



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Bortezomib 3.5mg inyectable
Indicación/Condición Clínica	:
	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de primera línea y en recaída en pacientes con mieloma múltiple• Tratamiento de primera línea en pacientes que debutan con insuficiencia renal• Linfoma de células del manto en recaída

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica progresiva. Se caracteriza por un número excesivo de células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea y la sobreproducción de inmunoglobulina monoclonal (IgG, IgA, IgD, o IgE) o proteína de Bence-Jones (cadenas ligeras libres monoclonal κ y λ)¹. Las complicaciones potenciales incluyen anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infecciones y lesiones óseas².

El cuidado de los pacientes con mieloma múltiple es complejo y debe centrarse en el tratamiento de la enfermedad y las complicaciones asociadas. A pesar que MM sigue siendo incurable, varias terapias con medicamentos son valiosas para su tratamiento como son: trasplante autólogo de células madre, radiación y cirugía en determinados casos³.

La comprensión de la biología de las células de MM y la capacidad de identificar los factores de pronóstico ha llevado a la creciente individualización de tratamiento para los pacientes afectados⁴. Se tratan a muchos pacientes con altas dosis de terapia y trasplante de células madre de la sangre periférica o de la médula ósea. Un estudio prospectivo aleatorizado mostró que el trasplante de células madre da como resultado tasas de respuesta más altas y mejores tasas de supervivencia libres de la enfermedad⁵.

La primera decisión para el manejo de pacientes con MM mediante quimioterapia sistémica es considerar si el paciente requiere trasplante de células madre como parte de la estrategia de tratamiento. En los pacientes que son candidatos para trasplante, se administra quimioterapia de inducción durante 2 a 4 meses antes de la recolección de células madres a fin de reducir el

¹ European Medicines Agency, Bortezomib-Assessment report. 2012

² Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Dec 2012.

³ Karen Seiter. Multiple Myeloma Treatment & Management. Medscape Drug Disease and Procedures. Updated: Jan 18, 2013

⁴ Karen Seiter. Multiple Myeloma Treatment & Management. Medscape Drug Disease and Procedures. Updated: Jan 18, 2013

⁵ Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Dec 2012.



número de células tumorales en la médula ósea y en la sangre periférica, mitigar los síntomas, y disminuir lesiones orgánicas⁶.

La terapia de inducción seguida por el trasplante de células autólogas es ampliamente usado como tratamiento de pacientes con MM; sin embargo, existe evidencia creciente que sólo un subgrupo de pacientes alcanza remisión completa como beneficio de este enfoque terapéutico.

La decisión de elegir una pauta de tratamiento intensiva que consiste en la terapia de inducción seguida de quimioterapia de altas dosis (HDT) y trasplante de células madre (ASCT), o una opción de tratamiento no intensiva utilizando solo quimioterapia (QT), se realiza sobre la base de la edad del paciente, estado funcional y la presencia de comorbilidades, así tenemos:

- Para pacientes jóvenes, generalmente considerados como menores de 65 años de edad, y los que no presentan comorbilidades significativas, se considera como tratamiento estándar QT a altas dosis, seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT).
- Para los pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades significativas, las consideraciones de tolerabilidad excluye el uso de trasplante de células madre⁷.

Los regímenes de inducción comúnmente aceptados incluye los siguientes: Doxorubicina, Vincristina, Dexametasona (VAD), Dexametasona, Talidomida (DT) y Dexametasona⁸. El uso de medicamentos alcalinos o a base de nitrosourea no son recomendados en pacientes que requieren trasplante para evitar la injuria a las células madre⁹.

Se han propuestos regímenes con fármacos nuevos como Bortezomib, Talidomida y Lenalidomida a quienes se les atribuye actividad substancial tanto en el tratamiento inicial de inducción así como en el caso de recaídas de pacientes con MM.

Bortezomib es un dipeptil ácido bórico modificado¹⁰ que fue diseñado específicamente para inhibir la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamífero. El proteasoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada proteínas poli-ubiquitinadas. La ruta de ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la organización del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización dentro de la célula, resultando en la muerte de las células cancerosas. Mediante la inhibición de una sola diana molecular, Bortezomib afecta a múltiples vías de señalización. Por lo tanto, los mecanismos de su actividad antitumoral pueden variar entre los diferentes tipos de tumores, de acuerdo con el grado en que cada vía para la inhibición del crecimiento tumoral es afectada. Específicamente se piensa que Bortezomib es eficaz en MM a través de su inhibición del factor de activación nuclear kB, su atenuación del crecimiento celular mediada por interleucina-6, un efecto apoptótico directo, y posiblemente a través de efectos antiangiogénicos y otros¹¹.

⁶ Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Mar 2013.

⁷ Taverna C, Bargetzib M, Bettcher D, Gmürd J, Gregore M, Heimf D. and Col. Integrating novel agents into multiple myeloma treatment – current status in Switzerland and treatment recommendations. The European Journal of Medical Sciences. Swiss Medical Weekly. Early Online Publication, 19 April 2010.

⁸ Hyeon E, Chang M, Byung S, Seok L, Jong L, Woo M. Retrospective Comparison of Bortezomib containing Regimens with Vincristine–Doxorubicin Dexamethasone (VAD) as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Jpn J Clin Oncol 2009;39(7):449–455

⁹ Karen Seiter. Multiple Myeloma Treatment & Management. Medscape Drug Disease and Procedures. Updated: Jan 18, 2013

¹⁰ FDA. Bortezomib 3.5 mg Inyectable. Ficha Técnica. Fecha de aprobación del producto. 10/26/2012

¹¹ European Medicines Agency. Bortezomib. Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/432973/2012



Indicaciones Aprobadas

Las indicaciones aprobadas de Bortezomib por las Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria de la FDA y EMA son las siguientes:

EMA¹²

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que pueden ser o no candidatos a trasplante de médula ósea.
- En combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no son candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de médula ósea.

FDA¹³

- Tratamiento de mieloma múltiple
- Tratamiento de pacientes con linfoma del manto quienes han recibido por lo menos una terapia previa.

Dosis¹⁴

- En pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no son candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de médula ósea:

La dosis inicial de Bortezomib recomendada es 1,3mg/m² de superficie corporal administrado por vía intravenosa 2 veces a la semana durante 2 semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10 días en los días 12-21. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

En los pacientes que presentan una respuesta completa confirmada, se aconseja la administración de 2 ciclos adicionales de Bortezomib después de la confirmación. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Bortezomib. En la actualidad, los datos relativos a la repetición del tratamiento con Bortezomib son limitados.

- En mieloma múltiple y linfoma de células del manto recurrente:
Se administra 1,3mg/m² 2 veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguidos por un período de descanso de 10-días (días 12-21). Para la terapia prolongada de más de 8 ciclos se puede administrar en el esquema estándar, o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido por un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La terapia deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 ó 4 a excepción de la neuropatía en el que se realiza ajuste de dosis. Una vez que los síntomas de la toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib se puede reanudar con una dosis reducida en un 25% (1,3mg/m² dosis reducido a 1mg/m²; 1mg/m²/dosis reducida a 0,7mg/m²).

¹² EMA. Bortezomib 3.5mg Inyectable. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Fecha de la última revalidación: 26/abril/2009.

¹³ FDA. Bortezomib 3.5mg Inyectable. Ficha Técnica. Fecha de aprobación del producto. 10/26/2012.

¹⁴ EMA. Bortezomib 3.5mg Inyectable. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Fecha de la última revalidación: 26/abril/2009.



2.1 EFICACIA

2.1.1 Terapia de primera línea en pacientes con mieloma múltiple

En la búsqueda de la evidencia científica sobre la eficacia de Bortezomib en mieloma múltiple se ha encontrado estudios clínicos así como guías clínicas que recomiendan el uso de Bortezomib en terapia de primera línea, fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta vigilancia Sanitaria, ya sea como monoterapia así como parte de un régimen de tratamiento.

Los regímenes de tratamiento basados en Bortezomib mayormente usados son los siguientes¹⁵:

- Bortezomib, Dexametasona (VD)
- Bortezomib, Talidomida, Dexametasona (VTD)
- Bortezomib, Doxirubicina, Dexametasona (PAD)
- Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona (VCyDex)

Entre los estudios comparativos de regímenes basados en Bortezomib con regímenes basados en otros fármacos alternativos encontrados en la búsqueda de información tenemos los siguientes:

Bortezomid Dexametasona (VD) vs Vincristina Doxorubicina Dexametasona (VAD)

La combinación VAD es considerada el estándar de oro en un régimen preparatorio para los pacientes jóvenes que son candidatos para ASCT. La eficacia de VAD alcanza respuesta parcial (PR) de 52% a 63%, con 3% a 13% de tasas de RC¹⁶.

El Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)¹⁷ realizó un estudio de fase III para comparar la eficacia y seguridad de VAD y VD como terapia de inducción antes de administrar HDT-ASCT y evaluar el impacto de la terapia de consolidación post-inducción. 482 pacientes fueron asignados al azar en 4 grupos: VAD (n=121); VAD más dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP) como terapia de consolidación (n=121); VD (n=121); y VD más DCEP (n=119). El objetivo primario fue la tasa de respuesta completa/respuesta completa no confirmada (RC/nRC). Luego de la post-inducción se observaron respuestas significativamente mayores con VD en comparación con VAD con un RC/nRC de 14,8% vs 6,4%; VGPR de 37,7% vs 15,1%; y respuesta global de 78,5% vs 62,8% independientemente del estadio de la enfermedad o anomalías citogenéticas adversas. Las tasas de respuesta fueron similares en los pacientes que recibieron y no recibieron DCEP como terapia de mantenimiento. Post primer trasplante, las tasas permanecieron significativamente mayores con VD con un RC/nRC de 35,0% vs 18,4% y una VGPR de 54,3% vs 37,2%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de VD en comparación con VAD fue de 36,0 meses frente a 29,7 meses (p=0.064) y a 3 años las tasas de supervivencia fueron del 81,4% y el 77,4% respectivamente. La mediana de supervivencia global no fue alcanzada por ninguno de los 2 grupos después de un seguimiento con una mediana de 32.2 meses habiendo fallecido

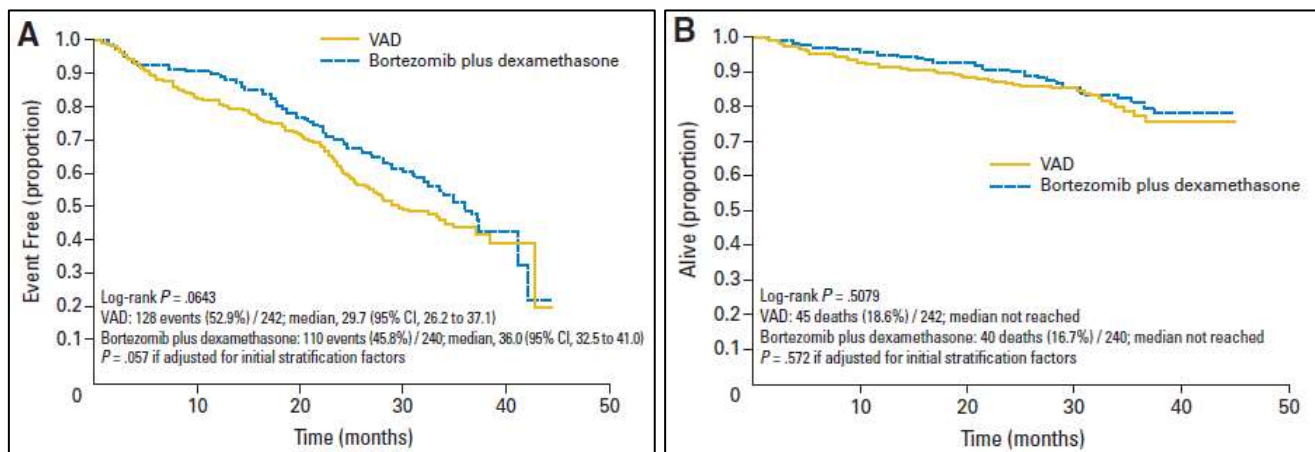
¹⁵ Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Mar 2013.

¹⁶ Jesús F. San-Miguel and María-Victoria Mateos How to treat a newly diagnosed young patient with multiple mieloma. Hematology 2009

¹⁷ Jean-Luc Harousseau J, Michel Attal, Herve´ Avet-Loiseau, Gerald Marit, Denis Caillot, Mohamad Mohty, and col. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology Volume 28 number 30 October 20 2010.



45 (18.6%) de 242 pacientes en el grupo de VAD y 40 (16.7%) de 240 pacientes en el grupo de VD ($p=0.508$ ó $p=0.572$ si se ajustan los factores de estratificación inicial).



A. Supervivencia Libre de progresión

B. Supervivencia Global

La incidencia de efectos adversos graves fue similar entre los grupos, pero la toxicidad hematológica y las muertes relacionadas con la toxicidad (0 vs 7) fueron más frecuentes con VAD. Por el contrario, las tasas de efectos adversos de grado 2 (20,5% v 10,5%) y los de grados 3 a 4 (9,2% v 2,5%) neuropatía periférica fueron significativamente mayores con VD durante la inducción a través del primer trasplante¹⁸.

Según Vincent S.¹⁹, si bien en el estudio, VD consiguió tasas de respuesta significativamente más altas y una tendencia hacia mayor supervivencia libre de progresión no se observó mejoría en la supervivencia global. Este estudio muestra que las tasas de VGPR y respuesta completa (RC) superiores, no pueden traducirse en mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión o supervivencia global, e ilustra las limitaciones de la CR y VGPR como criterios indirectos de valoración (variables subrogadas) en MM.

Bortezomib, Talidomida y Dexametasona (VTD) vs TD

Cavo M. y col.²⁰, considerando que Talidomida Dexametasona (TD) es el régimen estándar para el tratamiento de inducción de MM realizaron un estudio comparativo de TD con Bortezomib, Talidomida y Dexametasona (VTD) con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de la adición de Bortezomib a TD en comparación con TD solo, antes de la terapia de inducción y después de la terapia de consolidación, en pacientes recién diagnosticados con MM y sometidos a trasplante doble autólogo de células madre. Los pacientes (18-65 años) incluidos en este estudio fueron de 73 lugares de Italia, entre mayo de 2006 y abril de 2008, y la recolección de datos continuo hasta el 30 de junio del 2010. Los pacientes fueron

¹⁸ Jean-Luc Harousseau J, Michel Attal, Herve´ Avet-Loiseau, Gerald Marit, Denis Caillot, Mohamad Mohty, and col. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology Volume 28 number 30 October 20 2010.

¹⁹ Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Mar 2013.

²⁰ Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci M, Pantani L, Galli M. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010; 376: 2075–85



asignados aleatoriamente (1:1 ratio) por un sistema basado en la web para recibir 3 ciclos de 21 días de Talidomida (100mg al día durante los primeros 14 días y 200mg después) más Dexametasona (40mg al día, el día 8 de los primeros 12 días, pero no consecutivamente, total de 320mg por ciclo), ya sea solos o con Bortezomib (1,3mg/m² en los días 1, 4, 8, y 11). La secuencia de asignación al azar fue generada por un ordenador por el equipo de coordinación del estudio y fue estratificado por estadio de la enfermedad. Después de hacer el trasplante doble autólogo de células madre, los pacientes recibieron 2 ciclos de 35 días del régimen de medicamentos asignados, VTD o TD, como terapia de consolidación. La respuesta primaria fue la tasa de respuesta completa (RC) o respuesta completa no confirmada (nRC) a la terapia de inducción. El análisis fue por intención de tratar. Los pacientes y los médicos tratantes no se enmascararon a la asignación del tratamiento. Este estudio está aún en marcha, pero no se está reclutando pacientes, y se ha registrado en el ClinicalTrials.gov con el número NCT01134484, y en EudraCT con el número 2005-003723-3.

En este estudio se reclutaron 480 pacientes asignados al azar a recibir VTD (n=241 pacientes) o TD (n=239). 6 pacientes que retiraron el consentimiento antes de iniciar el tratamiento, se incluyeron en el análisis por intención a tratar, para VTD (n=236) y TD (n=238). Después de la terapia de inducción, la RC o nRC se logró en 73 pacientes (31%, IC 95% 25.0-36.8) que recibieron VTD y en 27 pacientes (11%, 7.3-15.4) en TD (p<0,0001). La probabilidad de progresión o recidiva estimado a los 3 años fue del 29% en el grupo de VTD en comparación con 39% en el grupo de TD (p=0,0061 análisis por Kaplan-Meier); con un RR=0,61 (IC 95% 0.43-0.87, p=0,0073). La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en los pacientes tratados con VTD que en los tratados con TD (HR=0,63, IC 95% 0.45 -0.88, p=0,0061). La tasa de supervivencia libre de progresión estimado a 3 años fue del 68% en el grupo de VTD y el 56% en el grupo de TD (p=0,0057 por Kaplan-Meier). 58 pacientes (25%) en el grupo de VTD y 86 pacientes (36%) en el grupo TD presentaron progresión de la enfermedad o murieron durante el estudio. La tasa de supervivencia global estimada a los 3 años fue del 86% en el grupo de VTD y el 84% en el grupo TD (p=0,30 análisis por Kaplan-Meier).

Los eventos adversos de grado 3 ó 4 se registraron en un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de VTD (n=132, 56%) que en los de TD (n=79, 33%, p<0,0001), con una mayor incidencia de neuropatía periférica en pacientes en VTD (n=23, 10%) que en los pacientes asignados a TD (n=5, 2%, p=0,0004). La resolución o mejoría de la neuropatía periférica grave se registró en 18 de los 23 pacientes en VTD, y en 3 de los 5 pacientes en TD.

En UpToDate²¹ se encontró la revisión realizada por Vincent S. en el cual evaluó 02 estudios basados en regímenes de Bortezomib:

En uno de los ensayos aleatorizado de 474 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma se comparó la combinación de Bortezomib (1,3mg/m² 2 veces por semana), Talidomida (200mg al día) y Dexametasona (320mg por ciclo de 21días) (VTD), las mismas dosis de Talidomida más Dexametasona (Tal/Dex) fue administrado como terapia de inducción antes y después terapia de consolidación HCT doble autólogo. No hubo diferencias en la movilización de células madre entre los grupos. En comparación con Tal/Dex, VTD resultó en tasas más altas de VGPR (89% vs 74%) supervivencia libre de progresión (PFS) a los 3 años (68% vs 56 %), mayores tasas de neuropatía periférica grave (10% vs 2%) y rash cutáneo (10% vs 2 %).

