



CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Serie Evaluación Económica N° 01-SDETS/CETS-2025

Mayo 2025

**Evaluación de Costo Efectividad de Daratumumab
en personas mayores de 18 años con diagnóstico
de mieloma múltiple refractario a lenalidomida y
con recaída a al menos una línea de terapia previa**





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumba Armas
Subdirector II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Carlos Canelo Aybar. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Jhoselyn Milagros de Jesús Cavello O'Higgins. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Dr. Raúl Timaná Ruiz. Director Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Evaluación de Costo efectividad de Daratumumab más en personas mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída a al menos una línea de terapia previa**, Elaborado por Carlos Canelo Aybar, y Jhoselyn Milagros de Jesús Cavello O'Higgins. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, enero de 2025. Serie Evaluación Económicas de Tecnología Sanitaria N° 01-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO	6
I. INTRODUCCIÓN	8
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA	10
III.1 Definir el caso de Referencia:.....	10
A. Formulación de la pregunta PICO	10
B. Perspectiva	10
C. Horizonte temporal	11
III.2 Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad	11
A. Criterios de elegibilidad	11
B. Estrategia de búsqueda	12
C. Selección de estudios y extracción de datos	12
III.3 Análisis de datos	13
III.4 Evaluación de la calidad y certeza de la evidencia	13
III.5 Transferibilidad	14
IV. RESULTADOS	14
IV.1 Método de búsqueda.....	14
IV.2 Selección de estudios.....	14
IV.3 Extracción de datos	14
IV.4 Supuestos y parámetros aplicados en los análisis.....	18
IV.5 Estimaciones de los modelos (AVAC, AV, ICER)	21
IV.6 Evaluación de la calidad (riesgo de sesgo).....	24
IV.7 Transferibilidad	26
IV.8 Certeza de la evidencia	27
V. EMISIÓN DE LA RECOMENDACIÓN:	28
VI. CONCLUSIONES	29
VII. REFERENCIAS.....	30
VIII. ANEXOS	32

RESUMEN EJECUTIVO

El mieloma múltiple (MM) es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes, con una alta carga de enfermedad en el Perú, donde en 2022 se reportaron 902 nuevos casos y 704 muertes. A medida que progresa, el MM presenta respuestas terapéuticas cada vez más breves, lo que plantea desafíos en la selección de tratamientos efectivos y sostenibles.

En este contexto, daratumumab ha surgido como una alternativa terapéutica innovadora al dirigirse a la proteína CD38 en células malignas.

Este informe de evaluación económica se realiza como un análisis complementario tras la recomendación favorable de uso de Daratumumab emitida en la ETS-EMC N°08-2024 realizada por el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud CETS y publicada por RENETSA. (<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-publicaciones-renetsa>)

METODOLOGÍA

La metodología se basó en el Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias aprobado con RM 820-2024/MINSA

Definir caso de referencia

Se adoptó la pregunta clínica establecida en la ETS-EMC N°08-2024, considerando la perspectiva del financiador de salud y un horizonte temporal de por vida.

Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com), Cochrane Database of Systematic Reviews y LILACS (a través de la Biblioteca Virtual en Salud), desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 de febrero de 2025.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por dos revisores y realizado mediante la plataforma electrónica Rayyan, siguiendo las recomendaciones del Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias.

Se elaboraron tablas de evidencia que incluyeron años de vida ajustados por calidad (AVAC) incrementales, años de vida ganados, costos y razones incrementales de costo-efectividad (RICE). Los costos reportados fueron ajustados por inflación y convertidos a soles.

Evaluación de la calidad (riesgo de sesgo) y certeza de la evidencia

Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la lista de verificación ISPOR/ISMD. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE (acrónimo de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) adaptado para estudios de modelización.

Transferibilidad

Se evaluó la transferibilidad de los resultados mediante la herramienta de decisión propuesta por Welte y colaboradores.

RESULTADOS

Pregunta PICO: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, P: personas mayores de 18 años con diagnóstico de MM refractario a lenalidomida y con recaída a al menos una línea de terapia previa; I: daratumumab más bortezomib más dexametasona (DVd); C: bortezomib más dexametasona (Vd); O: Razón incremental de coste efectividad

Evaluación de la certeza de la evidencia

Se incluyeron tres publicaciones que informaron resultados de costo-efectividad: los estudios de Zeng, Maisse y la evaluación económica del informe de CONITEC de Brasil. La evaluación de calidad sugiere que el estudio de Zeng et al. presenta un menor riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia fue calificada como moderada.

Transferibilidad

A pesar de algunas limitaciones, se consideró que los estudios incluidos son transferibles al contexto peruano.

RECOMENDACIÓN

La incorporación de daratumumab para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída tras al menos una línea de terapia previa **no es costo-efectiva**, ya que los valores reportados superan ampliamente el umbral de costo-efectividad establecido en Perú (S/ 20 526 por año de vida ganado y S/ 25 007 por AVAC, según el umbral peruano para el año 2025).

I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una de las neoplasias hematológicas más frecuentemente diagnosticadas, pudiendo representar hasta un 10% del total de este tipo de neoplasias (1,2,3). A nivel mundial, se estima una incidencia estandarizada por edad de 1.92 casos por cada cien mil personas (4), mientras que en el Perú el MM representó el tercer cáncer hematológico más frecuente y con mayor mortalidad, con 902 nuevos casos y 704 muertes reportadas en el año 2022 (5). En el Perú, durante 2019, se estima que el MM fue responsable de la pérdida de 5365 años de vida saludable (AVISA), atribuida principalmente por su componente de muerte prematura (6). A medida que la enfermedad progresa, la eficacia de los tratamientos disminuye, observándose una reducción en la duración de las respuestas terapéuticas con cada recaída.(7) Este fenómeno, sumado al carácter refractario que desarrollan muchos pacientes, plantea desafíos críticos en la selección de terapias que equilibren eficacia, seguridad y sostenibilidad económica, particularmente en sistemas de salud con recursos limitados.

En este contexto, daratumumab, un anticuerpo monoclonal IgGκ humano que se dirige a la proteína CD38 —sobrexpresada en células del MM—, ha emergido como una nueva alternativa terapéutica. Su mecanismo de acción incluye la inducción de muerte celular mediada por el sistema inmunitario (como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la fagocitosis) y la inhibición directa de la proliferación tumoral.(8) Desde su aprobación inicial en 2016 para el mieloma múltiple recidivante y/o refractario (MMRR), múltiples ensayos clínicos han demostrado su capacidad para mejorar las tasas de respuesta global (TRG), la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) en combinación con regímenes como lenalidomida-dexametasona (DRd) o bortezomib-dexametasona (DVd).(9)

La evidencia clínica reportada en los ensayos aleatorizados de fase 3 CASTOR y LEPUS describió los efectos del esquema D-Vd en comparación con Vd (bortezomib y dexametasona) en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario. Ambos ensayos, se emplearon metodologías idénticas, y la aleatorización de los participantes fue realizada mediante un sistema interactivo de respuesta de voz, conducido por un tercero independiente al equipo investigador.

En los ensayos se incluyó a pacientes mayores de 18 años con al menos una respuesta parcial a terapias previas y progresión de la enfermedad durante o después de la última línea. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir D-Vd (grupo de intervención) o Vd (grupo control) durante ocho ciclos de 21 días. Tras la finalización de

estos ciclos, en el grupo de intervención se continuó la administración de daratumumab en monoterapia cada cuatro semanas, la cual fue mantenida hasta que se evidenció progresión de la enfermedad o se presentó una toxicidad considerada inaceptable.

Se utilizaron los datos correspondientes a la mediana de seguimiento más prolongada (72.6 meses), observándose una mayor sobrevida global en el grupo D-Vd (49.6 meses) respecto a Vd (38.5 meses), con una reducción del riesgo de muerte (HR: 0.74; IC 95%: 0.59 a 0.92). No obstante, también se reportó una mayor frecuencia de eventos adversos serios en el grupo D-Vd (55.1%) frente a Vd (34.2%), con un riesgo relativo de 1.61 (IC 95%: 1.31 a 1.99). Las tasas de discontinuación por eventos adversos fueron similares entre grupos 10.7% (26/243) en el grupo D-Vd y 9.3% (22/237) en el grupo Vd, con un riesgo relativo de 1.14 (IC 95%: 0.66 a 1.96). El riesgo de sesgo para el desenlace de sobrevida global fue calificado como serio, debido al diseño de etiqueta abierta de ambos estudios.

Desde una perspectiva económica, el uso de daratumumab representa un reto importante para la sostenibilidad del sistema de salud peruano. Se estimó que el costo anual del esquema D-Vd osciló entre S/. 295 913,01 y S/. 407 712, en contraste con los S/. 21 336,19 asociados a regímenes convencionales de quimioterapia, según lo reportado por la Evaluación de Tecnología Sanitaria ETS-EMC 08-2024.

Pese a la abundante literatura sobre la eficacia de daratumumab, existe una brecha crítica en la evaluación de su costo-efectividad, particularmente en países de ingresos medios y bajos.

