. 7,3 meses; HR 0,31; IC 95% 0,25-0,40; p < 0,0001).
- El grupo de daratumumab demostró una tasa de respuesta global más alta (85% vs 63%; p < 0,0001) y mayores tasas de respuesta parcial muy buena o mejor (63% vs 29%), incluida una respuesta completa o mejor (30 vs 10%; p < 0,0001) y negatividad de enfermedad residual mínima (14% vs 3%; p < 0,0001).
- La mediana de supervivencia libre de progresión hasta la siguiente terapia se prolongó en el grupo de daratumumab (34,2 vs 20,3 meses; HR 0,48; IC 95% 0,38–0,61; p < 0,0001).
- No se ha alcanzado la mediana de supervivencia general (SG). En el momento del análisis, se observaron 102 muertes en el grupo de daratumumab y 119 muertes en el grupo control. El seguimiento para SG está en curso.
- No se observaron nuevos problemas de seguridad después de una mediana de 40 meses de exposición en el grupo de daratumumab.

Cabe resaltar que estos hallazgos continúan respaldando la evidencia de certeza moderada del beneficio en la supervivencia libre de progresión del régimen de triple terapia basado en dartumumab/bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma multiple refractario/recidivante. Sin embargo, se debe tomar con cautela estos resultados y considerar continuar a la espera de los próximos resultados de seguimiento de este ensayo, debido a que hasta la fecha persiste la incertidumbre sobre el beneficio clínico en términos de mediana de supervivencia global.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontró revisiones sistemáticas ni metaanálisis que evaluaron directamente la eficacia y seguridad de Daratumumab en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o en combinación con Bortezomib y Dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previa, en comparación con regímenes de doble terapia (Lenalidomida y Dexametasona o Bortezomib y Dexametasona) que respondan a nuestra pregunta a PICO.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

Dimopoulos et al (2016)[24] realizaron el ensayo POLLUX, ensayo de fase 3, sin cegamiento, en la que se evaluó la seguridad en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante que fueron aletaorizados para recibir lenalidomida y dexametasona solas (grupo control) o en combinación con daratumumab (grupo de daratumumab) en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o muerte.

- Los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia > 10% en el grupo de daratumumab frente al grupo control fueron neutropenia, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y tos, la mayoría de los cuales se debieron a una exposición más prolongada al tratamiento en el grupo de daratumumab.
- Se notificó trombosis venosa profunda en el 1,8% de pacientes del grupo de daratumumab y en el 3,9% de pacientes del grupo control.

- Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron neutropenia (51,9% frente al 37,0%), trombocitopenia (12,7% frente al 13,5%) y anemia (12,4% frente al 19,6%); neutropenia más común con daratumumab (no se informó el valor de p)
- Con respecto a los eventos adversos no hematológicos de grado 3 o 4, las incidencias de diarrea e infecciones (neumonía), fatiga, náuseas y disnea fueron ligeramente más altas en el grupo de daratumumab que en el grupo control.
- Se reportó mayor número de eventos adversos graves en el grupo de daratumumab en comparación con el grupo control (48,8% vs 42%, no se informó el valor de p), entre los cuales la neumonía fue la más frecuente (8,1% vs 8,5%)
- Se reportó eventos adversos que llevaron a la muerte en el 3,9% de pacientes del grupo daratumumab frente al 5,3% del grupo control, debido principalmente a injuria renal aguda, shock séptico y neumonía.
- El 47,7% del grupo de daratumumab notificó reacciones relacionadas con la infusión (tos, disnea y vómitos), que en su mayoría fueron leves y ocurrieron con mayor frecuencia durante la primera infusión.

Los autores concluyeron que Daratumumab/lenalidomida/dexametasona se asoció con reacciones relacionadas con la infusión y una mayor tasa de neutropenia que el grupo control. Cabe mencionar que, en los análisis de seguimiento del ensayo, no se encontró variación en la seguridad del régimen Daratumumab/lenalidomida/dexametasona.

Palumbo y cols (2016)[27] realizaron el ensayo CASTOR, ensayo de fase 3, sin cegamiento, en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario para evaluar la seguridad de recibir bortezomib y dexametasona solas (grupo control) o en combinación con daratumumab (grupo de daratumumab) en ciclos de 21 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o muerte.