²¹ Vincent S. Initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma in patients who are candidates for transplantation. Uptodate. Mar 2013

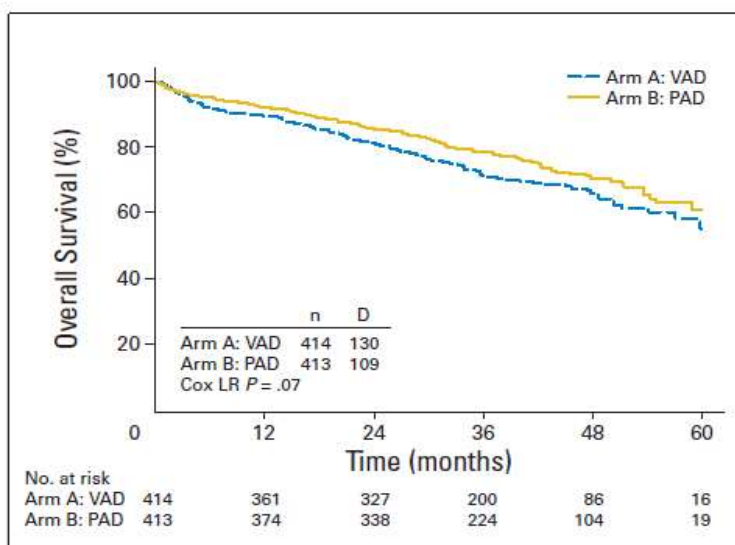


En otro ensayo con 386 pacientes ≤ 65 años con mieloma sintomático no tratados previamente fueron asignados al azar para recibir terapia con VTD, TD, o quimioterapia convencional más Bortezomib, con HCT autólogo. En un porcentaje significativamente mayor de pacientes asignados a VTD se obtuvo una VGPR después de la terapia de inducción (60%, 29% y 36%). No se observó diferencia en la recolección de células madre entre los grupos de tratamiento. Después de un seguimiento con una mediana de 35 meses, la mediana estimada de SLP fue mayor para VTD (56, 28 y 36 meses). En comparación con TD, VTD se asoció con mayores tasas de eventos adversos graves (grado 3/4) tromboembolismo (12% vs 5%), infección (21% vs 16%), y neuropatía periférica (14% vs 5%), pero menores tasas de estrés gastrointestinal (8% vs 25%).

No hay diferencia significativa en la supervivencia global con la combinación de tres fármacos (VTD) en ninguno de los ensayos. Un mayor tiempo de seguimiento es necesaria para evaluar si la tasa de respuesta mejorada y la supervivencia libre de progresión observada con VTD se traducen en una mejora de la supervivencia global.

Bortezomib, Doxorubicina, Dexametasona (PAD) vs VAD

Pieter Sonneveld, Ingo and col.²², evaluaron Bortezomib, Doxorubicina, más Dexametasona (PAD) en comparación con Vincristina, Doxorubicina, más Dexametasona (VAD), en un ensayo aleatorio de 827 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma sintomático. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir terapia de inducción con VAD o PAD, con trasplante autólogo seguido de Talidomida (luego de VAD) o Bortezomib (luego de PAD) como terapia de mantenimiento. Con PAD se observaron mayores tasas de una VGPR (62% vs 36%). Después de una mediana de seguimiento de 41 meses, los pacientes asignados a PAD tenían una mayor mediana de supervivencia libre de progresión (35 meses vs 28 meses) y la supervivencia global estimada a los 5 años (61% frente a 55%). Cuando la SG fue ajustado por ISS se observó un HR=0,81 (IC 95%, 0.63 a 1.05; p=0.11) Los dos grupos no alcanzaron la mediana de SG a los 66 meses. PAD se asoció con mayores tasas de neuropatía periférica (40% vs 18%).



overall survival. adj. ISS, adjusted for International Staging System stage; Cox LR, Cox logistic regression; D, number of deaths; PAD, bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone.

2.1.2 Tratamiento de mieloma múltiple en casos de recaída

En el tratamiento de MM recidivante o refractario, por muchos años, se ha utilizado la quimioterapia convencional y la terapia de altas dosis con trasplante autólogo o alogénico.

²² Pieter Sonneveld, Ingo G.H. Schmidt-Wolf, Bronno van der Holt, Laila el Jarari, Uta Bertsch and col. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. Volume 30. Number 24. August 2012.



Regímenes basados en quimioterapia convencional incluyen: altas dosis de Dexametasona; Vincristina, Doxorubicina (VAD); Vincristina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona; Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Prednisona y Doxorubicina, Vincristina, Dexametasona, Etopósido y Ciclofosfamida. La utilización de melfalán como terapia de altas dosis en MM refractario o recidivante, demostró que dosis mieloablativas de melfalán con ayuda de trasplante hematopoyético podrían superar la resistencia a la quimioterapia de dosis convencional en este grupo de pacientes. Datos disponibles de un segundo trasplante autólogo para los pacientes con recaídas sugieren que estos procedimientos son relativamente bien tolerados. Existe en general consenso en utilizar un trasplante de rescate con la intención de inducir una remisión a largo plazo solo en los pacientes quienes tienen respuesta durable por lo menos por 24 meses después de su primer trasplante autólogo²³.

La aparición de nuevos fármacos inmunomoduladores (IMiD) como talidomida, lenalidomida y bortezomib, han cambiado el panorama terapéutico para MM recidivante y refractario. La eficacia de estos fármacos para superar la resistencia a los medicamentos fue evaluada en modelos pre-clínicos y posteriormente en ensayos clínicos mediante los cuales recibieron la aprobación por la FDA para el tratamiento de MM recidivante o refractario²⁴.

El estudio APEX²⁵, estudio pivotal mediante el cual Bortezomib fue autorizado por las Agencias Reguladoras de medicamentos de la EMA y FDA para su uso en MM recidivante o refractario, comparó Bortezomib con altas dosis de Dexametasona en pacientes con mieloma de múltiple recidivante que habían recibido de 1 a 3 tratamientos anteriores. Se asignaron al azar 669 pacientes con MM recidivante para recibir un bolo intravenoso de Bortezomib (1,3mg/m²) en los días 1, 4, 8 y 11 durante 8 ciclos de 3 semanas, siguiendo el tratamiento en los días 1, 8, 15 y 22 por 3 ciclos de 5 semanas, o altas dosis de Dexametasona (40mg por vía oral) en los días 1 a 4, 9 a 12, y de 17 a 20 de 4 ciclos de 5 semanas, siguiendo con el tratamiento en los días de 1 a 4 por 5 ciclos de 4 semanas. A los pacientes asignados para recibir Dexametasona a la progresión de la enfermedad se les permitió cruzar para recibir Bortezomib. La respuesta objetiva principal fue TTP.

Los resultados fueron los siguientes:

- Los pacientes tratados con Bortezomib presentaron tasas de repuesta más altas, un mayor tiempo para la progresión de la enfermedad y una supervivencia más larga que los pacientes tratados con Dexametasona.
- Las tasas combinadas (respuesta completa + respuesta parcial) fueron de 38% para Bortezomib y 18% para Dexametasona ($p < 0.001$), las tasas de respuestas completas fueron 6% y menos del 1% respectivamente ($p < 0.001$) en los grupos de tratamiento.
- La mediana del TTP en los grupos Bortezomib y Dexametasona fueron 6,22 meses (189 días) y 3,49 meses (106 días) respectivamente ($HR = 0,55$; $p < 0.001$).
- La tasa de supervivencia global fue de 80% entre los pacientes asignados a Bortezomib y 66% para los pacientes asignados a Dexametasona ($p = 0.003$), con un $HR = 0,57$ ($p = 0,001$).
- Eventos adversos de grado 3 ó 4 fueron reportados en 75% de los pacientes tratados con Bortezomib y en 60% de los tratados con Dexametasona.

²³ Sagar Lonial, Constantine S. Mitsiades and Paul G. Richardson. Treatment Options for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Clin Cancer Res 2011;17:1264-1277.

²⁴ JP Laubach, AMahindra, CS Mitsiades, RL Schiessman NCMunshi. And col. The use of novel agents in the treatment of relapsed an refractory multiple myeloma

²⁵ Paul G. Richardson, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Michael W. Schuster, M.D., David Irwin, M.D., Edward A. Stadtmauer. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2005;352:2487-98.



Entre las limitaciones que presentó este estudio están las siguientes:

- El 99% de los pacientes habían recibido tratamiento con corticoides previamente, aunque uno de los criterios de inclusión era que los pacientes no debían tener enfermedad refractaria a Dexametasona.
- El esquema de Dexametasona utilizado (ciclos cada 5 semanas durante el periodo de inducción en lugar de cada 4 semanas) da como resultado un esquema menos agresivo que el utilizado en otros estudios.
- Corto periodo de seguimiento debido a que los pacientes del grupo de Dexametasona cruzaron para recibir tratamiento con Bortezomib. Esta corta duración del seguimiento hacen que exista incertidumbre sobre la duración en el tiempo del beneficio en la supervivencia observado para Bortezomib.
- En el análisis para evaluar el tiempo hasta la progresión, aproximadamente el 50% de pacientes fueron censurados. Se desconoce de qué manera estos datos pueden afectar al resultado final sobre la supervivencia global.

