



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 032-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON BORTEZOMIB, MELFALÁN Y PREDNISONA EN PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Angie Katiushka Toledo Cornejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Celina Herrera Cunti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de daratumumab junto a bortezomib, melfalán y prednisona en comparación con bortezomib, melfalán y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Así, el Dr. Virgilio Alberto Salinas Rodríguez, médico hematólogo del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la Red Asistencial La Libertad, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico daratumumab.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Celina Herrera Cunti, médica hematóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista.

Población	Paciente adulto con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
Intervención	Daratumumab + bortezomib + melfalán + prednisona
Comparador	Bortezomib + melfalán + prednisona Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona Bortezomib + talidomida + dexametasona
Desenlace	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta completa Calidad de vida Eventos adversos

II. ASPECTOS GENERALES

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica rara, maligna e incurable que se caracteriza por la proliferación de un clon de células plasmáticas derivadas de células B (Kyle et al., 2003). Esta neoplasia suele afectar a mayores de 60 años con edad promedio de aparición entre los 70 y 75 años (Turesson et al., 2010). Su incidencia es mayor en

hombres que en mujeres en hasta 1.5 veces (Blimark et al., 2018). La clasificación del riesgo en MM se basa en los resultados de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para translocaciones específicas y otros exámenes para determinar niveles de lactato deshidrogenasa y células plasmáticas en sangre (Palumbo et al., 2015). Así se clasifican en: 1) MM de alto riesgo; y 2) MM de riesgo estándar.

Los pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) requieren un trasplante de células madre autólogas (TCMA) o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) como parte de su tratamiento (Chari et al., 2018; Mahajan et al., 2018). Sin embargo, no todo paciente con MMND es elegible para un TCPH porque se debe tener en consideración el riesgo de progresión, el estado general, la edad y la presencia de comorbilidades para su indicación (Mahajan et al., 2018). EsSalud cuenta con medicamentos que podrían ofrecerse para el tratamiento de MMND no elegibles a TCPH como bortezomib, lenalidomida y dexametasona; los cuales están recomendados por las GPC. Sin embargo, los especialistas de la institución sugieren que el uso de daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona podría ser una alternativa que brinden mejoras en desenlaces clínicos relevantes con un adecuado perfil de seguridad.

En el Perú, daratumumab cuenta con dos registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Darzalex®, descritos en la Tabla 2. Daratumumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de daratumumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo (*)
Darzalex 20 mg/mL	BE01072	Johnson & Johnson del Perú S.A	Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG	1 vial incoloro de 20 mL (400mg/vial)	S/ 7591.24
Darzalex 20 mg/mL	BE01073	Johnson & Johnson del Perú S.A	Cilag AG.	1 vial incoloro de 5 mL (100mg/vial)	S/ 1699.20

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 22 de noviembre de 2021.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona en comparación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, no candidatos a TCPH.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes con MMND no candidatos a TCPH. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS.