- Los eventos adversos de grado 3 o 4 fueron mayores en el grupo de daratumumab que en el grupo de control (76,1% vs 62,4%).
- Tres de los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes informados en el grupo de daratumumab y el grupo de control fueron trombocitopenia (45,3% vs 32,9%), anemia (14,4% vs 16,0%) y neutropenia (12,8% vs 4,2%).
- Con respecto a los eventos adversos hematológicos de cualquier grado, la trombocitopenia, neutropenia y linfopenia fueron más frecuentes en el grupo de daratumumab.
- Con respecto a los eventos adversos no hematológicos, la tasa de cualquier grado de neuropatía sensorial periférica fue mayor en el grupo de daratumumab que en el grupo control (47,3% vs 37,6%), aunque la tasa de neuropatía sensorial periférica de grado 3 o 4 fue similar en los dos grupos.
- Las tasas de infecciones e infestaciones de grado 3 o 4 fueron similares en los dos grupos, y las tasas de eventos hemorrágicos de cualquier grado fueron del 7,0% en el grupo de daratumumab y del 3,8 % en el grupo de control.
- La tasa de cánceres primarios secundarios fue ligeramente mayor en el grupo de daratumumab comparado con el grupo control (2,5% vs 0,4%); la mayoría de estos cánceres se habían desarrollado dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento de prueba y ocurrieron en pacientes que habían estado expuestos previamente a fármacos inmunomoduladores y agentes alquilantes.
- Se reportó eventos adversos que llevaron a la muerte en 5,3% de pacientes del grupo daratumumab frente al 5,9% del grupo control, debido principalmente al deterioro general de la salud física.
- El 45,3% del grupo de daratumumab notificó reacciones relacionadas con la infusión (disnea 10,7%, broncoespasmo 9,1% y tos 7,0%), que en su mayoría fueron leves y ocurrieron con mayor frecuencia durante la primera infusión.

Los autores concluyeron que Daratumumab/bortezomib/dexametasona se asoció con reacciones relacionadas con la infusión y una mayor tasa de trombocitopenia y neutropenia que el grupo de bortezomib y dexametasona solo. Cabe mencionar que, en los análisis de seguimiento del ensayo, no se encontró variación en la seguridad del régimen Daratumumab/bortezomib/dexametasona.

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[28]

El CENAFyT, al 01 de junio de 2022, cuenta con 157 registros que reportaron 407 reacciones adversas asociadas al principio activo daratumumab inyectable. Las reacciones adversas reportadas con una frecuencia mayor al 10% fueron diarrea, reacción en la zona de administración y tos.

Nº	MedDRA TERMINOLOGY	TOTAL
1	SOC: Exploraciones complementarias	22
2	SOC: Infecciones e infestaciones	49
3	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	38
4	SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	10
5	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	2
6	SOC: Trastornos cardiacos	5
7	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	13
8	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	23
9	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	11
10	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	1
11	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	3
12	SOC: Trastornos del sistema nervioso	26
13	SOC: Trastornos gastrointestinales	45
14	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	66
15	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	17
16	SOC: Trastornos oculares	2
17	SOC: Trastornos psiquiátricos	19
18	SOC: Trastornos renales y urinarios	4
19	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	37
20	SOC: Trastornos vasculares	14
	TOTAL	**407**

6.4 VigiAccess[29]

[28] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: may 2022]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

[29] WHO. Uppsala Monitoring Centre. Daratumumab. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 jun 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2015 hasta el 2022 se recuperó un total de 11232 registros que reportaron 20770 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento Daratumumab.

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	SOC: Infecciones e infestaciones	2112
2	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2937
3	SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	787
4	SOC: Problemas relativos a productos	62
5	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	227
6	SOC: Trastornos cardiacos	609
7	SOC: Trastornos congénitos, familiares y genéticos	7
8	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	650
9	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1404
10	SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama	16
11	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	401
12	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	10
13	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	351
14	SOC: Trastornos del sistema nervioso	1219
15	SOC: Trastornos endocrinos	10
16	SOC: Trastornos gastrointestinales	1147
17	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3207
18	SOC: Trastornos hepatobiliares	131
19	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	540
20	SOC: Trastornos oculares	235
21	SOC: Trastornos psiquiátricos	338
22	SOC: Trastornos renales y urinarios	327
23	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2008
24	SOC: Trastornos vasculares	623
25	SCO: Investigaciones	1382
26	SOC: Circunstancias sociales	30
	TOTAL	**20770**

6.5 LEXICOMP[30]

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario.