Esta revisión sistemática busca responder a la pregunta: ¿Es daratumumab una intervención costo-efectiva frente a bortezomib para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con MM refractario a lenalidomida y recaída a al menos una línea de terapia previa, desde la perspectiva del sistema de salud peruano? Para ello, se analizarán estudios que comparen ambos fármacos en términos de costos, años de vida ajustados por calidad (AVAC), ratios de costo-efectividad incremental (RICE) y parámetros de seguridad según el Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias aprobado mediante RM 820-2024/MINSA

II. OBJETIVO

La presente evaluación tiene como objetivo determinar la coste-efectividad de daratumumab más bortezomib más dexametasona en comparación bortezomib más dexametasona para el tratamiento de Mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída a al menos una línea de terapia previa

III. METODOLOGÍA

La metodología se basó en el Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias aprobado con RM 820-2024/MINSA

III.1 Definir el caso de Referencia:

A. Formulación de la pregunta PICO

Se adoptó la pregunta clínica establecida en la ETS-EMC N°08-2024, considerando la población y la intervención de interés. La pregunta formulada fue:

¿Es costo-efectivo la incorporación de Daratumumab para pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple refractario a Lenalidomida y con recaída a al menos una línea de terapia previa en el sistema de salud peruano?

Tabla 1. Pregunta PICO para la ETS-EMC

Población	Personas mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) refractario a lenalidomida y con recaída a al menos una línea de terapia previa.
Intervención	Daratumumab más bortezomib más dexametasona (D-Vd)
Comparación	Bortezomib más dexametasona (Vd)
Desenlaces	Razón incremental de coste efectividad: Años de vida ganados Años de vida ganados ajustados por calidad

B. Perspectiva

La evaluación se llevó a cabo desde la perspectiva del financiador de salud, considerando exclusivamente los costos directos médicos asociados al tratamiento del mieloma múltiple refractario a Lenalidomida y con recaída tras al menos una línea de terapia previa.

C. Horizonte temporal

Se adoptó un horizonte temporal de por vida, considerando la naturaleza crónica y progresiva del mieloma múltiple, así como el impacto a largo plazo de los tratamientos en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

III.2 Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas en salud, en concordancia con las recomendaciones del Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias, el cual establece la aplicación de los lineamientos del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)(10). Asimismo, se consideraron las directrices del grupo de trabajo del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (11) la incorporación de evaluaciones económicas en guías de práctica clínica (GPC) y las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas de ISPOR sobre la evaluación crítica de revisiones sistemáticas con resultados de costos y costo-efectividad.(12) . Finalmente, el proceso de reporte de la revisión se realizó conforme a los criterios establecidos en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)(13).

A. Criterios de elegibilidad

Inicialmente, se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) previas que abordaran la pregunta clínica priorizada y cumplieran con criterios predefinidos de alta calidad metodológica, según la herramienta AMSTAR-2(14). Para ello, se estableció que las revisiones debían incluir una búsqueda en al menos dos bases de datos biomédicas, un informe explícito de los resultados por estudio individual y una evaluación estructurada del riesgo de sesgo.

En caso de identificar una RS de alta calidad, sus hallazgos serían actualizados mediante la incorporación de evidencia más reciente a partir de la última fecha de búsqueda registrada en la revisión original, asegurando la coherencia metodológica con el protocolo de la presente evaluación. No obstante, al no identificarse una RS que cumpliera con estos criterios, se llevó a cabo una revisión sistemática de novo.

Se incluyeron estudios individuales que reportaran evaluaciones económicas completas, específicamente análisis de costo-efectividad o costo-utilidad, que estimaran las implicancias económicas de la incorporación de daratumumab en el tratamiento de pacientes

mayores de 18 años con mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída tras al menos una línea de terapia previa. Solo se consideraron estudios que calcularan los costos desde la perspectiva del financiador de salud, asegurando la comparabilidad con el enfoque de esta evaluación.

En términos de efectividad clínica, los estudios elegibles debían reportar resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados. Se excluyeron aquellos estudios basados en análisis de costo-beneficio, donde los efectos en salud son valorados en términos monetarios, así como resúmenes no publicados en artículos de texto completo en revistas revisadas por pares.

B. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane Library, LILACS (Biblioteca virtual en salud) y Cost Effectiveness Analysis Registry (CEA), utilizando algoritmos predefinidos adaptados al lenguaje de cada base de datos (**Anexo 1**).

Las búsquedas incluyeron términos relacionados con tres categorías: mieloma múltiple, daratumumab y modelos de coste-efectividad. Además, se revisaron las referencias de RS anteriores, se incluyeron estudios y se consultó a expertos en el tema para cualquier estudio faltante y potencialmente inclusivo.

Todas las citas recuperadas se importaron a un software de referencia bibliográfica (EndNote X5; Thomson Reuters) para gestionar los resultados de búsqueda y descartar duplicados.

C. Selección de estudios y extracción de datos

Para garantizar la reproducibilidad y consistencia en la selección de estudios, se llevó a cabo una estandarización de los criterios de selección entre los revisores, utilizando aproximadamente el 20% de las citas recuperadas. Posteriormente, cada revisor evaluó una fracción de las citas restantes, identificando posibles publicaciones elegibles a partir del título y el resumen.

En una segunda etapa, un revisor evaluó de manera independiente el texto completo de cada publicación preseleccionada para confirmar su elegibilidad. Un segundo revisor verificó estas evaluaciones para asegurar la rigurosidad del proceso. En caso de discrepancias en cualquier fase, se alcanzó un consenso mediante discusión. El proceso de selección se documentó y resumió en un diagrama de flujo PRISMA. Para la gestión de referencias y la calibración de los revisores, se utilizó la plataforma Rayyan (www.rayyan.ai/).

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

Se utilizó un formulario de extracción de datos para recopilar datos en cada estudio sobre el tipo de modelo, las características del análisis (población, horizonte temporal, perspectiva, resultados, descuento), los costes (fuentes de costes del financiador), el resultado primario de coste-efectividad, los procedimientos de validación (ej. comparación de las estimaciones para predecir observaciones en una fuente de datos independiente), y resultados relevantes del análisis de sensibilidad.

III.3 Análisis de datos

Los principales resultados, incluyendo los AVAC incrementales, años de vida ganados, costes y razones incrementales de coste-efectividad (RICE) se resumen en tablas de evidencia. Asimismo, se informa el grado de incertidumbre determinista o probabilístico según lo informado por los autores de los estudios incluidos.

Para la comparación de costos entre estudios, se realizó un ajuste por inflación y una conversión a moneda local en dos pasos. Primero, se actualizaron los costos reportados a valores de 2023 utilizando el Índice de Precios al Consumidor (IPC) de cada país, con base en la información del Banco Mundial. Posteriormente, se convirtieron a soles peruanos mediante un ajuste por Paridad del Poder Adquisitivo (PPA), a fin de reflejar las diferencias en el poder de compra entre países. Los resultados se presentan tanto en soles ajustados por PPA como en soles convertidos únicamente por tipo de cambio nominal de 2023, para facilitar la interpretación.(15)

III.4 Evaluación de la calidad y certeza de la evidencia

Se evaluaron las limitaciones metodológicas de las evaluaciones económicas, según el tipo de diseño del estudio. Para evaluaciones basadas en ensayos clínicos, se empleó la lista de verificación de criterios de consenso sobre economía de la salud (Consensus on Health Economic Criteria, CHEC), que incluye 20 ítems. (Evers et al., 2005),(16). Para evaluaciones basadas en modelos, se utilizó la lista de verificación ISPOR/ISMD, que considera dominios separados para la relevancia y calidad del modelo.(17)

La certeza de la evidencia para cada resultado fue calificada mediante el enfoque GRADE adaptado para estudios de modelización.(18) Este enfoque establece que el riesgo de sesgo en los resultados de costo-efectividad de modelos económicos se determina evaluando la

calidad del modelo en combinación con la certeza de la evidencia de los datos primarios que fundamentan la modelización. Los dominios restantes (evidencia directa, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación) fueron evaluados de manera similar al enfoque estándar GRADE.

Para informar los juicios sobre el riesgo de sesgo, se utilizaron los ítems de calidad (validación, diseño y análisis) de la herramienta ISPOR.(19)

III.5 Transferibilidad

La transferibilidad de los resultados fue evaluada mediante la herramienta de decisión propuesta por Welte y col. (19), la cual permitió identificar en qué medida la evidencia económica disponible respondía de manera directa a la pregunta PICO de interés. A través de esta herramienta, se analizaron aspectos clave relacionados con las características del sistema de salud, la práctica clínica y la disponibilidad de tecnologías, con el fin de valorar la aplicabilidad de los resultados en el contexto nacional y orientar los posibles ajustes necesarios para su adaptación.

IV. RESULTADOS

IV.1 Método de búsqueda

Para la identificación de evidencia económica sobre el esquema DVd en adultos con mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída a una o más líneas de terapia previa, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (embase.com), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud). La fecha de búsqueda de estudios fue el 11 de febrero de 2025. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1**.