Según Manel Pinteño²⁶, los problemas del diseño de este estudio impiden una verdadera evaluación del beneficio aportado por Bortezomib. En el estudio APEX, el comparador utilizado (Dexametasona) puede no constituir el comparador idóneo, además de tratarse de pacientes que no han agotado las alternativas disponibles.

En el 2007 Richardson y col.²⁷ realizaron una extensión del estudio APEX, considerando que en este estudio en el análisis intermedio siguiendo las recomendaciones del comité independiente de monitoreo de datos se detuvo, debido a que los pacientes asignados al brazo de dosis altas de Dexametasona presentaron progresión de la enfermedad en una mayor proporción en comparación a Bortezomib, y cruzaron para recibir Bortezomib. Los investigadores quisieron evaluar si Bortezomib continuaba proporcionando mejoras en la supervivencia en comparación con dosis alta de Dexametasona. Actualizaron otros parámetros de eficacia para el brazo de Bortezomib como la relación entre la duración de la respuesta (DOR) y la calidad de la respuesta medida por la reducción de la proteína M. También analizaron, la relación entre DOR y el tiempo de respuesta (TTR). Además, realizaron un análisis exploratorio comparando los pacientes que inicialmente recibieron Bortezomib en APEX con los primeros que recibieron altas dosis de Dexametasona y cruzaron para recibir Bortezomib en el estudio.

Los resultados fueron los siguientes:

- La mediana de duración de la terapia con Bortezomib fue de 6 ciclos, como en el análisis inicial, el 39% de los pacientes completó los 8 ciclos previstos en comparación con el 29% en el análisis inicial.
- La mediana de seguimiento fue de 22 meses en los pacientes que sobrevivieron (44% de pacientes murieron) y un seguimiento adicional de 14 meses en comparación con el análisis inicial.
- La mediana de SG fue de 29,8 meses (IC 95%: 23.2-no evaluable) en el brazo de Bortezomib frente a 23,7 meses (95% IC: 18,7-29,1) en el grupo tratado con Dexametasona (HR=0,77, p=0.027) a pesar que más del 62% de los pacientes con Dexametasona cruzaron a recibir Bortezomib. El primer año, las tasas de supervivencia fueron del 80% y 67% respectivamente (p=0,001).

²⁶ Manel Pinteño (Grupo Génesis). BORTEZOMIB en Mieloma Múltiple resistente o refractario Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Dureta 22/09/2005

²⁷ Paul G. Richardson, Pieter Sonneveld, Michael Schuster, David Irwin, Edward Stadtmauer, Thierry and. Col. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood, Volume 110, Number 10. November 2007



Debido a que las características iniciales de los pacientes no coincidieron con las características de los pacientes en el estudio actual para el brazo de Bortezomib, se llevó a cabo un análisis exploratorio para comparar los brazos de Bortezomib anterior vs Bortezomib posterior.

Los resultados fueron los siguientes:

- La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) en el grupo de Bortezomib mejoró del 38% en el análisis inicial al 43%; la tasa RC mejoró de 6% a 9%; la mediana de TTP, TTR, y DOR se mantuvo sin cambios. La media DOR fue mayor en los pacientes que alcanzaron el 100% de reducción de la proteína M (n=40, 11.5 meses) en comparación con los pacientes que alcanzaron 50% o más, pero menos de 100% de reducción (n=71, 7.6 meses). Notablemente, DOR no se asoció con TTR. Entre los 135 pacientes que respondieron a Bortezomib, 73 (54%) lograron su primera respuesta (CR, RP, o menor respuesta [MR]) después del 2° ciclo del tratamiento. La primera respuesta se alcanzó a partir del 4° ciclo en 39 pacientes (29%), y en o después del 6° ciclo en 10 pacientes (7%). En total, 76 (56%) pacientes habían mejorado después de la primera respuesta, 20 (15%) mejoró de MR o RP a RC, y 56 (41%) de MR a RP. La mejor respuesta fue alcanzada en el 1° ó 2° ciclo en 47 pacientes (35%). La mejor RC, se alcanzó después del 8° ciclo en el 22% de los pacientes. De manera similar, aproximadamente el 20% de los pacientes que respondieron lograron máxima reducción de la proteína M en el 8° ciclo o posterior. Por lo tanto; la terapia prolongada más allá de las rápidas respuestas iniciales condujeron a una mejora continua en la calidad general de respuesta. Esto, combinado con el hallazgo de que la mejor calidad de las respuestas se asoció con una mayor duración de la respuesta, apoya el tratamiento prolongado con Bortezomib más allá de la respuesta inicial en pacientes que toleran la terapia.
- Donde ocurrieron, sólo pequeñas diferencias fue en la incidencia de eventos adversos comúnmente reportados entre el estudio actualizado y el estudio inicial. La duración óptima de la terapia es determinada por la relación riesgo-beneficio de continuar el tratamiento. Nuevas preocupaciones sobre la seguridad no fueron identificados en este análisis actualizado en comparación con el estudio anterior.
- En el análisis exploratorio de 118 pares de pacientes que reciben Bortezomib antes (APEX) en comparación con el estudio actualizado, la mediana de SG fue de 23,2 meses (IC 95%: 20,1-no evaluable) frente a 16,3 meses (IC 95%: 14,5-no evaluable; HR=0.67, p=0,047) respectivamente. La probabilidad de un año de supervivencia fue del 75% vs 65% (p=0,095). La tasa de respuesta global (RC+RP) fue del 44% vs 34% (p=0,153). La supervivencia más prolongada observada en pacientes que recibieron Bortezomib tempranamente juntamente con los datos adicionales del análisis de APEX que muestran una mayor eficacia de Bortezomib en la primera recaída en comparación con la terapia de rescate tardía indica que se podría esperar que el uso temprano de Bortezomib en MM recidivante puede ofrecer un mayor beneficio.

Moreau y col. (2012)²⁸ realizaron una revisión con la finalidad de evaluar el rol de los inhibidores de proteasome en el tratamiento de MM en los últimos 10 años. En esta revisión los investigadores encontraron los siguientes estudios en los que se han usado Bortezomib para el tratamiento de pacientes con MM recidivante o refractario:

- El estudio APEX y su actualización mencionados anteriormente.
- Los estudios SUMMIT y CREST que fueron estudios de Fase II iniciales con los se observó la actividad de Bortezomib en MM múltiple recidivante o refractario.

²⁸ Philippe Moreau, Paul G. Richardson, Michele Cavo, Robert Z. Orlowski, Jesús F. San Miguel and col. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. Blood, Volume 120, Number 5, August 2012.



- 3 estudios de fase III: 3 MMY-3021, 3MMY-3001 y IFM/EBMT.
 - 3 MMY-3021: Este estudio se realizó con la finalidad de evaluar la vía de administración de Bortezomib (EV y subcutánea). Los resultados para la vía subcutánea no mostraron inferioridad con respecto a la vía intravenosa en términos de tasa de respuesta global (ORR) después de 4 ciclos. Luego de un seguimiento con una mediana de 12 meses, no hubo diferencias significativas en el TTP y la SG a 1 año.
 - 3MMY-3001²⁹: Es un estudio internacional de fase III que comparó la eficacia y seguridad de una combinación de Doxorubicina liposomal pegilada (PLD) con Bortezomib vs Bortezomib en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. 646 pacientes fueron asignados al azar para recibir por vía intravenosa Bortezomib 1,3mg/m² los días 1, 4, 8, y 11 en un ciclo cada 21 días, o el mismo régimen de Bortezomib con PLD 30mg/m² en el día 4. Los resultados fueron los siguientes: la mediana del TTP aumentó de 6,5 meses para Bortezomib a 9,3 meses con la combinación Bortezomib-PLD (p=0.000004) HR=1,82 IC 95%, 1,41 a 2,35); la tasa de supervivencia a los 15 meses para la combinación de Bortezomib-PLD fue del 76% frente al 65% para Bortezomib solo (p=0,03); la tasa de respuesta global (completa más parcial) fue de 41% para Bortezomib y 44% para la combinación Bortezomib-PLD, esta diferencia no fue estadísticamente significativa; la mediana de duración de respuesta se incrementó de 7,0 a 10,2 meses (p=0,0008) con la combinación Bortezomib-PLD. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron más frecuentes en el grupo de la combinación (80% vs 64%) con perfiles de seguridad de conformidad con las toxicidades conocidas de los dos agentes. Una mayor incidencia de neutropenia de grado 3/4, trombocitopenia, astenia, fatiga, diarrea y síndrome mano-pie se observó en el grupo de combinación.
 - IFM/EBMT: Fue realizado por el Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) y el Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea, en este estudio se comparó en forma prospectiva Bortezomib Talidomida Dexametasona (VTD) vs Talidomida Dexametasona (TD) en pacientes que recaen después de altas dosis de terapia y trasplante autólogo de células madre (HDT-ASCT) y demostraron que la media de TTP fue significativamente mayor con ETV que TD, con una tendencia de una mayor supervivencia. Este estudio mostró, por primera vez, que un triplete basado en la combinación de Bortezomib fue superior a un régimen basado en 2 fármacos en combinación con talidomida en MM recidivante, en términos significativos de mayores tasas de respuesta y más tiempo de TTP.