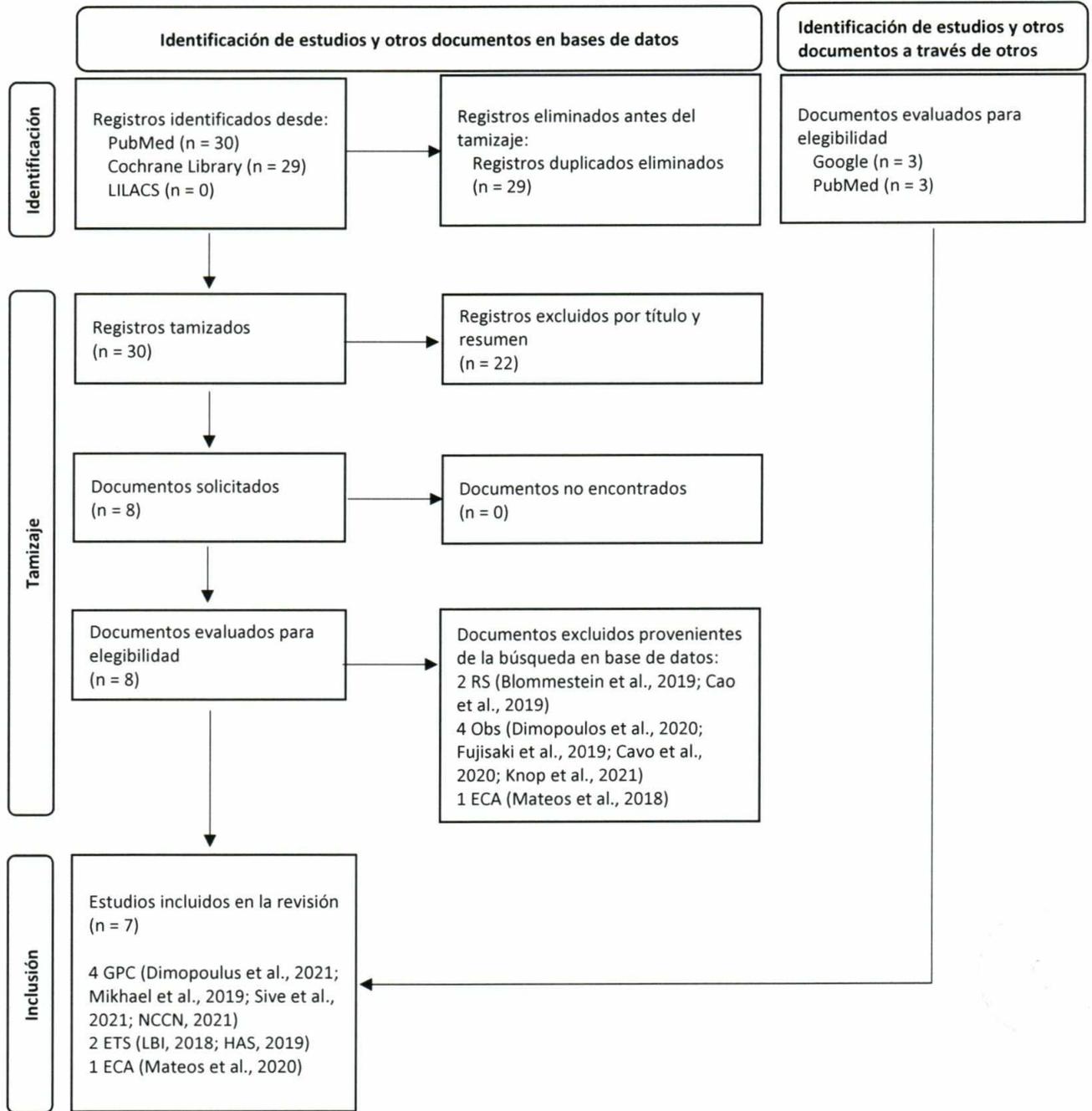
Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Haute Autorité de Santé (HAS), International HTA Database, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud de Chile, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología, tales como: European Society for Medical Oncology (ESMO), el Grupo Español de Mieloma, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer Care Ontario (CCO), la British Society for Hematology (BSH).

Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica (hasta julio de 2021), se incluyeron cuatro GPC desarrolladas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en colaboración con la Asociación Europea de Hematología (EHA), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en colaboración con Cancer Care Ontario (CCO), la British Society for Hematology (BSH) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN); así como 2 ETS realizadas por Ludwig Boltzmann Institute (LBI) y Haute Autorité de Santé (HAS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III de etiqueta abierta denominado ALCYONE (NCT02195479).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- Sobre las GPC, la guía de la EHA-ESMO recomendó el uso de 3 estándares de atención en pacientes con MMND no elegibles a TCPH (nivel I, grado A). Estos estándares consisten en VRd (bortezomib, lenalidomida y dexametasona), D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona) y DRd (daratumumab, lenalidomida y dexametasona) (Dimopoulos et al., 2021). La guía ASCO-CCO recomendó incluir al menos un agente inmunomodulador o inhibidores de proteasoma como VRd, y también, D-VMP en el tratamiento de pacientes con MM no elegibles para trasplante (evidencia alta y fuerza de recomendación fuerte) (Mikhael et al., 2019). La GPC de la BSH brindó una recomendación débil sobre el uso de D-VMP debido a la incertidumbre en los beneficios y riesgos al momento del desarrollo de la guía. Además, para los pacientes no elegibles a TCPH, se recomendó considerar un régimen basado en lenalidomida sin inhibidores de proteosomas o agregar ciclofosfamida, melfalán, talidomida o lenalidomida a un régimen basado en bortezomib/corticosteroides (Sive et al., 2021). Finalmente, la GPC de la NCCN también recomendó dentro de otros regímenes recomendados el uso de D-VMP para la población objetivo del presente dictamen (categoría 1) y en ciertas circunstancias (e.g. pacientes con insuficiencia renal aguda) se recomienda la combinación de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (categoría 2B) (NCCN, 2021). Todas las GPC utilizaron el estudio ALCYONE dentro de la evidencia analizada, que reportó resultados a favor del esquema D-VMP basado en la sobrevida libre de progresión (SLP); sin embargo, mediante una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos detallados en la Tabla 4 del Material suplementario, no se encontraron estudios que demuestren que este desenlace sea subrogado de la sobrevida global (SG) o de la calidad de vida.
- Las ETS del LBI y la HAS, evaluaron el uso de D-VMP; tomando como referencia el estudio ALCYONE. El LBI concluye que adicionar daratumumab a la combinación estándar de tratamiento VMP en pacientes con MM no tratados, tiene un beneficio



estadísticamente significativo con menor riesgo de progresión de enfermedad o muerte, prolongando la SLP; sin embargo, considera que es necesario sopesar los beneficios respecto a SLP y EMR con la presentación de eventos adversos como infecciones y reacciones relacionadas con la infusión de daratumumab (International HTA Database, 2018). Los evaluadores consideraron que hace falta información sobre la calidad de vida y SG; por lo tanto, el beneficio clínico de la intervención aún no se ha demostrado. Por su parte, la HAS aprobó el uso de D-VMP en pacientes adultos con MMND no elegibles a TCPH. La comisión realizó esta conclusión al considerar que la combinación D-VMP tiene beneficio en comparación con el esquema VMP en estos pacientes aunque hizo énfasis en la falta de beneficios en la SG y la calidad de vida (Haute Autorité de Santé, 2019).



- El estudio ALCYONE es un ECA fase III, de etiqueta abierta, con control activo que compara el esquema D-VMP con el esquema VMP en pacientes adultos con nuevo diagnóstico de MMND y no elegibles para trasplante. Para el análisis de la eficacia, el desenlace primario del estudio fue la SLP y los desenlaces secundarios fueron tasa de respuesta global, respuesta parcial, negatividad de la enfermedad residual mínima y sobrevida global. Con respecto a la seguridad, se evaluaron los eventos adversos (Mateos et al., 2020).

- Al momento del análisis interino del ECA ALCYONE, la mediana de seguimiento fue de 40.1 meses. La mortalidad fue menor en el grupo D-VMP, en comparación con el grupo VMP (HR = 0.60; IC 95 %: 0.46-0.80; p=0.0003). La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los grupos. La progresión de enfermedad o muerte ocurrió en 176/350 (50 %) de los pacientes del grupo D-VMP y en 265/356 (74 %) de los pacientes del grupo VMP (HR 0.42; IC 95 %: 0.34-0.51; p<0.0001). La mediana de SLP fue de 36.4 meses (IC 95 %: 32.1-45.9) en el grupo D-VMP y 19.3 meses (IC 95 %: 18.0-20.4) en el grupo VMP. En cuanto a los eventos adversos, la incidencia de infecciones grado 3 o 4 fue mayor en el grupo D-VMP 75/346 (22 %) vs. el grupo VMP 53/354 (15 %). Los eventos adversos más comunes durante los primeros 9 ciclos fueron: neutropenia en 138/346 (40 %) de los pacientes del grupo D-VMP y 138/354 (39 %) del grupo VMP; trombocitopenia en 119/346 (34 %) de los pacientes del grupo D-VMP y 134/354 (38 %) del grupo VMP; y anemia en 53/346 (15 %) de los pacientes del grupo D-VMP y 70/354 (20 %) del grupo VMP (Mateos et al., 2020).