[30] Lexicomp. Daratumumab: Drug information. Topic 105443 Version 159.0 [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com

- >10%:
  - Gastrointestinales: estreñimiento (15 %), disminución del apetito (15 %), diarrea (16 %; grado 3: 1 %), náuseas (27 %), vómitos (14 %)
  - Hematológicos y oncológicos: Anemia (45%; grado 3: 19%), linfocitopenia (72%; grado 3: 30%; grado 4: 10%), neutropenia (60%; grado 3: 17%; grado 4: 3%), trombocitopenia (48%; grado 3: 10%; grado 4: 8%)
  - Sistema nervioso: Fatiga (39%), dolor de cabeza (12%)
  - Neuromuscular y esquelético: artralgia (17 %), dolor de espalda (23 %), dolor en las extremidades (15 %), dolor torácico musculoesquelético (12 %)
  - Respiratorio: Tos (21%), disnea (15%), congestión nasal (17%), nasofaringitis (15%), neumonía (11%), infección del tracto respiratorio superior (20%)

- 1% a 10%:
  - Cardiovasculares: Hipertensión (10%)
  - Infección: Infección por herpes zoster (3%)
  - Sistema nervioso: escalofríos (10%)
  - Varios: Deterioro de la salud física (3%)
- <1 %,
  - Inmunológica: desarrollo de anticuerpos (incluida la neutralización)
  - Infección: Reactivación del VHB

- Frecuencia no definida:
  - Hematológico y oncológico: prueba de Coombs indirecta positiva
  - Oftálmica: glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo (ciliocoroideo), miopía (aguda)

- Postcomercialización:
  - Gastrointestinales: Pancreatitis
  - Hipersensibilidad: anafilaxia
  - Infección: enfermedad por citomegalovirus, listeriosis

7. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Daratumumab inyectable no ha sido reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021. Los consumos de bortezomib 3,5mg inyectable en los establecimientos de salud fueron:

PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	UNIDADES CONSUMIDAS MINSA - 2021
Bortezomib 3,5mg inyectable	Inyectable	3582
Lenalidomida 10mg tableta	Tableta	5179

La disponibilidad de Daratumumab inyectable reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[31], actualizada al 15 de junio de 2022, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en ningún establecimiento farmacéutico público del MINSA.

[31] MINSA. SISMED. Daratumumab. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización:15 jun 2022; Fecha de consulta: 15 jun 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

La disponibilidad de Bortezomib 3,5mg inyectable reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[32], actualizada al 20 junio de 2022, reporta que hay disponibilidad de este producto farmacéutico en 7 establecimientos farmacéuticos públicos del MINSA.

STOCK Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL

Ipress_buscador: Search | Producto_buscador: bortezo

Fecha de reporte más reciente: 20/06/2022

Filtros | Resumen | Stock Productos | Cumplimiento | EE.SS. / Almacenes

MREG	DIRESA / GERESA / DIRIS	COD. IPRESS	IPRESS	COD. PRODUCTO	PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TIPO SUM.	STOCK	CPMA	MSD	PRECIO MES ANTERIOR	INDICADOR	ULT
			CARRION									
LIMA	LIMA CENTRO	06206	HOSP. NACIONAL DOS DE MAYO	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	12,91	0,00	S/ 58,00	Desabastecido	20/0
LIMA	LIMA CENTRO	06207	HOSP. NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	22,00	0,00	0,00 90,52	Desabastecido	15/0
LIMA	LIMA CENTRO	06210	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	1.252	176,25	7,10	S/ 78,12	Sobrestock	20/0
LIMA	LIMA ESTE	05946	HOSP. NACIONAL HIPOLITO UNANUE	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	9,67	0,00	S/ 232,32	Desabastecido	15/0
LIMA	LIMA NORTE	07633	HOSP. NACIONAL CAYETANO HEREDIA	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	200	21,33	9,38	S/ 93,75	Sobrestock	20/0
LIMA	LIMA SUR	05987	HOSP. MARIA AUXILIADORA	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	32	5,33	6,00	S/ 93,75	Normostock	20/0
NORTE	CAJAMARCA IV - JAEN	04210	HOSP. GRAL. JAEN	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	100	0,00	0,00	S/ 67,01	Sin_Rotación	20/0
NORTE	LA LIBERTAD	07277	INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - LUIS PINILLOS GANOZA - IREN	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	65	13,00	5,00	S/ 59,72	Normostock	20/0
NORTE	LAMBAYEQUE	11470	HOSP. REGIONAL LAMBAYEQUE	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	9,78	0,00	S/ 118,75	Desabastecido	19/0
SUR	AREQUIPA	01231	HOSP. REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	7,25	0,00	S/ 80,00	Desabastecido	31/0
SUR	AREQUIPA	01232	HOSP. GOYENECHE	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	0	7,33	0,00	S/ 80,00	Desabastecido	08/0
SUR	AREQUIPA	07397	INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	20315	BORTEZOMIB 3.5 mg INYECTABLE	S	215	17,17	12,52	S/ 250,00	Sobrestock	08/0