Un resumen de los resultados de la revisión de Moreau y col. se muestran en el siguiente cuadro:

²⁹ Robert Z. Orlowski, Arnon Nagler, Pieter Sonneveld, Joan Bladé, Roman Hajek and col. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. J Clin Oncol 25:3892-3901. © 2007 by American Society of Clinical Oncology



Key studies of bortezomib in relapsed/refractory MM

Study	Regimen*	N	ORR,† %	CR/nCR, %	Outcomes	Common grade ≥ 3 AEs, %
Phase 2 SUMMIT ^{27,98}	Btz ± dex	202	≥ MR: 35	10	DOR: 12.7 mo	Thrombocytopenia 31; neutropenia 14; PN 12; fatigue 12; diarrhea 8; vomiting 8; anemia 8
			≥ PR: 27		TTP: 7 mo	
					OS: 17 mo	
Phase 2 CREST ^{28,29}	Btz 1.0 (± dex)	28	≥ MR: 33 (44)	11 (19)	DOR: 9.5 mo	Thrombocytopenia 29; neutropenia 11; lymphopenia 11; hyponatremia 11; limb pain 11; PN 8
			≥ PR: 30 (37)		TTP: 7.0 mo	
	Btz 1.3 ± dex	26	≥ MR: 50 (62)	4 (4)	DOR: 13.7 mo	Thrombocytopenia 23; neutropenia 23; pneumonia 15; PN 15; lymphopenia 12; weakness 12; limb pain 8; hyponatremia 8
			≥ PR: 38 (50)		TTP: 11.0 mo	
Phase 3 APEX ^{30,31}	Btz	333	43	15	DOR: 7.8 mo	Thrombocytopenia 30; neutropenia 14; anemia 10; PN 8; diarrhea 7
					TTP: 6.2 mo	
	Dex	336	18	2	DOR: 5.6 mo	Anemia 11; thrombocytopenia 6; diarrhea 2; PN 1; neutropenia 1
Phase 3 MMY-3021 ⁴²	SC Btz	148	52	20	DOR: 9.7 mo	Neutropenia 18; thrombocytopenia 13; anemia 12; leucopenia 6; sensory PN 5; pneumonia 5; neuralgia 3
					TTP: 10.4 mo	
					PFS: 10.2 mo	
	IV Btz	74	52	22	DOR: 8.7 mo	Thrombocytopenia 19; neutropenia 18; sensory PN 15; neuralgia 9; anemia 8; pneumonia 8; leucopenia 7
					TTP: 9.4 mo	
Phase 3 MMY-3001 ⁵⁰	Btz + PLD	324	44	13	TTP: 9.3 mo	Neutropenia 29; thrombocytopenia 23; anemia 9; diarrhea 7; asthenia 6; PN 4
					PFS: 9.0 mo	
					15-mo OS: 76	
	Btz	322	41	10	TTP: 6.5 mo	Thrombocytopenia 16; neutropenia 15; anemia 9; PN 9; diarrhea 4; asthenia 3
					PFS: 6.5 mo	
Phase 3 IFM/EBMT ⁵⁴	VTD	135	90	30	TTP: 19.5 mo	Thrombocytopenia 16; thromboembolic events 7
					PFS: 18.6 mo	
	TD	132	69	12	TTP: 13.8 mo	Thrombocytopenia 7; thromboembolic events 5
					PFS: 12.7 mo	
				2-y OS: 68		

SUMMIT indicates Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy; Btz, bortezomib; dex, dexamethasone; DOR, duration of response; CREST, Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of relapsing multiple myeloma; and APEX, Assessment of Proteasome inhibition for Extending remissions.

*Bortezomib dosed at 1.3 mg/m² (or 1.0 mg/m² where stated) on days 1, 4, 8, and 11 for 8 21-day cycles. In APEX/the IFM/EBMT studies, patients could also receive three 5-week/four 6-week cycles of bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 8, 15, and 22.

†More than or equal to PR unless stated.

En esta revisión se observa que existen pocos estudios de Fase III que evalúen la eficacia de Bortezomid en MM recidivante o refractario, como monofármaco, en combinación y en comparación con otras alternativas. Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha (2012) muestran algunos beneficios sobre otras alternativas en función de variables intermedias como RC, RP, TTP; sin embargo, debido al corto tiempo de seguimiento no se puede establecer si estos beneficios puedan traducirse en una mejor sobrevida global.



Hjorth y col.³⁰ (2012) realizaron un estudio con la finalidad de comparar Talidomida y Dexametasona vs Bortezomib y Dexametasona en MM refractario a melfalán. Pacientes con mieloma refractario a melfalán, nuevos en el uso de Talidomida y Bortezomib fueron asignados al azar a dosis bajas de la Talidomida + Dexametasona (Tal-Dex) o Bortezomib + Dexametasona (Bort-Dex). En la progresión de la enfermedad en cada terapia, los pacientes podrían cruzar a la combinación de fármacos alternativos. Se estimó que fue necesario reclutar 300 pacientes para obtener una potencia del 50% en la mediana de la SLP entre los brazos de tratamiento.

Los resultados fueron los siguientes:

- Tras la inclusión de 131 pacientes, el ensayo se cerró prematuramente a causa del bajo reclutamiento. 67 pacientes fueron aleatorizados a Tal-Dex y 64 a Bort-Dex.
- La supervivencia libre de progresión fue similar (mediana, 9,0 meses para Tal-Dex y 7,2 meses para Bort-Dex).
- La tasa de respuesta fue similar (55% para Tal-Dex y 63% para Bort-Dex), pero el tiempo de respuesta fue menor ($p < 0,05$) y la tasa de VGPR mayor ($p < 0,01$) para Bort-Dex.
- El tiempo para el tratamiento después del cruce fue similar (mediana, 13,2 meses para Tal-Dex y 11,2 meses para Bort-Dex).
- La supervivencia global fue de 22,8 meses para Tal-Dex y 19,0 para Bort-Dex. Tromboembolismo venoso fue visto en 7 pacientes y eventos cerebrovasculares en 4 pacientes del grupo Tal-Dex. Neuropatía severa, la reactivación de infecciones del virus del herpes y depresión mental se observó con mayor frecuencia en el grupo de Bort-Dex.
- En el análisis de la calidad de vida no se observaron diferencias en la función física, el dolor y la calidad de vida global. La fatiga y los trastornos del sueño fueron significativamente más frecuentes en el grupo de Bort-Dex.

2.1.3 Tratamiento de primera línea de mieloma múltiple en pacientes que debutan con insuficiencia renal

En mieloma múltiple la insuficiencia renal (definida como un aumento en la creatinina sérica a más de 2,0mg/dL), es un problema relativamente común, se presenta con una incidencia aproximada del 20%, siendo más frecuente en los pacientes con una elevada carga tumoral y puede evolucionar, ya sea como un trastorno agudo o crónico³¹.

Muchos pacientes con mieloma presentan en sangre grandes cantidades de un solo tipo de proteína llamada "inmunoglobulina monoclonal" (proteína M). Esta proteína puede ser medida en sangre y/o orina y la cantidad en que se encuentra generalmente está correlacionada con el grado de gravedad del mieloma. La proteína M al igual que las inmunoglobulinas normales está compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas unas con otras, en muchos casos la coordinación entre las uniones en el MM se pierde y las cadenas ligeras salen de las células. Las cadenas ligeras son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los riñones e ingresar a la orina donde pueden ser detectadas. Las cadenas ligeras en la orina son referidas como "Proteína Bence Jones"³².

³⁰ Martin Hjorth1, Øyvind Hjertner2, Lene Meldgaard Knudsen3, Nina Gulbrandsen and Col. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. European Journal of Haematology 88 (485–496) 2012

³¹ S Vincent Rajkumar, Andre A Kaplan, Nelson Leung, Treatment of kidney disease in multiple myeloma Uptodate. Mar 2013.

³² The Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Myeloma . NY 10605. 2011.