- Según la información del registro del ECA ALCYONE publicada en la página web de ClinicalTrials.gov¹ con actualización al 5 noviembre de 2021, a los 2.4 años de seguimiento, la mortalidad por todas las causas fue 13.56 % (48/354) en el grupo

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02195479?term=NCT02195479&draw=2&rank=1>. (Última revisión el 23 de noviembre del 2021)

VMP y 13.01 % (45/346) en el grupo D-VMP (RR=1.04; IC 95 %: 0.71-1.52; p=0.8292). Los eventos adversos serios se presentaron en 32.49 % (115/354) en el grupo VMP y 41.62 % (144/346) en el grupo D-VMP (RR=0.78; IC 95 %: 0.64-0.95; p=0.0123). Con estos resultados se observa que no existe diferencia significativa en cuanto a mortalidad por todas las causas entre los tratamientos D-VMP y VMP; mientras que existe un mayor riesgo de presentar eventos adversos serios al recibir el tratamiento D-VMP. Se estima que el estudio culmine en junio de 2023.

- Respecto a la calidad de vida, en la página web de ClinicalTrials.gov², se observó que, al cabo de 18 meses de seguimiento, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORT QLQ-C30)³ con los resultados 12.7 (IC 95 %: 8.5 – 16.9) y 11.4 (IC 95 %: 7.9 – 14.9) en los grupos VMP y D-VMP, respectivamente. De igual manera, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces de cambio desde la línea basal en la escala analógica visual del cuestionario EuroQol-5 dimensiones – 5 niveles (EQ-5D-5L)⁴ (p = 0.8892)⁵ y el puntaje de utilidad de EQ-5D-5L⁶ (p=0.5000)⁷.
- La aprobación de daratumumab en combinación con VMP dado por la FDA (U.S Food & Drug Administration, 2021) y la EMA (European Medicines Agency, 2018) para autorizar la comercialización en EE.UU y Europa, respectivamente, se basa en el efecto encontrado en análisis interino de SLP del estudio ALCYONE. Cabe mencionar que, aún no se disponen de estudios que demuestren que la SLP es predictor de desenlaces de relevancia clínica para el paciente; tales como la SG o la calidad de vida. Por lo tanto, aunque los resultados de SLP son estadísticamente significativos, aún es incierto cómo estos resultados se traducen en beneficios clínicos para el paciente.
- Algunas limitaciones identificadas en el estudio ALCYONE son: sesgo de realización al tratarse de un estudio de etiqueta abierta sin cegamiento, sesgo de notificación ya que la progresión de la enfermedad fue asignado a criterio del investigador, y sesgo de selección por participación del patrocinador en la revisión de

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02195479?term=NCT02195479&draw=2&rank=1>. (Última revisión el 7 de diciembre del 2021)

³ Cuestionario de autoevaluación, con un periodo de memoria de 1 semana. Valores negativos indican deterioro en la calidad de vida y los valores positivos indican mejora en la calidad de vida.

⁴ Cuestionario estandarizado que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud con escala de 0 (peor estado de salud) a 100 (mejor estado de salud).

⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: ttesti 51 7.65 19.284 77 12.04 20.126, leve (95).