TIPO SUM.: Tipo de suministro (S=Sismed; D=Donaciones), **CPMA**: Consumo Promedio Mensual Ajustado, **MSD**: Meses de Stock Disponible.
ATENCIONES: Promedio de atenciones del año en curso en el EE.SS. según registro del HIS.

Se recomienda usar Mozilla Firefox para exportar el contenido.

GESTION DE LA INFORMACIÓN SISMED-EAM/DFAU/DIGEMID/ DVMSP/MINSA | Exportar | N° de registros : 15

La disponibilidad de lenalidomida 10mg tableta reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[33], actualizada al 20 junio de 2022, reporta que hay disponibilidad de este producto farmacéutico en 1 establecimiento farmacéutico público del MINSA.

STOCK Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL

Ipress_buscador: Search | Producto_buscador: lenalidomida

Fecha de reporte más reciente: 20/06/2022

Filtros | Resumen | Stock Productos | Cumplimiento | EE.SS. / Almacenes

MREG	DIRESA / GERESA / DIRIS	COD. IPRESS	IPRESS	COD. PRODUCTO	PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TIPO SUM.	STOCK	CPMA	MSD	PRECIO MES ANTERIOR	INDICADOR	ULT FECH
LIMA	LIMA CENTRO	06210	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	22685	LENALIDOMIDA 10 mg TABLETA	S	194	523,92	0,37	S/ 60,76	Substock	20/06/20

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados entre Daratumumab inyectable, reportados por los establecimientos del Ministerio de Salud y los establecimientos farmacéuticos privados a DIGEMID.

Reporte de Precio de Medicamento

[32] MINSA. SISMED. BORTEZOMIB. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización:20 jun 2022; Fecha de consulta: 20 jun 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/
[33] MINSA. SISMED. Lenalidomida. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización:20 jun 2022; Fecha de consulta: 20 jun 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Precio promedio por unidad (MINSA)	Precio promedio por unidad (OPM)
Daratumumab 100mg/5mL Daratumumab 400mg/20mL	Inyectable	NR	s/. 1897.59 s/. 7591.24

NR: no reporta, OPM: Observatorio de Precios de Medicamentos

Costo tratamiento por paciente

Esquema daratumumab/lenalidomida/dexametasona

Medicamento	Dosis titulable	Costo unitario (MINSA)	Cantidad por 12 mes	Costo tratamiento/ /paciente/año
Daratumumab 100mg/5mL	16 mg/kg (800mg/50kg) semanalmente durante 8 semanas (en los días 1, 8, 15 y 22; ciclos 1-2) = 8 dosis cada 2 semanas durante 16 semanas (en los días 1 y 15; ciclos 3-6) = 8 dosis luego una vez cada 4 semanas (después del ciclo 6) = 6	s/. 1897.59	22 dosis = 220amp	s/. 417 340
Lenalidomida 10mg tableta	25 mg/día, los días 1-21 de cada ciclo	s/. 60.76	756 tab	s/. 45 934,76
Dexametasona 4mg tableta	40 mg/semana	S/. 0.05	480 tab	s/. 24.0
			TOTAL	s/. 463 298.76