La fisiopatología de la insuficiencia renal en MM es compleja y está asociado con varios procesos subyacentes. En la mayoría de los casos es atribuida al daño del túbulo intersticial como consecuencia de los elevados niveles séricos de cadenas ligeras libres (FLCs). Las FLCs son metabolizadas principalmente en los riñones mediante filtración glomerular, seguida por una endocitosis en el túbulo proximal y posteriormente una degradación dentro de los lisosomas. Cuando las cadenas ligeras son producidas en exceso, como en el MM, los mecanismos de absorción

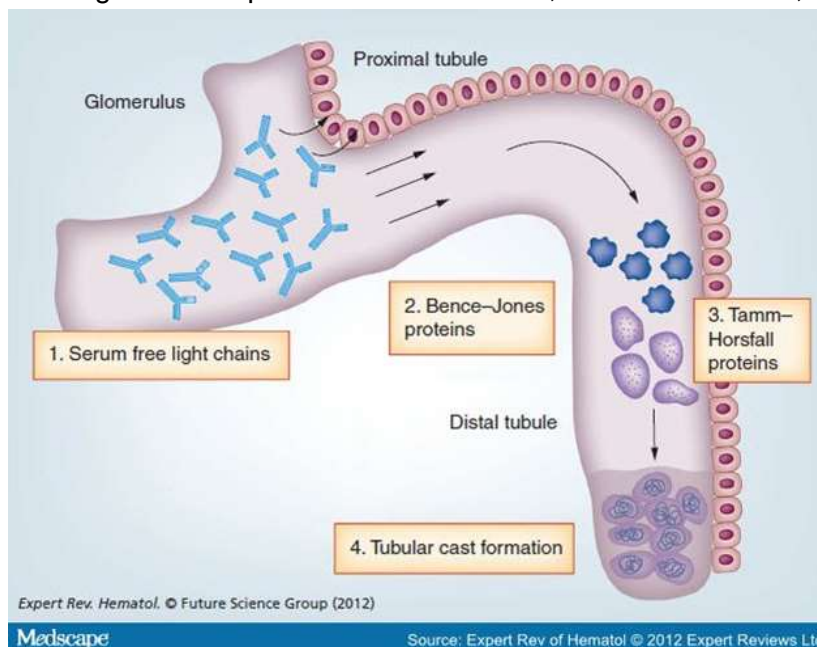
están sobrecargados en el túbulo proximal, por tal motivo las cadenas ligeras ingresan en el túbulo distal (proteína Bence-Jones) y actúan con la proteína Tamm-Horsfall, dando lugar a la formación de cilindros tubulares que posteriormente

ocasionarán obstrucción. Esta formación de cilindros obstructivos en los túbulos con cadenas ligeras y otras proteínas de MM, clásicamente es conocida como mieloma de riñón o "myeloma cast nephropathy". Además, el

exceso de FLC pueden causar daño directo a las células del túbulo proximal, por la inducción de citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-6, IL-8 y TNF) y otras vías que conducen a la muerte de las células tubulares. También pueden causar daño funcional, conduciendo al síndrome Fanconi, que es caracterizado por el daño en el túbulo proximal en el cual la glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfato y bicarbonato no son reabsorbidos. Las cadenas ligeras interfieren con la apoptosis de los neutrófilos, contribuyendo a un estado de inflamación crónica³³.

La insuficiencia renal es de 24 a 27 veces mayor en pacientes con una excreción urinaria alta de inmunoglobulina de cadena ligera especialmente en los pacientes con >12g/g de creatinina³⁴.

La insuficiencia renal asociada a MM puede ser clasificada según el tipo histológico o el sitio primario de afección. Varios estudios que evaluaron las características histológicas de biopsia renal en pacientes con MM asociados a IR, identificaron mieloma cast nephropathy como el tipo principal histológico, de mayor incidencia alcanzando en algunos estudios hasta el 60% de pacientes. Otros tipos histológicos incluyen nefritis del túbulo intersticial, amiloidosis, necrosis aguda tubular, glomérulo esclerosis nodular y la infiltración de células en el plasma. Además, varios estudios han confirmado al mieloma cast nephropathy como la causa predominante de IR dependiente de diálisis en pacientes con MM. Asimismo, el síndrome nefrótico ocurre en aproximadamente en el 7% de pacientes con IR, y generalmente sugiere



³³ Mahmoud R. Gaballa, Jacob Laubach, Robert L. Schlossman, Katherine Redman; Kimberly Noonan and col. Management of Myeloma-Associated Renal Dysfunction in the Era of Novel Therapies. Med Scape 2012.

³⁴ Gerald B Appel, MD Nelson Leung, MD Robert A Kyle, MD. Pathogenesis and diagnosis of myeloma cast nephropathy (myeloma kidney). Uptodate Feb 2013



la presencia de amiloidosis o de enfermedad de depósito de cadenas ligeras (LCDD) como la etiología subyacente. Además, los estudios han identificado otros factores como la deshidratación (el 19-33%), hipercalcemia (el 24-31%), medicaciones nefrotóxicas (el 15-16%), sepsis (el 9-23%), procedimientos quirúrgicos recientes (5%) y agentes de contraste (2%)³⁵.

El manejo de la IR en MM comienza con medidas generales, incluyendo la repleción de volumen intravascular, hemodinámica de apoyo, controlando hipercalcemia (utilización de solución salina intravenosa, esteroides y terapia con bisfosfonatos, ajustando la dosis según la función renal) y la hiperuricemia (usando halopurinol o hemodiálisis). Ciertas medicaciones deberían ser evitadas, incluyendo diuréticos de asa, NSAIDs e inhibidores renina-angiotensina. Estas medidas son a menudo acertadas en la corrección de los grados moderados de IR. El panorama de tratamiento para el MM ha cambiado considerablemente durante la década pasada con la introducción de Bortezomib, Lenalidomida y Talidomida. Existe la tendencia de usar combinaciones de estos agentes con Dexametasona como opciones para la terapia de primera línea en la inducción, mantenimiento y en la terapia de rescate con trasplante autólogo (SCT). La opción de tratamiento dependerá de un número de factores que incluyen la edad, condiciones de comorbilidad, elegibilidad para SCT y la evaluación de riesgo, que puede ser determinado tanto por International Staging System Stage como por los hallazgos citogenéticos³⁶.

En la búsqueda de la información que sustente el uso de Bortezomib como agente de primera línea en pacientes con MM asociado con IR se ha encontrado que en su mayoría los estudios son extensiones y sub-análisis de los estudios pivotaes con los que fue autorizado para su comercialización en la indicación para mieloma múltiple recurrente o refractario, es decir los pacientes ya habían sido tratados previamente con quimioterapia; por lo tanto, no se pueden considerar como un sustento para primera línea de tratamiento.

Según IsikKaygusuz et al.³⁷, en la mayoría de los estudios extensivos los autores concluyen que Bortezomib presenta una eficacia y perfil de seguridad similar en pacientes con MM con insuficiencia renal y función renal normal. Sin embargo, en las combinaciones de Bortezomib, las tasas de respuesta, la mediana de supervivencia y los perfiles de toxicidad fueron algo heterogéneos entre los estudios y el número de pacientes con insuficiencia renal incluidos en los estudios en su mayoría son menores que 20. El número acumulado de pacientes con insuficiencia renal incluidos en los estudios es todavía demasiado pequeño para reflejar un cierto perfil de seguridad de Bortezomib en esta población de pacientes.

La tasa de reversión de la insuficiencia renal en pacientes con MM ha demostrado que es aproximadamente 30% a 44% en pacientes que utilizan los tratamientos basados en Bortezomib en la cual había sido mejor que el logrado por combinaciones no incluido Bortezomib. Sin embargo, estudios realizados en ratones sugieren que este medicamento puede empeorar el resultado de la lesión renal por reperfusión isquémica que conduce a aumento de la apoptosis de las células tubulares, a pesar de su potencia de limitar la respuesta inflamatoria. Así, la mejora en la función renal con el uso de Bortezomib resulta de la prevención de la nefropatía cast por su actividad sobre las células clonales de las cadenas ligeras en lugar de su efecto beneficioso sobre daño de las células tubulares. Estos efectos

³⁵ Mahmoud R. Gaballa, Jacob Laubach, Robert L. Schlossman, Katherine Redman; Kimberly Noonan and col. Management of Myeloma-Associated Renal Dysfunction in the Era of Novel Therapies. Med Scape 2012.

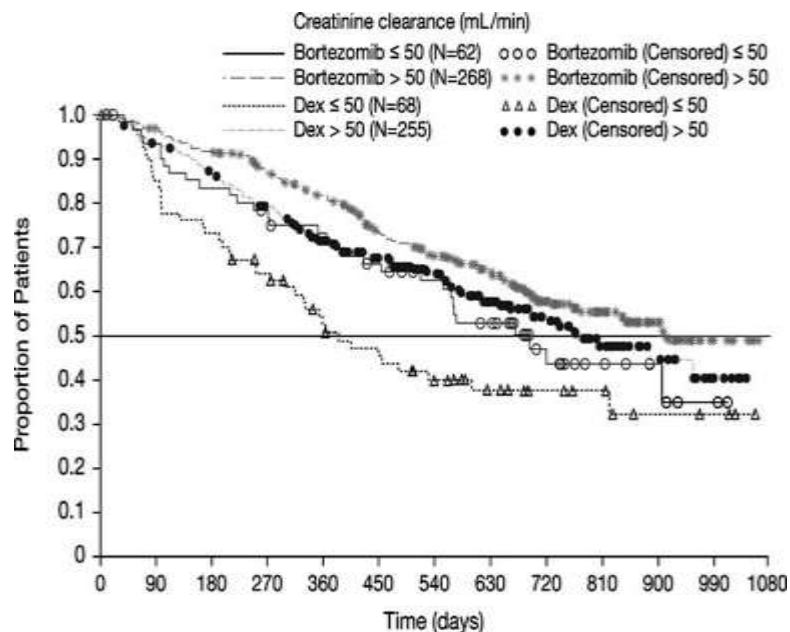
³⁶ Mahmoud R. Gaballa, Jacob Laubach, Robert L. Schlossman, Katherine Redman; Kimberly Noonan and col. Management of Myeloma-Associated Renal Dysfunction in the Era of Novel Therapies. Med Scape 2012.