IV.2 Selección de estudios

La estrategia de búsqueda identificó un total de 120 citas únicas. Luego de eliminar duplicados y aplicar los criterios de selección, se incluyeron tres estudios para la evaluación. El detalle del proceso de selección y los motivos de exclusión tras la revisión a texto completo se presentan en los Anexos 2 y 3.

IV.3 Extracción de datos

Se identificaron tres estudios que evaluaron la introducción de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante con al menos una línea de terapia previa.

El primer estudio, realizado por Zeng et al., presentó una evaluación económica de la adición de daratumumab a un régimen de bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento.(20) Para ello, se empleó un modelo de decisión de Markov que estimó los costos y la efectividad a largo plazo desde la perspectiva del financiador en Estados Unidos, incorporando datos del ensayo clínico CASTOR. El análisis se realizó con un horizonte temporal de por vida, una duración del ciclo de tres semanas y una tasa de descuento anual del 3% tanto para los costos como para los resultados en salud, medidos en años de vida ajustados por calidad AVAC.

En cuanto a las preferencias en salud, se asumieron utilidades basales iguales para ambos grupos en cada estado de salud, dado que el ensayo CASTOR no reportó diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida entre los tratamientos evaluados.(20) Los costos fueron obtenidos de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de Estados Unidos, así como de la literatura especializada. Se realizaron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos para evaluar la robustez del modelo, incluyendo variaciones en el precio de daratumumab y análisis de subgrupos.(20)

El segundo estudio corresponde a una evaluación económica incluida en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por CONITEC de Brasil en 2023, sobre el uso de D-Vd para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario tratados con al menos una línea previa en el Sistema Único de Salud (SUS). (21) Este informe contiene dos análisis: el primero fue elaborado por Janssen Pharmaceutica y remitido al Ministerio de Salud de Brasil como parte del proceso de evaluación; el segundo fue desarrollado por el Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), con el propósito de contrastar los resultados de ambos modelos durante la revisión técnica.(21)

Ambos análisis compararon el régimen D-Vd frente a Vd desde la perspectiva del financiador público del SUS, empleando un modelo de sobrevida particionado, ampliamente utilizado en oncología, que clasifica a los pacientes en tres estados de salud: sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida posterior a la progresión (SPP) y muerte.(21) El horizonte temporal fue de 19 años en ambos análisis, aunque el modelo de NATS incluyó además un análisis de subgrupo con horizonte de 10 años. Ninguno de los modelos reportó el esquema de ciclos utilizado ni su duración. Ambos aplicaron una tasa de descuento anual del 5% a costos y resultados, medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida ganados (AVG).

Los datos de eficacia fueron obtenidos del ensayo clínico CASTOR, con especial énfasis en la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. Las utilidades se tomaron de la literatura internacional debido a la falta de estudios locales, y los costos considerados incluyeron la

adquisición del fármaco, su administración, el seguimiento clínico y el manejo de eventos adversos.

El análisis desarrollado por Janssen incluyó un análisis de sensibilidad determinístico univariado, aplicando un rango de variación del 20% hacia arriba o hacia abajo para los parámetros clave, así como un análisis de sensibilidad probabilístico con el fin de evaluar la incertidumbre del modelo.

El cuarto estudio, realizado por Maisse y col. se centró en pacientes con mieloma múltiple (MM) en los Estados Unidos que habían recibido al menos una terapia previa. Se comparó la costo-efectividad de daratumumab más bortezomib y dexametasona (DVd) frente a bortezomib y dexametasona (Vd).(22) Se utilizó un modelo de análisis de sobrevida particionado con tres estados de salud: sobrevida libre de progresión (SLP), enfermedad progresiva y muerte. La validación del modelo se basó en la selección de funciones de sobrevida paramétricas utilizando criterios de información de Akaike y Bayesiano, priorizando la validez externa de las extrapolaciones.(22). El estudio no reportó el esquema de ciclos empleado ni su duración. El análisis se realizó desde la perspectiva del financiador en Estados Unidos, incorporando datos del ensayo clínico CASTOR, con un horizonte temporal de por vida y una tasa de descuento anual del 3% para costos y resultados en salud, medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida ganados (AVG).

Se realizaron análisis de sensibilidad univariados, probabilísticos y de escenarios centrados en la selección de curvas paramétricas.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Población	Intervención	Comparador	Modelo	Horizonte temporal	Perspectiva	Moneda	Análisis de sensibilidad	Conflicto de interés
Zeng 2020	US	Pacientes refractarios o con recidiva que recibieron una o más líneas previas de terapia.	Daratamumab (16mg/kg, una vez por semana durante 3 ciclos, una vez cada 3 semanas durante ciclo 4 a 8, y una vez cada 4 semanas después) + bortezomib + dexametasona (DVd)	Tratamiento durante 8 ciclos. Bortezomib 1.3 mg/m ² SC en días 1, 4, 5, y 11 de cada ciclo, y dexametasona 20 mg VO administrada en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. Y 12 de cada ciclo	Mákov	Horizonte temporal de por vida	Financiador de salud, costos médicos directos	USD 2018	Determinístico univariado en rango de +/-20% para variables seleccionadas. Análisis de sensibilidad probabilístico	Financiamiento público
Janssen 2023	Brasil	Pacientes refractarios o con recidiva que recibieron una sola línea previa de terapia.	Daratamumab + bortezomib +dexametasona (DVd) (dosis y esquema no reportado)	Bortezomib + dexametasona (Vd) (dosis y esquema no reportado)	MSP*	20 años (equivalente a horizonte temporal de por vida)	Financiador de salud, costos médicos directos	Real 2023 Brasil	Determinístico univariado en rango de +/-20% o menos en caso de variables con intervalos de confianza (i.e. utilidades)	Financiado por la industria (Janssen)
NATS** 2023	Brasil	Pacientes refractarios o con recidiva que recibieron una sola línea previa de terapia.	Daratamumab + bortezomib +dexametasona (DVd) (dosis y esquema no reportado)	Bortezomib + dexametasona (Vd) (dosis y esquema no reportado)	MSP	Horizonte temporal de por vida y a 10 años (análisis de subgrupo)	Financiador de salud, costos médicos directos	Real 2023 Brasil	No reportado	Financiamiento público
Maisse 2023	US	Pacientes refractarios o con recidiva que recibieron una o más líneas previas de terapia.	Daratamumab + bortezomib +dexametasona (DVd) (dosis y esquema no reportado)	Bortezomib + dexametasona (Vd) (dosis y esquema no reportado)	MSP	Horizonte temporal de por vida	Financiador de salud, costos médicos directos	US 2023	Determinístico (Distribución de la SLP, la relación entre la SLP y la SG, las tasas de descuento, las ponderaciones de las utilidades y los costos de adquisición de fármacos)	Autores con relación contractual con la industria (Janssen)

*Modelo descrito en un informe de evaluación de tecnología sanitaria del ministerio de Salud de Brasil. MSP: modelo de sobrevivencia particionado

NATS: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

IV.4 Supuestos y parámetros aplicados en los análisis

El estudio publicado por Zeng et al. contempló la posibilidad de interrupción del tratamiento inicial debido a toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, permitiendo además la administración de terapias posteriores tras la progresión.(20)

La duración del ciclo del modelo se estableció en tres semanas, en concordancia con la duración del ciclo de tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd), que es de 21 días. Daratumumab fue administrado una vez cada tres semanas durante los ciclos 4 a 8. Los datos de eficacia fueron obtenidos del ensayo clínico CASTOR, mientras que los datos de costos provinieron de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de Estados Unidos. Dado que los datos sobre la sobrevida global con ambos regímenes no estaban completamente disponibles y permanecen inmaduros, se aplicó un ajuste basado en una revisión sistemática de datos de 22 696 pacientes con mieloma múltiple provenientes de 153 estudios.(20) Este ajuste consideró un incremento de 2,45 meses (IC 95 %, 1,7 - 3,2) en la sobrevida global por cada mes adicional de sobrevida libre de progresión, con un intervalo de confianza del 95% entre 1,7 y 3,2 meses.(20)

Por otro lado, la evaluación económica incluida en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por CONITEC de Brasil en 2023 incorporó dos análisis. El primero, desarrollado por Janssen Pharmaceutica, utilizó como fuente principal de datos clínicos el ensayo CASTOR, el cual proporcionó información sobre la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de la combinación de daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVD), en comparación con el régimen de bortezomib y dexametasona (Vd).(21) Adicionalmente, se incorporó la tasa de mortalidad general de la población brasileña para complementar las estimaciones de supervivencia a largo plazo.

En cuanto a los costos, se asumió la optimización en el uso de viales y no se consideró el valor de los impuestos PIS/COFINS, ya que ambos grupos se encuentran exonerados. El precio unitario utilizado fue de R\$ 4 293,19 por frasco.