Esquema daratumumab/bortezomib/dexametasona

Medicamento	Dosis titulable	Costo unitario (MINSA)	Cantidad por 12 meses	Costo tratamiento/ /paciente
Daratumumab 100mg/5Ml	16 mg/kg (800mg/50kg) IV semanalmente (en los días 1, 8, 15; ciclos 1-3) = 9 dosis una vez cada 3 semanas (día; ciclos 4-8) = 5 dosis luego una vez cada 4 semanas (después del ciclo 8) = 7dosis	s/. 1897.59	21 dosis = 210amp	s/. 398 493.9
Bortezomib 3,5mg inyectable	1,3 mg/m^2 (2,21mg) en los días 1, 4, 8, 11; ciclos 1-8)	s/. 59.72	64 amp	s/. 3822.1
Dexametasona 4mg tableta	20 mg, los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo.	S/. 0.05	640 tab	s/. 32.0
			TOTAL	s/. 402 294

9. RESUMEN

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN NORTE) solicita la inclusión de Daratumumab Inyectable, en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona; que han recibido al menos una línea de tratamiento previo. En la solicitud se reporta 8 casos anuales para las indicaciones solicitadas.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, típicamente asociada a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal (o fragmento de inmunoglobulina) en el suero y/o la orina. Si el paciente presenta MM activo, el tratamiento está indicado en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir la remisión, prolongar la supervivencia del paciente y preservar la calidad de vida. Los regímenes de terapia de inducción incluyen regímenes basados en quimioterapia convencional y regímenes sin quimioterapia. Si los pacientes no responden a la terapia de inducción inicial, se debe probar una combinación o régimen diferente.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma

múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

Daratumumab 100mg/5ml inyectable no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el PNUME para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario/recidivante, ni alguna otra indicación.

- El Comité de Expertos de la OMS reconoció que daratumumab se asoció con un beneficio de supervivencia libre de progresión clínicamente importante para pacientes con diagnóstico de MM en recaída/refractario. El Comité expresó incertidumbre sobre la madurez de los datos de supervivencia global debido a que el seguimiento de los principales estudios aún está en curso. El Comité consideró que se requiere un seguimiento más prolongado para determinar la magnitud real del beneficio, los daños y su duración a fin de hacer recomendaciones para la inclusión de medicamentos contra el cáncer en la LME, especialmente en situaciones donde el precio es extremadamente alto, la cura es poco probable y donde se enumeran las alternativas existentes, como es el caso de daratumumab.

En los sumarios y Guía de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Hematology Association/European Society for Medical Oncology (EHA/ESMO), se recomienda el uso de regímenes de 3 medicamentos dependiendo de las terapias anteriores recibidas, la respuesta a esas terapias y la probabilidad de que el MM sea refractario a agentes específicos.

- Para aquellos pacientes que recibieron terapia de primera línea basada en bortezomib sin lenalidomida o daratumumab, considerar el régimen daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd).
- Para pacientes ancianos que recibieron lenalidomida/dexametasona como terapia de primera línea sin Daratumumab o aquellos pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida después del SCT y están progresando (pacientes refractarios a lenalidomida), considerar el regimen daratumumab/bortezomib/dexametasona (DVd).

Se encontró 3 evaluaciones de tecnologías sanitarias de daratumumab para la indicación de mieloma múltiple refractario/recidivante, de las cuales 01 ETS fue nacional.

- En 2019, NICE recomendó el uso de daratumumab/bortezomib/dexametasona dentro del Cancer Drugs Fund como una opción para tratar el mieloma múltiple recidivante en personas que han recibido 1 tratamiento previo, solo si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso administrado. Cabe mencionar que el Grupo de evaluación tuvo como base de evidencia el ensayo CASTOR que demostró que DVd mejoro la supervivencia libre de progresión en comparación con bortezomib más dexametasona, pero aún estaban inmaduros los resultados de supervivencia global porque una gran proporción de personas en ambos brazos aún estaban vivas.
- En 2018, HAS concedió la autorización de comercialización, de daratumumab en combinación con lenalidomida/dexametasona, o con bortezomib/dexametasona, para el tratamiento de adultos que padecen MM y han recibido al menos un tratamiento previo. Esta evaluación tuvo como evidencia los resultados de los ensayos POLLUX y CASTOR. El Comité de Transparencia recalco que el beneficio clínico de DRd o DVd es sustancial para la indicación evaluada, y presenta un menor beneficio clínico agregado en comparación con cada una de las biterapias utilizadas solas.
- En 2019, el IETSI evaluó la eficacia y seguridad de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona comparada con solo bortezomib/dexametasona, para pacientes adultos con diagnóstico de MM en recaída o refractario a al menos una línea de tratamiento. El IETSI tomo en consideración las recomendaciones de las