³⁷ IsikKaygusuz, TayfurToptas, FergunAydin, Ant Uzay, TulinFiratli-Tuglular, MahmutBayik. Bortezomib in patients with renal impairment. Hematology 2011 Vol16 N°4



beneficiosos indirectos sobre las funciones renales no pueden excluir los posibles efectos perjudiciales de Bortezomib en aquellos estudios que comprenden un número limitado de pacientes con insuficiencia renal.

El estudio internacional de fase III Assessment of Proteasome inhibition for Extending Remissions (APEX)³⁸ fue el primer gran ensayo controlado aleatorizado para demostrar que Bortezomib proporciona beneficio clínico superior a los pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario en comparación con dosis altas de Dexametasona. Este estudio pivotal incluyó 669 pacientes y fue el sustento para la aprobación de Bortezomib por la FDA (EE.UU). Un análisis actualizado de este estudio mostró que el uso de Bortezomib en pacientes con insuficiencia renal (IR), no se asoció con aumento de la toxicidad en comparación con aquellos con función renal normal, las tasas de interrupción de tratamiento debido a efectos secundarios graves fueron mayores con dosis elevadas de Dexametasona que con Bortezomib. La tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión, SG y la seguridad no se vieron afectados por la función renal, con SG significativamente mayor en los tratados con Bortezomib en comparación a dosis altas de Dexametasona. Para SG, los datos indicaron una tendencia hacia una mayor SG con Bortezomib en comparación con Dexametasona en pacientes tanto con clearance de creatinina (CLCr) de ≤ 50 ml/min (mediana de 22,8 meses vs 12,6 meses, $p=0,09$) y CrCl de >50 ml/min (mediana 30,0 meses vs 25,3 meses, $p=0,09$). En particular, hubo una diferencia significativa en la SG entre los subgrupos de pacientes con Dexametasona, con una mayor SG en los pacientes sin insuficiencia renal o IR leve ($p=0,003$) como se observa en la siguiente figura:



Overall survival in patients receiving bortezomib or dexamethasone with creatinine clearance of ≤ 50 ml min⁻¹ (severe-to-moderate renal impairment) or >50 ml min⁻¹ (no/mild renal impairment).

$P=0.07$ for the comparison between bortezomib patients with CrCl ≤ 50 ml min⁻¹ and bortezomib patients with CrCl >50 ml min⁻¹

$P=0.09$ for the comparison between bortezomib patients with CrCl ≤ 50 ml min⁻¹ and dexamethasone patients with CrCl ≤ 50 ml min⁻¹.

$P=0.09$ for the comparison between bortezomib patients with CrCl >50 ml min⁻¹ and dexamethasone patients with CrCl >50 ml min⁻¹.

$P=0.003$ for the comparison between dexamethasone patients with CrCl ≤ 50 ml min⁻¹ and dexamethasone patients with CrCl >50 ml min⁻¹.

³⁸ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, and col. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2005;352:2487-98.



En una revisión realizada por Bwrik³⁹ (2011) en que evaluó el rol de la quimioterapia en el cuidado de los pacientes con MM asociado a insuficiencia renal recientemente diagnosticado se encontraron los siguientes estudios:

Results of chemotherapy in multiple myeloma patients with renal impairment

Author	No. of pts.	Definition of renal Failure	Renal histology	Chemotherapy	Renal recovery of non-dialysis patients	Renal recovery of dialysis pts.	OS
Morabito <i>et al.</i> ⁴²	117	Cockcroft-Gault CrCl <80 mL/min	NR	Bortezomib, dex ± cyclophosphamide, doxorubicin	40%	21%	2 years OS 70% with renal recovery, 2 years OS 30% without renal recovery
Kastritis <i>et al.</i> ⁴³	41	Cr >2 mg/dL	NR	VAD, melphalan dex vs thalidomide dex or bortezomib dex	73%	8 of 10 pts.	Median OS 23.5 mo with renal recovery vs 21 mo without renal recovery. Renal response same with conventional vs novel agents
Blade <i>et al.</i> ⁴⁴	94	Cr >2 mg/dL	NR	VAD, VCMP	26%	2 of 34 pts.	With renal recovery median survival 28.3 mo. Without renal recovery median survival 3.8 mo
Knudsen <i>et al.</i> ³	225	Cr >1.5 mg/dL	NR	Melphalan prednisone based	58%	None of 8 pts.	Normal renal function at diagnosis median survival 43 mo, reversible renal failure median survival 31 mo, irreversible renal failure median survival 25 mo, dialysis-dependent median survival 3.5 mo
Tosi <i>et al.</i> ⁴⁵	20	Cr >1.5 mg/dL CrCl <60 mL/min	NR	Thalidomide dex	12 of 20 pts.	None of 2 pts.	Median survival 7 mo
San-Miguel <i>et al.</i> ⁴⁷	333	CrCl 51-80 mL/min CrCl <50 mL/min	NR	Bortezomib vs dex	NR	NR	CrCl <50 mL/min median survival 23 mo with bortezomib vs 13 mo with dex
Roussou <i>et al.</i> ⁴⁸	96	CrCl <50 mL/min	NR	[A] Conventional chemo (VAD, melphalan based) vs [B] (thalidomide, lenalidomide based) vs [C] bortezomib based	[A] major renal response 47% vs [B] 51% vs [C] 82%	2 of 9 pts. with bortezomib	NR Renal response better with bortezomib and IMiDs
Montseny <i>et al.</i> ²⁷	43	Dialysis	MK 46% AL-AA 40% LCDD 32%	MP, VAD, VMCP	NR	NR	MK median survival 6 mo AL-AA median survival 48 mo LCDD median survival 18 mo

Abbreviations: AL-AA = light chain amyloidosis; chemo = chemotherapy; CrCl = creatinine clearance; dex = dexamethasone; GFR = glomerular filtration rate; IMiDs = immunomodulatory drugs; LCDD = light chain deposition disease; mo = months; MK = myeloma kidney, cast nephropathy; NA = non-applicable; NR = not reported; pts. = patients; SCr = serum creatinine; VAD = vincristine, adriamycin, dexamethasone; VCMP = vincristine, carmustine, melphalan, prednisone.

De los estudios citados Bwrik resalta lo siguiente:

Roussou y col., encontraron importantes respuestas renal (CRrenal + PRrenal) en 96 pacientes con diagnóstico reciente de MM con insuficiencia renal (definida como CrCl <50 ml/min). Los pacientes que recibieron quimioterapia convencional alcanzaron respuesta renal en el 59% vs 79% de los tratados con IMiDs vs 94% de los que recibieron regímenes basado en Bortezomib. El tiempo medio de respuesta renal con quimioterapia convencional e IMiDs fue de 1,8 meses, pero fue sólo 0,69 meses con Bortezomib. Un CrCl >30 ml/min y terapias basadas en Bortezomib fueron los únicos factores independientes asociados con una mayor probabilidad de respuesta renal. Dos pacientes en diálisis tratados con Bortezomib lograron independencia de la diálisis.

Montseny y col., fue el único estudio que evaluó la supervivencia de los pacientes con MM dependientes de diálisis tratados con quimioterapia según la histología renal y encontraron que la mediana de supervivencia fue de 6 meses, 18 meses y 48 meses para la nefropatía cast, EDCL y AL-amiloidosis respectivamente. En el análisis multivariado, sólo la edad de < 70 años, calcio sérico <8.6 mg/dL y creatinina sérica <3.4mg/dL, fueron asociados con mejor SG. La nefropatía Cast fue asociada con la mortalidad más alta en los primeros 2 años con un 24%. Estos datos apoyan aún más la necesidad de biopsia renal para los propósitos de

³⁹ B Wirk. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 771-783



diagnóstico y pronóstico. La tasa de inversión de dependencia de diálisis es baja en los estudios publicados con quimioterapia sola a pesar de la llegada de nuevos agentes, tales como Bortezomib y los IMiDs como se muestra en la siguiente tabla:

Renal disease in multiple myeloma							
Type	Frequency (%)	MM stage at dx	Main light chain	Proteinuria	RF	Other manifestations	Reversibility of RF
Cast nephropathy	40-63	Mainly III	No	Selective Bence Jones proteinuria	Yes	Nephrogenic diabetes insipidus	Yes in 50% if <6 months duration
Light chain deposition disease	19-26	I = II = III	κ	Non-selective proteinuria nephrotic syndrome	Yes, nearly all patients	Multiorgan deposition, heart, liver and lung	Rare
AL-amyloid	7-30	Mainly I	λ	Non-selective proteinuria nephrotic syndrome	RF in 20% at diagnosis	Multiorgan deposition	Rare

Abbreviations: AL = amyloid light chain; dx = diagnosis; RF = renal failure.

Knudsen y col., encontraron una supervivencia media de 43 meses en MM sin insuficiencia renal tratados con quimioterapia en comparación a 31 meses para la insuficiencia renal reversible y 25 meses para la insuficiencia renal irreversible. Los pacientes tratados con quimioterapia que se quedaron dependiente de diálisis presentaron la más baja supervivencia media de 3,5 meses.