El segundo análisis, fue elaborado por el Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) y empleó una estructura similar al modelo presentado por la compañía farmacéutica. La principal diferencia entre ambos modelos radicó en los supuestos sobre el costo de adquisición del daratumumab. NATS consideró tres escenarios: (a) el costo propuesto por la empresa, que incluía un esquema de 24 dosis gratuitas al inicio del tratamiento (R\$ 4 785,41 por frasco); (b) el costo sin dicho programa, utilizando el precio mínimo histórico de adquisición por parte del Estado brasileño (R\$ 5 226,48 por frasco); y (c) el costo sin el programa de dosis gratuitas, basado en el precio máximo de venta al gobierno (PMVG 0%) definido por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED) (R\$ 6 120 por frasco).(21)

En ambos análisis, las utilidades de los estados de salud fueron obtenidas de estudios internacionales, ante la ausencia de datos específicos para la población brasileña. En cuanto a la valoración económica, se aplicó una tasa de descuento anual del 5% tanto para los costos como para los resultados en salud, en concordancia con las prácticas estándar en evaluaciones económicas en el contexto brasileño.(21)

El modelo de Maisse y col. incluyó datos de sobrevida libre de progresión (SLP) del ensayo clínico CASTOR; sin embargo, debido al tiempo limitado de seguimiento del estudio, la relación entre SLP y la sobrevida global (SG) se basó en un análisis retrospectivo de aproximadamente 23 000 pacientes con mieloma múltiple (Felix, BMC Cancer, 2013).

En cuanto a los costos, se consideraron los precios de adquisición al por mayor de los medicamentos (Red Book, 2017), así como los costos de administración y los asociados a cada estado de salud, obtenidos de centros para los servicios de Medicare and Medicaid Services, 2017. (22) También se incluyó la utilización de terapias subsecuentes, y las utilidades de los estados de salud fueron tomadas de la literatura publicada. Finalmente, los costos y los resultados fueron descontados a una tasa anual del 3%.(22)

Tabla 3. Datos de eficacia, utilidad y costos que informaron el desarrollo del modelo.

Autor	Eficacia				Utilidades				Costos			
	Sobrevida libre de progresión, meses	Sobrevida global, Hazard ratio DVd/Vd	SLP, hazard ratio DVd/Vd	Hazard ratio SG/SLE	Enfermedad estable	Progresión de enfermedad	DVd (1 ciclo)	Vd (1 ciclo)	Daratumumab	Bortezomib	Tratamiento o subsiguiente	Eventos adversos
Zeng, 2020	7,94 (6,35 a 9,53)	No reportado	0.31 (0,24 a 0,39)	0.41 (0,31 a 0,59)	0,81 (0,79 a 0,85)	0,715 (0,6 a 0,79)	-0,046 (-0,037 a -0,055)	-0,036 (-0,029 a -0,043)	5,25 (4,19 a 6,29) USD/mg	455,54 (364,43 a 546,65) USD/mg	DVd: 7 817 USD (6 253 a 9 380) Vd: 8 903 USD (7122 a 1063)	DVd: 2 333 USD (1 866 a 2799) Vd: 1 966 USD (1 572 a 2 359)
NATS 2023	Curvas de sobrevida de estudio Castor	No reportado	Razón entre curvas de sobrevida de estudio Castor		No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	13,07 R\$/mg	No reportado	No reportado	No reportado
Janssen 2023	Curvas de sobrevida de estudio Castor	0.56 (0,39 a 0,80)	Razón entre curvas de sobrevida de estudio Castor		0,82 (0,78 a 0,88)	0,65 (0,62 a 0,74)	No reportado	No reportado	10,73 R\$/mg	Vd+Dx curso QT: R\$ 5224	No reportado	No reportado
Maisse 2023	Curvas de sobrevida de estudio Castor	No reportado	Relación sobrevida global/libre de progresión basado en estudio observacional		No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

IV.5 Estimaciones de los modelos (AVAC, AV, ICER)

En el estudio publicado por Zeng et al., el análisis de caso base para pacientes con una o más líneas de terapia previa en Estados Unidos mostró que la adición de daratumumab a bortezomib y dexametasona generó un incremento de 1,26 años de vida ajustados por calidad (AVAC) y 1,65 años de vida ganados (AVG), con una razón de costo-efectividad incremental (RICE) de 213 164 USD (S/. 450 069) por AVAC ganado y 163 184 USD (S/. 344 543) por AVG ganado.(20) Los análisis de sensibilidad univariados indicaron que el costo del tratamiento posterior a la progresión en el grupo DVD y el precio de daratumumab tuvieron el mayor impacto en la razón de costo-efectividad incremental (RICE). A pesar de una amplia variación en los parámetros evaluados, los valores de RICE se mantuvieron por encima de los 180 000 USD (S/.313 200) por AVAC.(20) El análisis restringido a pacientes con solo una línea de terapia previa mostró un RICE menor, de 185 498 USD (S/. 391 656) por AVAC, aún por encima del umbral de decisión.

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que la probabilidad de que la combinación DVD fuera costo-efectiva era baja (<0,5%) para umbrales de disposición a pagar de 100 000 USD/AVAC (S/.174 000) o 150 000 USD/AVAC (S/.261 000). A un umbral de 200 000 USD (S/. 348 000) por AVAC, la probabilidad de costo-efectividad se incrementó al 33,0%.

Adicionalmente, el análisis estimó que, a un umbral de 150 000 USD/AVAC (S/.261 000), las probabilidades de que el tratamiento DVD fuera costo-efectivo fueron de 0,30%, 11,9%, 47,0% y 89,3% cuando el precio de daratumumab correspondía al 100%, 70%, 50% y 30%, respectivamente, del precio promedio de venta vigente. Para un umbral de 200 000 USD/AVAC (S/.348 000), estas probabilidades aumentaron a 33,0%, 84,5%, 98,5% y 100%, respectivamente.(20)

Por otro lado, la evaluación económica incluida en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por CONITEC de Brasil en 2023 se centró en pacientes que habían recibido una única línea de terapia previa.

El análisis presentado por Janssen Pharmaceutica mostró que la adición de daratumumab a bortezomib y dexametasona (DVD) generó un incremento de 1,62 años de vida ajustados por calidad (AVAC) y 2,00 años de vida ganados (AVG), con una razón de costo-efectividad incremental (RICE) de 259 161 R\$ (S/. 185 118) por AVAC ganado y 209 761 R\$ (S/. 149 832) por AVG ganado.

El análisis de sensibilidad determinista evaluó el impacto de parámetros clave, como los costos de los medicamentos, los valores de utilidad y las tasas de descuento, considerando variaciones del $\pm 20\%$. Los resultados indicaron que el RICE osciló entre R\$ 200 000 (S/. 142 859) y R\$ 400 000 (S/. 285 719) por AVAC. Por su parte, el análisis de sensibilidad probabilístico mostró un alto grado de incertidumbre en los parámetros del modelo, ya que el RICE superó sistemáticamente el umbral de disposición a pagar de R\$ 40 000 (S/. 28 571,90) por AVAC.(21)

En el análisis elaborado por el Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), también en el contexto brasileño, se estimó que el esquema DVd generó un incremento de 1,90 AVAC y 2,41 AVG, con una RICE de R\$ 359 130,54 (S/. 256 526) por AVAC ganado y R\$ 282 678 (S/. 201 916) por AVG ganado, superando los umbrales de costo-efectividad generalmente aceptados en el sistema de salud brasileño. Este análisis no reportó la realización de análisis de sensibilidad.

En el análisis presentado por NATS para el contexto brasileño los resultados mostraron que el costo de Vd fue de R\$ 239 606,38, mientras que el de DVd fue de R\$ 921 088,83, resultando en un costo incremental de R\$ 681 482,44. En términos de efectividad, Vd obtuvo 2,92 años de vida ajustados por calidad (AVAC) y DVd 4,81 AVAC, con un incremento de 1,90 AVAC, lo que llevó a una RCEI de R\$ 359 130,54 (S/. 256 526) por AVAC. En cuanto a los años de vida ganados (AVG), Vd obtuvo 4,27 AVG y DVd 6,68 AVG, con un incremento de 2,41 AVG, resultando en una RCEI de R\$ 282 678 (S/. 201 916) por AVG. Estos resultados indican que, aunque DVd es más efectivo, su costo significativamente mayor resulta en una RCEI alta, superando los umbrales de costo-efectividad generalmente aceptados.(21)

El estudio de Maisse et al. realizado en el contexto de Estados Unidos y enfocado en pacientes con una o más líneas de tratamiento previas, se estimó que el esquema DVd generó un incremento de 1,62 AVAC y 1,92 años de vida ganados (AVG), con una RICE de 112 338 USD (S/. 237 188) por AVAC y 94 446 USD (S/. 199 411) por AVG. En el subgrupo de pacientes en primera recaída, DVd generó un incremento de 1,76 AVAC y 3,84 AVG, con una RICE de 81 681 USD (S/. 176 672) por AVAC y 68 628 USD (S/. 148 439) por AVG. El mayor costo del esquema DVd estuvo asociado principalmente a la adquisición de daratumumab y al tratamiento más prolongado. (22)

El análisis de sensibilidad unidireccional y por escenarios mostró que los parámetros más influyentes fueron la distribución de la sobrevida libre de progresión (SLP), la relación entre sobrevida global y SLP, las tasas de descuento, las utilidades y los costos de adquisición de medicamentos.