GPC de la NCCN, ESMO e IMWG y la ETS en desarrollo de la NICE (2018), los cuales tuvieron como base de evidencia los resultados publicados hasta la fecha del ensayo CASTOR. El IETSI no aprobó el uso de daratumumab combinado con bortezomib y dexametasona en la indicación evaluada, considerando que existe alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con el régimen combinado a base de daratumumab, sumado al posible perfil desfavorable de costo-oportunidad que demandaría su uso.

No se encontró revisiones sistemáticas ni metaanálisis que evaluaron directamente la eficacia y seguridad de Daratumumab en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, o en combinación con Bortezomib y Dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previa, en comparación con regímenes de doble terapia (Lenalidomida y Dexametasona o Bortezomib y Dexametasona) que respondan a nuestra pregunta a PICO.

Se encontró 2 ECA de buena calidad metodológica y 3 análisis de seguimiento de estos ECA, que evaluaron la eficacia y seguridad de Daratumumab en combinación con lenalidomida/dexametasona, o en combinación con bortezomib/dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previa, en comparación con regímenes de doble terapia.

- El estudio POLLUX comparó, en pacientes no refractarios a lenalidomida, la eficacia y seguridad de recibir lenalidomida/dexametasona solas o en combinación con daratumumab (DRd) en ciclos de 28 días. Tras una media de seguimiento de 13,5 meses, se encontró mejoras en la mediana de supervivencia libre de progresión, el tiempo de progresión y tasa de respuesta a favor del grupo DRd; sin embargo, debido al corto tiempo de seguimiento no se logró demostrar mejora en la supervivencia global. Además, DRd se asoció con reacciones relacionadas con la infusión y una mayor tasa de neutropenia que el grupo control.
- El ensayo CASTOR evaluó, en pacientes no refractarios a bortezomib, la eficacia y seguridad de recibir bortezomib/dexametasona solas o en combinación con daratumumab (DVd) en ciclos de 21 días. Tras una media de seguimiento de 7,4 meses, se encontró mejoras en la mediana de supervivencia libre de progresión, el tiempo de progresión y tasa de respuesta a favor del grupo DVd; sin embargo, debido al corto tiempo de seguimiento no se logró demostrar mejora en la supervivencia global. Además, se asoció con reacciones relacionadas con la infusión y una mayor tasa de trombocitopenia y neutropenia en el grupo control.
- Cabe resaltar que los resultados de los análisis de seguimiento del ensayo POLLUX y CASTOR, continúan respaldando la evidencia de certeza moderada del beneficio en la PFS de los regímenes de triple terapia DRd o DVd en pacientes con mieloma múltiple refractario/recidivante. Sin embargo, se debe tomar con cautela estos resultados y considerar continuar a la espera de los próximos resultados de seguimiento de estos ensayos, debido a que hasta la fecha continuamos con la incertidumbre sobre el beneficio clínico en términos de mediana de supervivencia global.

El CENAFyT, al 01 de junio de 2022, cuenta con 157 registros que reportaron 407 reacciones adversas asociadas al principio activo daratumumab inyectable. Las reacciones adversas reportadas con una frecuencia mayor al 10% fueron diarrea, reacción en la zona de administración y tos.

El costo del régimen daratumumab/lenalidomida/dexametasona para el tratamiento de un paciente durante 1 año asciende a S/. 463 298.76 soles. El costo del régimen daratumumab/bortezomib/dexametasona para el tratamiento de un paciente durante 1 año asciende a S/. 402 294 soles. Esta inversión podría llevar a un impacto económico en las

instituciones de nuestro país, llevándolas a dejar de invertir en tecnologías más costo-efectivas.

10. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Daratumumab 100mg/5mL inyectable en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** este medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente.

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** ("Multiple Myeloma"[Mesh] (resist* or refract* or recidiv* or relaps*))((daratumumab bortezom* dexamethas*) or (daratumumab lenalidom* dexamethas*)) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones **Resultados:** 138 *Meta-Analysis, Systematic Review: 11* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 22*	**0 MA** **5 ECA**