⁶ Cuestionario estandarizado que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud con escala de 0.0 (peor estado de salud) a 1.0 (mejor estado de salud).

⁷ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: ttesti 51 0.13 0.247 77 0.13 0.314, level (95)



características de los pacientes previo a la aleatorización. Cabe mencionar que los pacientes del grupo daratumumab, recibieron medicación previa a la infusión para reducir las reacciones adversas asociadas a la misma. Aquellos pacientes más propensos a presentar complicaciones respiratorias también recibieron medicación posterior a la infusión de daratumumab. Estas intervenciones, pueden introducir sesgos en el análisis de eventos adversos asociados al uso de daratumumab.



- En el Perú, según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, el costo de adquisición de daratumumab es de aproximadamente S/ 7591.24 por una caja de 1 vial de 20 mL (400 mg/vial) y de S/ 1699.20 por una caja de un vial de 5 mL (100mg). Considerando la dosis recomendada de 16 mg/kg de peso, un paciente de 60 kg requerirá 3 viales de 20 mL a un precio S/ 22773.72 o 10 viales de 5 mL a un precio de S/ 16990.20 por dosis. Para recibir las dosis semanales hasta la semana 54 (ciclos 1 y 2), se requerirían 22 dosis cuyo costo sería S/ 501021.84 en viales de 20 mL y S/ 373784.40 en viales de 5 mL. Adicionalmente, se debe considerar el costo del tratamiento completo que incluye bortezomib por 9 ciclos que asciende a S/ 5120.00 y de 9 ciclos de melfalán y prednisona que asciende a S/ 4500.00. Así, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable el uso de daratumumab para cumplir con en el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología como daratumumab que no ha probado ser más eficaz ni segura que las alternativas actualmente disponibles en EsSalud (i.e. VMP), sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

- De este modo, se toma en consideración que: i) las GPC EHA-ESMO, ASCO-CCO, BSH y NCCN emiten sus recomendaciones a favor del uso de daratumumab, en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona, en base a los resultados de SLP del estudio ALCYONE; ii) las ETS LBI y HAS aprobaron el uso de D-VMP en base a los resultados de SLP del estudio ALCYONE; iii) el estudio ALCYONE presenta sesgos de selección, realización y notificación; iv) el desenlace primario del estudio ALCYONE es la SLP; la que no representa un desenlace de relevancia para el paciente; v) el balance riesgo-beneficio del tratamiento con daratumumab no sería favorable para el paciente, puesto que los resultados disponibles en ClinicalTrials.gov, no indican que exista diferencia en la mortalidad por todas las causas entre D-VMP y VMP. De igual manera, no se observa diferencia en la calidad de vida de ambos grupos, y; por el contrario, se observa mayor riesgo de eventos adversos serios al recibir daratumumab; vi) actualmente, EsSalud cuenta con alternativas de tratamiento para pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras



hematopoyéticas; y vii) dado que la evidencia disponible no ha mostrado un balance riesgo-beneficio favorable a daratumumab, la aprobación de su uso no sería una decisión costo-oportuna para la institución. Por lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona sea más eficaz o seguro comparado con bortezomib, melfalán y prednisona (medicamentos disponibles en EsSalud) en pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple no candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Blimark, C. H., Turesson, I., Genell, A., Ahlberg, L., Björkstrand, B., Carlson, K., Forsberg, K., Juliusson, G., Linder, O., Mellqvist, U.-H., Nahi, H., Kristinsson, S. Y., & Swedish Myeloma Registry. (2018). Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*, 103(3), 506-513. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178103>
- Chari, A., Mehra, M., Slavcev, M., Lam, A., Potluri, R., & Kaufman, J. L. (2018). Evaluation and Comparison of Characteristics and Outcomes Among Frontline Multiple Myeloma (FLMM) Patients with and without Stem Cell Transplant Treatment. *Blood*, 132(Supplement 1), 4738-4738. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-113176>
- Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M. V., Zweegman, S., Cook, G., Delforge, M., Hájek, R., Schjesvold, F., Cavo, M., Goldschmidt, H., Facon, T., Einsele, H., Boccadoro, M., San-Miguel, J., Sonneveld, P., & Mey, U. (2021). Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 32(3), 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- 
- EsSalud. (2021). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html
- European Medicines Agency. (2018, septiembre 17). *Darzalex* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
- Haute Autorité de Santé. (2019). *DARZALEX (daratumumab)*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2967184/fr/darzalex-daratumumab
- International HTA Database. (2018). *Daratumumab (Darzalex®) in co*. <https://database.inahta.org/article/18737>
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- Mahajan, S., Tandon, N., & Kumar, S. (2018). The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9(5), 123-133. <https://doi.org/10.1177/2040620718761776>
- 
- Mateos, M.-V., Cavo, M., Blade, J., Dimopoulos, M. A., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., Doyen, C., Lucio, P., Nagy, Z., Pour, L., Cook, M., Grosicki, S., Crepaldi, A., Liberati, A. M., Campbell, P., Shelekhova, T., Yoon, S.-S., Iosava, G., ... San-Miguel, J. (2020). Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 395(10218), 132-141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
- Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., Lacy, M., Lipe, B., Little, R. F., Nikonova, A., Omel, J., Peswani, N., Prica, A., Raje, N., Seth, R., Vesole, D. H., Walker, I., Whitley, A., Wildes, T. M., ... Martin, T. (2019). Treatment of

Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(14), 1228-1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA*.

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_018_DETS_2021.pdf

NCCN. (2021). *NCCN Guidelines Version 3.2022 Multiple Myeloma*. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Brinchen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., ... Moreau, P. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26), 2863-2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>

Sive, J., Cuthill, K., Hunter, H., Kazmi, M., Pratt, G., & Smith, D. (2021). Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: A British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *British Journal of Haematology*, 193(2), 245-268. <https://doi.org/10.1111/bjh.17410>

Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S. Y., & Landgren, O. (2010). Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: Stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), 225-230. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0426>

U.S Food & Drug Administration. (2021). *FDA-Approved Drugs*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=761036>



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Daratumumab[Supplementary Concept] OR Darzalex[tiab] OR Daratumumab[tiab]) AND (Bortezomib[Mesh] OR Bortezomib[tiab] OR Velcade[tiab]) AND (Melfalan[Mesh] OR Melfalan[tiab] OR Alkeran[tiab] OR Melfalan[tiab]) AND (Prednisone[Mesh] OR Prednison*[tiab] OR Dehydrocortisone[tiab])	30

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Darzalex:ti,ab,kw	18
	#2 Daratumumab:ti,ab,kw	363
	#3 #1 OR #2	363
	#4 MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	468
	#5 Bortezomib:ti,ab,kw	2062
	#6 Velcade:ti,ab,kw	257
	#7 #4 OR #5 OR #6	2084
	#8 MeSH descriptor: [Melfalan] explode all trees	710
	#9 Melfalan:ti,ab,kw	2096
	#10 Alkeran:ti,ab,kw	37
	#11 Melfalan:ti,ab,kw	24
	#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11	2133
	#13 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4066
	#14 Prednison*:ti,ab,kw	9960
	#15 Dehydrocortisone:ti,ab,kw	1
	#16 #13 OR #14 OR #15	9961
	#17 #3 AND #7 AND #12 AND #16	29

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Darzalex OR Daratumumab) AND (MH Bortezomib OR Bortezomib OR Velcade) AND (MH Melfalan OR Melfalan OR Alkeran OR Melfalan) AND (MH Prednisone OR Prednison\$ OR Dehydrocortisone) [Words]	0

Tabla 4. Búsqueda adicional en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 15 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (multiple myeloma[mesh] OR multiple myeloma[tiab]) AND ("progression-free survival"[tiab] OR PFS[tiab]) AND (surrogate[tiab] OR endpoint*[tiab])	229