Tabla 4. Análisis de Costos y Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE) Ajustado

Autor, Año	Resultados en salud		Costos			RICE por AVG			RICE por AVAC		
	Años de vida	AVAC	Moneda del país de origen	Dólares americanos 2023	Nuevos Soles (2023) PPA/TC	Moneda del país de origen	Dólares americanos 2023	Nuevos Soles (2023) PPA/TC	Moneda del país de origen	Dólares americanos 2023	Nuevos Soles (2023) PPA/TC
Una o más líneas previas de tratamiento											
Zeng et al (2020)	Vd: 1,242 DVd: 2,887	Vd: 0,947 DVd: 2,206	Vd 131 091 (USD) DVd: 399 502 (USD)	Vd: 159 070 DVd: 484 769	Vd: 276 782/ 595 531 DVd: 843 499/ 1 814 892	163 184 (USD)	198 013	344 543/ 741 326	213 164 (USD)	258 660	450 069/ 968 380
Maiese (2017)	Vd: 1,58 DVd: 3,50	Vd: 1,26 DVd: 2,88	Vd: 83 498 (USD) DVd: 264 642 (USD)	Vd: 103 794 DVd: 328 969	Vd: 180 602/ 388 587 DVd: 572 407/ 1 231 604	94 446 (USD)	114 604	199 411/ 429 057	112 338 (USD)	136 315	237 188/ 510 339
Una línea previa de tratamiento											
Maisse (2017)	Vd: 1,90 DVd: 5,74	Vd: 1,55 DVd: 4,78	Vd: 86 188 (USD) DVd: 349 805 (USD)	Vd: 107 138 DVd: 434 833	Vd: 186 420/ 401 106 DVd: 756 610/ 1 627 940	68 628 (USD)	85 310	148 439/ 319 384	81 681 (USD)	101,535	176 672/ 380 131
Zeng et al (2020)	---	---	---	---	---	---	---	---	185 498 (USD)	225 090	391 656/ 842 696
Janssen (2023)	Vd: 4,17 DVd: 6,17	Vd: 2,86 DVd: 4,48	Vd: 260 291 (R\$) DVd: 680 607 (R\$)	Vd: 106 854 DVd: 279 400	Vd: 185 925/ 400 041 DVd: 486 156/ 1 046 025	209 761 (R\$)	86 110	149 832/ 322 382	259 161 (R\$)	106 390	185 118/ 398 305
NATS (2023)	Vd: 4,27 DVd: 6,68	Vd: 2,92 DVd: 4,81	---	---	---	282 678 (R\$)	116 044	201 916/ 434 448	359 131 (R\$)	147 429	256 526/ 551 949

NATS: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

PPA: Paridad de Poder Adquisitivo

TC: Tipo de Cambio

IV.6 Evaluación de la calidad (riesgo de sesgo)

La evaluación de la calidad de los modelos utilizados en los estudios incluidos se realizó utilizando la herramienta ISPOR, la cual permite identificar posibles riesgos de sesgo en el modelamiento económico. Esta evaluación abarcó dominios clave relacionados con la validación, el diseño, el análisis, la calidad del reporte y los conflictos de interés, proporcionando una visión integral de la calidad metodológica y la aplicabilidad de la evidencia generada.

El estudio de Zeng et al. (2020), utilizó un modelo de decisión de Markov, el cual se basó en varias suposiciones y estimaciones que podrían no capturar completamente las complejidades de los escenarios clínicos del mundo real. Los datos de supervivencia libre de progresión (SLP) para el régimen de Vd se estimaron utilizando el método de Hoyle y Henley, que, aunque validado, puede no representar perfectamente la realidad observada en el ensayo clínico. Además, debido a la inmadurez de los datos de supervivencia global (SG), se recurrió a suposiciones basadas en la SLP, lo que introduce incertidumbre en las proyecciones a largo plazo.

La validación del modelo se apoyó en parámetros clave como los cocientes de riesgo y los tiempos medios de supervivencia, que, aunque reflejan resultados clínicos, podrían no abarcar todas las variables que influyen en los desenlaces de los pacientes.

Los datos de eficacia se obtuvieron principalmente del ensayo clínico CASTOR, un ensayo controlado aleatorizado que comparó DVD frente a Vd. Si bien esto proporciona una base sólida para la comparación, la falta de acceso a datos individuales de pacientes implica que las suposiciones del modelo podrían no capturar plenamente las variaciones específicas entre pacientes.

Adicionalmente, los datos de SG se calcularon bajo el supuesto de un incremento de 2,45 meses en la SG por cada mes adicional de SLP, basado en una revisión sistemática de múltiples estudios. Aunque esta suposición se fundamenta en la literatura existente, podría no reflejar con precisión la verdadera relación entre SLP y SG en todas las poblaciones de pacientes.

La evaluación incluyó un análisis adecuado de la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos para valorar la robustez de los resultados. No se identificaron conflictos de interés en el estudio.

Por otro lado, la evaluación económica incluida en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por CONITEC de Brasil realizó dos análisis, uno de Janssen Pharmaceutica y otro del Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS). Ambos se basaron en un modelo de sobrevida particionado, cuya precisión depende en gran medida de la calidad y la integridad de las curvas de supervivencia utilizadas.

En ambos análisis, los datos de sobrevida se extrapolaron más allá del período de prueba para estimar los resultados a largo plazo, lo que introdujo posibles incertidumbres. La calibración del modelo se basó en los cocientes de riesgos instantáneos y en las medias de sobrevida reportadas en el ensayo CASTOR. Sin embargo, la falta de curvas de Kaplan-Meier específicas para el subgrupo de pacientes que habían recibido solo un tratamiento previo obligó al uso de datos poblacionales más amplios, lo cual podría no reflejar con precisión la experiencia de supervivencia del subgrupo objetivo y afectar la validez de las predicciones del modelo.

La fuente primaria de datos de eficacia fue el ensayo clínico CASTOR, que incluyó una población diversa de pacientes y cuyos resultados no siempre se estratificaron según el número de terapias previas recibidas.

Las utilidades para cada estado de salud utilizadas en el modelo se obtuvieron de la literatura internacional debido a la falta de datos específicos de Brasil, lo que introduce un potencial sesgo asociado al uso de valores de utilidad extranjeros. En ambos casos, la documentación técnica presentada no detalla suficientemente el desarrollo de los modelos.

El análisis de Janssen Pharmaceutica incluyó un análisis adecuado de la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad determinista univariado; sin embargo, presenta un conflicto de interés, ya que fue financiado por la propia compañía y no se reportan medidas adoptadas para abordarlo. Por su parte, el análisis realizado por el Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) no reportó la realización de análisis de sensibilidad y no presenta conflicto de interés.

El estudio de Maisse et al. se basó en un modelo de sobrevida particionado. Los datos de sobrevida se extrapolaron más allá del período de prueba para estimar los resultados a largo plazo, lo que introdujo posibles incertidumbres.

Los datos de eficacia se obtuvieron principalmente del ensayo clínico CASTOR y de un análisis retrospectivo que incluyó a 23 000 pacientes con mieloma (Felix, BMC Cancer, 2013). La validación del modelo se basó en la selección de funciones de supervivencia paramétricas

utilizando los criterios de información de Akaike y Bayesiano. La evaluación incluyó un análisis adecuado de la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad univariados, probabilísticos y de escenarios, enfocados principalmente en la selección de curvas paramétricas.

Sin embargo, el estudio presenta un conflicto de interés, dado que los autores tienen una relación contractual con la industria Janssen Pharmaceutica, y no se reportan medidas adoptadas para abordar estos posibles conflictos.

En general, la evaluación de calidad sugiere que el estudio de Zeng et al. presenta un menor riesgo de sesgo. No obstante, todos los estudios analizados presentan limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. **(Anexo 4).**

IV.7 Transferibilidad

Para evaluar la transferibilidad de los estudios al contexto peruano, se utilizó la Lista de Transferibilidad de Welte, la cual considera factores metodológicos, del sistema de salud y de la población.

En términos metodológicos, los estudios presentan una perspectiva analítica y tasas de descuento similares a las utilizadas en las evaluaciones económicas en el contexto peruano, los estudios se llevaron a cabo desde la perspectiva del financiador, utilizando datos de costos de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de EE. UU. y precios específicos del Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. Como resultado, es probable que los hallazgos no sean directamente transferibles a entornos con estructuras de costos distintas, ya que las variaciones en los precios de los medicamentos, los costos de los servicios de salud y los protocolos de tratamiento entre países o regiones podrían impactar significativamente la razón de costo-efectividad incremental (RICE) y, en consecuencia, las conclusiones generales sobre la rentabilidad de la terapia evaluada. **(Anexo 5)**

Se comparó el costo unitario de daratumumab y bortezomib en los estudios incluidos con los precios reportados en el contexto peruano (Tabla 5). Se observó que el precio por miligramo de daratumumab en Perú (S/ 16) reportado en la ETS realizada por el CETS es superior a los reportados en Estados Unidos. (S/ 11,07) y a los valores registrados en Brasil, donde varía entre S/ 7,67 (Jansen, 2023) y S/ 8,55 (NATS, 2023). En el caso de bortezomib, el costo en Perú (S/ 19 por mg) es significativamente menor que el registrado en Estados Unidos (S/ 961,82 por mg), lo que indica una importante variabilidad de precios entre países.

Cabe señalar que, dado que bortezumib se considera en ambos brazos de tratamiento, su costo no implica una diferencia relevante en los resultados de costo-efectividad.

Tabla 5. Costos unitarios por miligramo.

Fuente	País	Daratamumab	Bortezomib
CETS	Perú	S/. 16	S/. 19
Zeng 2020	US	S/. 11,07	S/. 961,82
Jansen 2023	Brasil	S/. 7,67	---
NATS 2023	Brasil	S/. 8,55	---
Maiese 2017	US	---	---

Si bien existen limitaciones en la evaluación de transferibilidad, particularmente en lo referente al costo de adquisición de daratumumab, las diferencias observadas en los precios pueden influir en la razón de costo-efectividad incremental (RICE). No obstante, no se espera que estas variaciones alteren la conclusión general del análisis, dado que un mayor costo de adquisición local incrementaría la RICE, lo que sugiere que la intervención seguiría ubicándose por encima del umbral de decisión en el contexto peruano, establecido S/ 20,526.00 por Años de Vida Ganados (AVG), y S/ 25,007.00 por Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). (23)

Por lo tanto, se considera que, a pesar de las limitaciones, los estudios son transferibles al contexto peruano.

IV.8 Certeza de la evidencia

Los estudios presentan diversas limitaciones, particularmente en lo que respecta al desarrollo y la validez interna de modelos, la calidad de los datos de origen para la efectividad y la transferibilidad de los resultados a otros entornos con diferentes costos.

Los estudios de Zeng y Maisse evaluaron pacientes con recaída tras uno o más tratamientos previos, utilizando como fuente de eficacia los datos del ensayo clínico CASTOR. Sin embargo, persisten incertidumbres respecto al beneficio clínico estimado debido al bajo número de eventos y al seguimiento limitado en el ECA original. Además, existe incertidumbre en la proyección de la sobrevida libre de progresión (SLP) a largo plazo y en los supuestos sobre la sobrevida global (SG) potencial. Solo en el modelo de Zeng se reportó la validación del modelo utilizando los datos del estudio CASTOR.

Por otro lado, los estudios de Zeng, Maisse, Janssen Pharmaceutica y el Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) analizaron pacientes con recaída tras una única línea previa de tratamiento, basándose también en los datos de CASTOR. Estos estudios

comparten las mismas fuentes de incertidumbre en cuanto al beneficio clínico estimado, la proyección de la SLP y los supuestos sobre la SG. La precisión del modelo de sobrevida particionado depende en gran medida de la calidad y la integridad de las curvas de supervivencia.

En todos los estudios, los resultados de costo-efectividad superan los puntos de corte establecidos para el RICE por AVG (S/ 20 526, según el umbral peruano) y el RICE por AVAC (S/ 25 007, conforme al umbral peruano).

Respecto a los resultados de costo-efectividad, se penalizó el riesgo de sesgo en un solo nivel (en lugar de dos), dado que la dirección potencial del sesgo probablemente favorezca a la intervención. Aun así, en ese escenario, los resultados se mantienen claramente por encima del punto de corte de decisión.

En cuanto a la evidencia indirecta, se observó que el precio de daratumumab en Perú es de S/ 16 por mg, mientras que en los estudios incluidos se reportaron costos más bajos: en el estudio de Zeng (2020) de S/ 11,07 por mg, y en los análisis de Janssen y NATS Brasil entre S/ 7,67 y S/ 8,55 por mg. El estudio de Maisse no reporta un costo específico por mg. No se aplicó penalización en este dominio, ya que emplear un costo por mg más elevado implicaría resultados aún menos favorables para la intervención, alejándose más del punto de decisión.

Finalmente, los modelos elaborados por NATS, que complementaron la evaluación del modelo de Janssen por la agencia de evaluación de tecnología sanitaria de Brasil, así como el estudio de Maisse y colaboradores, presentaron deficiencias en el reporte de sus métodos. A pesar de ello, se asumió que estos modelos tuvieron limitaciones similares a las descritas para los demás modelos.

Considerando las limitaciones en el desarrollo del modelo y de los datos primarios que informaron los parámetros de efectividad, se consideró penalizar la certeza de la evidencia de los resultados de costo-efectividad por un nivel (**Anexo 6 y 7**).

V. EMISIÓN DE LA RECOMENDACIÓN:

Los resultados del caso de referencia muestran que la razón incremental de costo-efectividad (RICE) por AVG varía entre los estudios evaluados. En el subgrupo de pacientes con solo una línea de terapia previa, que mostro los resultados más favorables la RICE vario entre S/. 176 672 a 391 656 por AVAC ganado y entre S/. 148 439 a 201 916 por AVG, siendo estos

hallazgos robustos a los análisis de sensibilidad reportados en cada uno de los estudios incluidos.

Todos estos valores superan ampliamente el umbral de costo-efectividad establecido en Perú (S/ 20 526 por AVG y S/ 25 007 por AVAC conforme al umbral peruano año 2025.), lo que indica que la incorporación de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple refractario a lenalidomida y con recaída tras al menos una línea de terapia previa no es costo-efectiva manteniendo los costos actuales de adquisición.

VI. CONCLUSIONES

- En el estudio de Zeng, el análisis de costo-efectividad en el caso base (pacientes con solo una línea previa de tratamiento) para Estados Unidos mostró que la razón incremental de costo-efectividad (RICE) del esquema daratumumab más bortezomib y dexametasona (DVd) fue de S/ 176 672 a S/ 391 656 por AVAC ganado, superando los umbrales comúnmente aceptados en dicho contexto. Los análisis de sensibilidad indicaron que el costo de los tratamientos posteriores y el precio de daratumumab tuvieron un impacto significativo en la RICE.
- En Brasil, la evaluación de tecnologías sanitarias concluyó que DVd no era costo-efectivo en el sistema público de salud, debido a su elevado costo, reportando una RICE entre S/ 185 118 y S/ 256 526 por AVAC ganado y entre S/ 149 832 y S/ 201 916 por AVG.
- En el estudio de Maisse et al., realizado en pacientes con una o más líneas de tratamiento previas, se estimó que el esquema DVd generaba una RICE de S/ 237 188 por AVAC ganado y S/ 199 411 por AVG. En el subgrupo de pacientes en primera recaída, se estimó una RICE de S/ 176 672 por AVAC y S/ 148 439 por AVG.
- Considerando estos hallazgos, así como los costos locales de daratumumab en el contexto peruano —donde el umbral de costo-efectividad es de S/ 20 526 por AVG y S/ 25 007 por AVAC para el año 2025—, es probable que la incorporación de DVd para el tratamiento de mieloma múltiple recidivante o refractario tras una o más líneas de terapia no sea costo-efectiva. Además, se observó que el precio de adquisición de daratumumab en Perú es superior al reportado en los estudios analizados, lo que incrementaría aún más la RICE desfavorablemente.
- No obstante, los resultados presentan incertidumbre debido a varias limitaciones en los estudios analizados, incluyendo la estimación de la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante métodos de interpolación que podrían no reflejar con precisión la evolución clínica real, el uso de datos inmaduros de supervivencia global (SG), y la necesidad de realizar proyecciones a largo plazo basadas en información indirecta.

VII. REFERENCIAS

1. Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci.* 2024;31(2):103920
2. Liang J, Yang Y, He P, Mandizadza OO, Zhang W, Lin S, et al. Treatment of multiple myeloma based on autologous stem cell transplant: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(40):e35456.
3. Garfall AL. New Biological Therapies for Multiple Myeloma. *Annu Rev Med.* 2024;75:13-29.
4. Geng J, Zhao J, Fan R, Zhu Z, Zhang Y, Zhu Y, et al. Global, regional, and national burden and quality of care of multiple myeloma, 1990-2019. *J Glob Health.* 2024;14:04033
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2022 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-factsheet.pdf>
6. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. MINSA/CDC; 2023 Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/6280.pdf>
7. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
8. 5. Food and Drug Administration (FDA). Darzalex (daratumumab) prescribing information [Internet]. Silver Spring: FDA; 2016 [citado 2023 Oct 10]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov>.
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66.
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
11. Developing NICE guidelines: the manual (PMG20).
12. Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, Vale L, Wisløff T, Goldhaber-Fiebert JD. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health.* 2021 Apr;24(4):463-472.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
15. Turner HC, Lauer JA, Tran BX, Teerawattananon Y, Jit M. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. *Value Health.* 2019 Sep;22(9):1026-1032.
16. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005 Spring;21(2):240-5.
17. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, Briggs AH; ISPOR-AMCP-NPC Modeling CER Task Forces. Questionnaire to assess relevance and credibility of

- modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):174-82.
18. Brozek JL, Canelo-Aybar C, Akl EA, Bowen JM, Bucher J, Chiu WA, Cronin M, Djulbegovic B, Falavigna M, Guyatt GH, Gordon AA, Hilton Boon M, Hutubessy RCW, Joore MA, Katikireddi V, LaKind J, Langendam M, Manja V, Magnuson K, Mathioudakis AG, Meerpohl J, Mertz D, Mezencev R, Morgan R, Morgano GP, Mustafa R, O'Flaherty M, Patlewicz G, Riva JJ, Posso M, Rooney A, Schlosser PM, Schwartz L, Shemilt I, Tarride JE, Thayer KA, Tsaioun K, Vale L, Wambough J, Wignall J, Williams A, Xie F, Zhang Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Guidelines 30: the GRADE approach to assessing the certainty of modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol*. 2021 Jan;129:138-150.
 19. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):857-76.
 20. Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clin Ther*. 2020 Feb;42(2):251-262.e5.
 21. Ministerio de Salud. Daratumumabe en combinación con bortezomibe y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiplo recidivado y/o refractario que recibieron una única terapia previa en el Sistema Único de Salud (SUS). Brasília, DF: Ministerio de Salud; 2023. 90 p. Report No.: 848.
 22. Maiese EM, Graham CN, Hawe E, Le Moine JG, Abraham I, Senbetta M. Cost-Effectiveness of Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Dexamethasone for Treatment of Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy: An Analysis of the Castor Trial. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3400.
 23. Ministerio de Salud. (2025, 15 de abril). Resolución Ministerial N° 267-2025/MINSA: Establecen el umbral de costo efectividad para las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas y por el Instituto Nacional de Salud. *Diario Oficial El Peruano*.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Descripción de la Estrategia de Búsqueda

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en PubMed

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 11/02/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 11/02/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"multiple myeloma"[MeSH Terms] OR "myeloma multiple"[Title/Abstract:~1]	65 671
Intervención	2	"Daratumumab"[Text Word] OR "Daratumumab"[Title/Abstract] OR "darzalex"[Title/Abstract]	2 003
Estudios Económicos	3	"cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("qaly"[Text Word] OR ("cost*" [Text Word] AND "quality adjusted life"[Title/Abstract:~2])) OR ("ICER"[Text Word] OR ("incremental cost"[Title/Abstract:~2] OR "incremental costs"[Title/Abstract:~2])) OR ("cost utility"[Title/Abstract:~2] OR "cost utilities"[Title/Abstract:~2]) OR ((("cost*" [Text Word] AND ("net benefit"[Title/Abstract:~1] OR "net benefits"[Title/Abstract:~1])) OR ("net monetary benefit"[Title/Abstract:~1] OR "net monetary benefits"[Title/Abstract:~1]) OR ("net health benefit"[Title/Abstract:~1] OR "net health benefits"[Title/Abstract:~1])) OR ((("cost effects"[Title/Abstract:~2] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract:~2]) AND "quality of life"[Title/Abstract:~1]) OR ("cost"[Title] AND ("efect*" [Title] OR "utility*" [Title]))	112 907
Final	4	#1 AND #2 AND #3	29

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en Cochrane Library

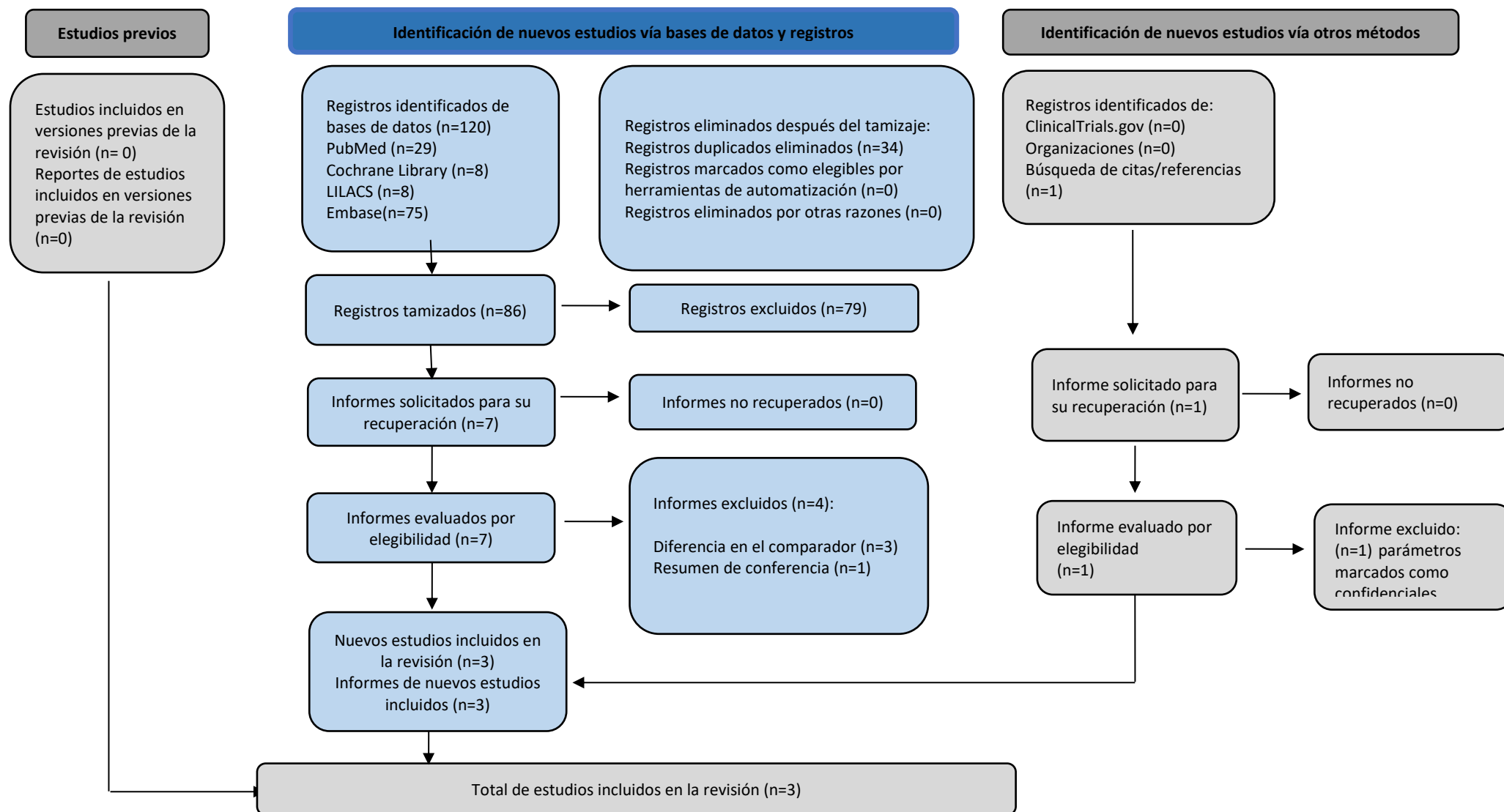
Base de datos: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)			
Plataforma: The Cochrane Library			
Fecha de búsqueda: 12/02/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 12/02/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 525
	2	"myeloma multiple":ti,ab,kw	35
	3	#1 OR #2	2 552
Intervención	4	"Daratumumab":ti,ab,kw	768
	5	"Darzalex":ti,ab,kw	32
	6	#4 OR #5	769
Estudios Económicos	7	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	11 755
	8	"QALY":ti,ab,kw OR (cost* OR quality adjusted life):ti,ab,kw OR "ICER":ti,ab,kw OR (incremental cost):ti,ab,kw OR (incremental costs):ti,ab,kw OR (cost utility):ti,ab,kw OR (cost utilities):ti,ab,kw OR (cost* OR net benefit):ti,ab,kw OR (net monetary benefit):ti,ab,kw OR (net monetary benefits):ti,ab,kw OR (net health benefit):ti,ab,kw OR (net health benefits):ti,ab,kw OR ((cost effects):ti,ab,kw OR (cost effectiveness):ti,ab,kw) AND "quality of life":ti,ab,kw OR (cost):ti AND (effect* OR utility*):ti	105 593
	9	#7 OR #8	105 593
Final	10	#3 AND #6 AND #9	8

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en Embase

Base de datos: EMBASE			
Plataforma: EMABASE (https://www.embase.com/)			
Fecha de búsqueda: 12/02/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 12/02/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'multiple myeloma':ti,ab	122 785
Intervención	2	'daratumumab':ti,ab OR 'darzalex':ti,ab	5 220
	3	#1 AND #2	4 167
Estudios Económicos	4	('cost benefit analysis'/exp OR 'qaly':ti,ab OR ('cost*':ti,ab AND 'quality adjusted life':ti,ab) OR 'ICER':ti,ab OR ('incremental cost':ti,ab OR 'incremental costs':ti,ab) OR ('cost utility':ti,ab OR 'cost utilities':ti,ab) OR ('cost*':ti,ab AND ('net benefit':ti,ab OR 'net benefits':ti,ab)) OR ('net monetary benefit':ti,ab OR 'net monetary benefits':ti,ab) OR ('net health benefit':ti,ab OR 'net health benefits':ti,ab) OR (('cost effects':ti,ab OR 'cost effectiveness':ti,ab) AND 'quality of life':ti,ab) OR ('cost':ti AND ('effect*':ti OR 'utility*':ti)))	174 240
Final	5	#3 AND #4	75

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en LILACS

Base de datos: LILACS			
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)			
Fecha de búsqueda: 12/02/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 12/02/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	multiple myeloma or myeloma multiple	112 711
Intervención	2	daratumumab or darzalex	45
	3	#1 AND #2	35
Estudios Económicos	4	cost benefit analysis	7 730
Final	5	#3 AND #4	8

Anexo 2. Flujograma de selección de la evidencia económica

ANEXO 3. Motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo

Motivo de exclusión	Título	Primer Autor	Año
Terapias triples, no incluye el comparador	Cost-effectiveness and budget impact analysis of Daratumumab, Lenalidomide and dexamethasone for relapsed-refractory multiple myeloma	Goudarzi, Z.,	2024
Resumen de conferencia	PCN67 Cost-effectiveness analysis of daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy in Portugal	Paquete, A.T	2019
Terapias triples, no incluye el comparador	A U.S. cost analysis of triplet regimens for patients with previously treated multiple myeloma	Hollmann, S	2019
Terapias triples, no incluye el comparador	Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Zhang, T.-	2018
Parámetros que informan el modelo fueron marcados como confidenciales	Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (Managed Access Review of TA573) [ID4057]	NICE	2023

Anexo 4. Evaluación de la calidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos según la herramienta ISPOR-AMCP-NPC

Estudio	Validación			Diseño	Datos	Análisis		Reporte		Conflicto de intereses	
	¿Es suficiente la validación externa del modelo?	¿Es suficiente la verificación interna del modelo?	¿Tiene el modelo suficiente validez aparente?	¿Es adecuado el diseño del modelo?	¿Son adecuados los datos utilizados para rellenar el modelo?	¿El análisis realizado que utilizó el modelo fue adecuado?	¿Hubo una evaluación adecuada de los efectos de la incertidumbre?	¿Fue adecuada la presentación de informes sobre el modelo?	¿Fue justa y equilibrada la interpretación de los resultados?	¿Existían posibles problemas de interés?	Si existen posibles conflictos de interés, ¿se han tomado medidas para abordarlos?
Zeng 2020	Parcial	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	--
Janssen, 2023	NR	NR	NR	Si	Si	Si	Si	No	NR	Si	NR
NAT 2023	NR	NR	NR	Si	Si	Si	NR	No	Si	No	--
Maiese 2023	Parcial	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	NR

Anexo 5. Evaluación de transferibilidad al contexto peruano de los estudios incluidos

Autor, año	Características metodológicas			Características del sistema de salud			Características de la población				
	Perspectiva	Tasa de descuento	Enfoque de costos médicos	Precios absolutos y relativos en salud	Variación en la práctica	Disponibilidad de tecnología	Incidencia/prevalencia de enfermedades	Combinación de casos	Esperanza de vida	Preferencias de estado de salud	Aceptación, cumplimiento, e incentivos a los pacientes
Zeng, 20	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo
Janssen 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo
NAT 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo
Maiese 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo

Anexo 6. Perfil de evidencia tratamiento con daratumumab en pacientes con mieloma refractario o con recidiva – una o más líneas de terapia previa

Evaluación de calidad							Resumen de costo y efectos			Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Costo incremental total (soles, 2023)	Efecto incremental total	RICE (soles, 2023- PPA)	
RICE por AVAC										
2	Modelos de análisis de decisión	serio ^{c,d,e}	serio	no serio ^f	no serio	ninguno	391 805 a 566 717	1,24 a 1,62	199 411 a 450 069 ^{a,b}	⊕⊕⊕○ Moderado
RICE por AVG										
2	Modelos de análisis de decisión	serio ^{c,d,e}	serio	no serio ^f	no serio	ninguno	391 805 a 566 717	1,64 a 1,92	237 188 a 344 543 ^{a,b}	⊕⊕⊕○ Moderado

RICE: razón incremental de costo efectividad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganado

Explicación

- Usamos dos puntos de corte para un RICE por AVG, el primero, de S/ 20 526, de acuerdo con el umbral establecido para el contexto peruano, y el segundo, como análisis de sensibilidad, de S/ 88 802 (equivalente a tres veces el PBI per cápita).
- Usamos dos puntos de corte para un RICE por AVAC el primero a S/. 25,007 conforme al umbral peruano. Adicionalmente, considerando que en promedio un AVG equivale a 0,8 AVAC en la población general, se estableció un segundo punto de corte en S/ 71 042 por AVAC (equivalente a tres veces el PBI per cápita ajustado por AVAC)
- Consideramos que los estudios tenían limitaciones importantes dado la incertidumbre en la proyección de SPL en el tiempo y los supuestos alrededor de la SG potencial. También puede haber incertidumbre referente al beneficio clínico estimado dado el poco número de eventos y seguimiento limitado en el ECA original.
- Solo un modelo (Zeng 2020) reportó la calibración usando los datos del ECA base (CASTOR)
- Penalizamos por solo un nivel el riesgo de sesgo (en vez de dos) debido a que la dirección del sesgo potencial probablemente vaya a favor de la intervención, e incluso en dicho escenario este estuvo claramente por encima del punto de corte de decisión
- Existen consideraciones acerca de la transferibilidad. En el contexto peruano Daratumumab tiene un costo de S/. 16 por mg, mientras que en los estudios de coste efectividad este estuvo en S/. 11,07 por mg (Zeng 2020). No se aplicó penalización, ya que el uso de un costo por mg más elevado tendría un impacto que alejaría aún más los resultados del umbral de costo-efectividad

Referencias

- Zeng X., Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. Clin Ther. 2020
- Maiese EM, Graham CN, Hawe E, Le Moine JG, Abraham I, Senbetta M. Cost-Effectiveness of Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Dexamethasone for Treatment of Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy: An Analysis of the Castor Trial. Blood. 2017

Anexo 7. Perfil de evidencia tratamiento con daratumumab en pacientes con mieloma refractario o con recidiva – Restringido a solo una línea de terapia previa

Evaluación de calidad							Resumen de costo y efectos			Certeza
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Costo incremental total (soles 2023)	Efecto incremental total	RICE (soles, 2023 - PPA)	
RICE por AVAC										
4	Modelos de análisis de decisión	serio ^{c,d,e}	serio	no serio ^f	no serio	ninguno	300 231 a 570 190*	1,62 a 3,23*	148 439 a 391 656 ^{a,b}	⊕⊕⊕○ Moderado
RICE por AVG										
4	Modelos de análisis de decisión	serio ^{c,d,e}	serio	no serio ^f	no serio	ninguno	300 231 a 570 190*	2 a 3,84*	148 832 a 201 916 ^{a,b}	⊕⊕⊕○ Moderado

RICE: razón incremental de costo efectividad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganado. *rangos basados solo en los estudios que reportaron los valores incrementales

Explicación

- Usamos dos puntos de corte para un RICE por AVG, el primero, de S/ 20 526, de acuerdo con el umbral establecido para el contexto peruano, y el segundo, como análisis de sensibilidad, de S/ 88 802 (equivalente a tres veces el PBI per cápita).
- Usamos dos puntos de corte para un RICE por AVAC el primero a S/. 25,007 conforme al umbral peruano. Adicionalmente, considerando que en promedio un AVG equivale a 0,8 AVAC en la población general, se estableció un segundo punto de corte en S/ 71 042 por AVAC (equivalente a tres veces el PBI per cápita ajustado por AVAC)
- Consideramos que los estudios tenían limitaciones importantes dado la incertidumbre en la proyección de SPL en el tiempo y los supuestos alrededor de la SG potencial. También puede haber incertidumbre referente al beneficio clínico estimado dado el poco número de eventos y seguimiento limitado en el ECA original
- Solo un modelo (Zeng 2020) reportó la calibración usando los datos del ECA base (CASTOR)
- Penalizamos por solo un nivel el riesgo de sesgo (en vez de dos) debido a que la dirección del sesgo potencial probablemente vaya a favor de la intervención, e incluso en dicho escenario este estuvo claramente por encima del punto de corte de decisión
- Existen consideraciones acerca de la transferibilidad. En el contexto peruano Daratumumab tiene un costo de S/. 16 por mg, mientras que en los estudios de costo efectividad este estuvo en S/. 11,07 por mg (Zeng 2020), S/. 7,67 por mg (Janssen 2023) y S/ 8,55 por mg (NATS 2023). No se aplicó penalización, ya que el uso de un costo por mg más elevado tendría un impacto que alejaría aún más los resultados del umbral de costo-efectividad

Referencias

- Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have received a single prior therapy in the Unified Health System (SUS) Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Brasília; CONITEC; set. 2023
- Maiese. Cost-Effectiveness of Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Dexamethasone for Treatment of Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy: An Analysis of the Castor Trial. Blood. 2017
- Zeng X.. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. Clin Ther. 2020