Analizando los estudios antes mencionados y observando el número de pacientes así como los regímenes de tratamientos se encontró la siguiente información que el autor de la revisión (Bwirk) no reportó:

- En el estudio de Marabito y col.⁴⁰, de los 117 pacientes con MM con insuficiencia renal, 27 habían sido tratados previamente, mientras que los 90 restantes eran recaídas (55 pacientes) o refractarios (35 pacientes), después de una o más líneas de quimioterapia. Los pacientes se agruparon en dos grupos: el grupo 1 incluyó 54 pacientes tratados con bortezomib y dexametasona, y el grupo 2 incluyó 63 pacientes que recibieron dexametasona más bortezomib combinado con otros agentes, tales como la talidomida o agentes alquilantes (ciclofosfamida o melfalán) o doxorubicina liposomal.
- El estudio de Kastritis y col⁴¹., evaluó 41 pacientes que fueron distribuidos en 2 dos grupos. En el Grupo A: 26 pacientes recibieron VAD, y regímenes de tipo VAD, melfalán más dexametasona en dosis altas o dosis altas de dexametasona sola, y en el Grupo B: 15 pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona con talidomida y/o bortezomib. En concreto, 13 pacientes recibieron dexametasona 40mg al día en los días 1-4 y 9-12 con 100mg de talidomida al día por vía oral cada 4 semanas. Un paciente recibió la misma dosis de dexametasona con bortezomib 1,3mg/m² IV en los días 1,4,8,11 cada 3 semanas y un paciente recibió el último régimen con adición de talidomida 100mg oral.

⁴⁰ Fortunato Morabito, Massimo Gentile, Stefania Ciolli, Maria T. Petrucci, Sara Galimberti. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. European Journal of Haematology 84 (223-228).2009.

⁴¹ Efsthios Kastritis, Athanasios Anagnostopoulos, Maria Roussou, Dimitra Gika, Charis Matsouka, Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents. Haematologica 2007; 92:546-549. 2007



- En el estudio de Roussou⁴² los pacientes fueron divididos en tres grupos: grupo A incluyó 32 pacientes que recibieron CC más dexametasona (VAD, regímenes como VAD, melfalán más dexametasona), mientras que el grupo B incluyó 47 pacientes que recibieron IMiDs-regímenes basados (talidomida o lenalidomida con dosis altas de dexametasona y/o ciclofosfamida o melfalán) y grupo C 17 pacientes que recibieron bortezomib y dexametasona. Dexametasona se administró a altas dosis en la dosis estándar en todos los regímenes en la población estudiada.

De los estudios presentados se puede observar que carecen de un diseño epidemiológico, la población de estudio no es una población representativa, los regímenes de tratamiento son variados y no permiten observar el beneficio de Bortezomib.

Este problema de la heterogeneidad con respecto a los criterios de selección de pacientes motivó a Piro (2011)⁴³ que mediante un enfoque sistemático trató de abordar el tema aún controvertido de la mejora de los resultados clínicos observados en los pacientes con MM asociado IR tratados con regímenes basados en Bortezomib. Realizó una búsqueda usando la base de datos de MEDLINE y un registro manual de referencias desde 1978 hasta diciembre de 2010, siendo elegibles 6 informes de series de casos y 9 estudios de casos y controles.

Los estudios elegidos se muestran a continuación:

Rate of reversal of RI

Author	Reversal of RI, %
Roussou et al. [1] ^b	40
Morabito et al. [3] ^d	41
Roussou et al. [4] ^a	71
Ludwig et al. [5] ^a	62
Dimopoulos et al. [6] ^a	41
Knauf et al. [8] ^c	85
Malani et al. [10] ^c	75
Chanan-Khan et al. [11] ^e	16
Ludwig et al. [14] ^c	62
Li et al. [15] ^c	39
Dimopoulos et al. [16] ^a	44
Qayum et al. [17] ^c	33

Assessment of reversal of renal failure: ^a according to new chronic kidney disease classification [20]; ^b sustained decrease of creatinine levels under 1,5 mg/dl; ^c generically decreased creatinine levels; ^d normalization of GFR; ^e dialysis independence.

⁴² Maria Roussou, Efstathios Kastritis, Dimitrios Christoulas, Magdalini Migkou, Maria Gavriatopoulou and col. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leukemia Research* 34 (2010) 1395–1397

⁴³ Eugenio Piro Stefano Molica. A Systematic Review on the Use of Bortezomibin Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: What Is the Published Evidence?. *Acta Haematol* 2011;126:163–168



Los criterios para la evaluación de estado de IR se muestran a continuación:

Stage of RI		
Stage	Description	GFR ml/min/1.73 m ²
1	kidney damage with normal or elevated GFR	≥90
2	kidney damage with mild reduction of GFR	60–89
3	moderate reduction of GFR	30–59
4	severe reduction of GFR	15–29
5	renal failure	≤15 or on dialysis

Stage 5 is also defined as end-stage renal disease, while stage 4 is defined as pre-end-stage renal disease.

Las características de los estudios y las respuestas observadas se muestran a continuación:

Response to bortezomib in patients with MM and RI

Author	Number of patients	Disease status	Overall response rate, %
Roussou et al. [1]	20	upfront	65
San-Miguel et al. [2]	203	relapsed or refractory	40
Morabito et al. [3]	27/90	upfront/relapsed or refractory	66
Roussou et al. [4]	17	upfront	82
Ludwig et al. [5]	50/18	upfront/relapsed or refractory	72
Dimopoulos et al. [6]	10/36	upfront/relapsed or refractory	63
Bladé et al. [7]	193	relapsed or refractory	45
Knauf et al. [8]	14	relapsed or refractory	62
Jagannath et al. [9]	10	relapsed or refractory	30
Malani et al. [10]	4	relapsed or refractory	100
Chanan-Khan et al. [11]	1/23	upfront/relapsed or refractory	75
Kastritis et al. [12]	2	upfront	not available
Onitilo et al. [13]	11	upfront/relapsed or refractory	68
Ludwig et al. [14]	7/1	upfront/relapsed or refractory	62
Li et al. [15]	18	upfront	83
Dimopoulos et al. [16]	111	upfront	68
Qayum et al. [17]	6	upfront/relapsed or refractory	73
Siniscalchi et al. [18]	5	upfront	100

La farmacocinética de Bortezomib no se vio afectada por el grado de IR, debido a que la principal vía metabólica de Bortezomib es el metabolismo oxidativo por el citocromo P450. La tasa de reversibilidad de la IR después del tratamiento con Bortezomib fue evaluada en los 12 estudios. Cabe señalar que la amplia gama de reversibilidad IR observada (16-85%; mediana 41%) refleja, en parte, la heterogeneidad de las mediciones. La heterogeneidad de la cohorte



de pacientes y el carácter retrospectivo de varios estudios pueden explicar estas discrepancias. Algunos estudios proporcionan una comparación en términos de respuesta entre los pacientes con IR y los pacientes con niveles normales la función renal.

De estos estudios sobre la eficacia de Bortezomib en insuficiencia renal se pueden observar que carecen de validez interna y externa; por tal motivo, no brindan la suficiente evidencia para la toma de decisiones sobre su uso en este subgrupo de pacientes.

2.1.4 Tratamiento en linfoma de células del manto

Linfoma de células del manto (LCM), es un Linfoma no Hodgkin (LNH), que presenta un curso variable. Una minoría de los pacientes con este trastorno puede sobrevivir sin tratamiento durante muchos años. Sin embargo, con más frecuencia LCM asume un carácter virulento, similar a la de una variante de LNH agresivo⁴⁴.

Un número de combinaciones de quimioterapia y rituximab se usan para tratar pacientes que tienen LCM que incluyen los siguientes regímenes⁴⁵:

Menos intensivos

- R-CHOP [rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), vincristina, y prednisona]
- R-hyper CVAD modificado [rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (adriamicina), y dexametasona alternando con altas dosis de citarabina y metotrexato] con o sin trasplante autólogo de células madre.
- R-CHOP [rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), vincristina, y prednisona] más radioinmunoterapias
- R-FCM [rituximab fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona]
- B+R [bendamustina y rituximab]

Más intensivos

- R-CHOP [rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), vincristina, y prednisona] con o sin trasplante autólogo de células madre.
- R-hyper CVAD [rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (adriamicina), y dexametasona alternando con altas dosis de citarabina y metotrexato]
- R-hyper CVAD [rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (adriamicina), y dexametasona alternando con altas dosis de citarabina y metotrexato] con o sin trasplante autólogo de células madre.
- R-DHAP [rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino].

LCM suele responder a quimioterapia de combinación inicial, pero se caracteriza por una recaída inevitable. En los estados reincidente y refractario, la enfermedad se caracteriza por una respuesta parcial por lo general con un beneficio de corta duración. A la presentación de la enfermedad la mayoría de los pacientes son tratados con un régimen basado en ciclofosfamida, con o sin trasplante de células madre de sangre periférica. El tratamiento con quimioterapia de segunda línea puede implicar ensayos adicionales de tratamientos basados en agentes alquilantes, a veces en combinación con análogos de la purina, tales como fludarabina; ciclofosfamida y rituximab (R-FC), y R-FC mitoxantrona (R-FCM). Después de la segunda recaída, la selección de los medicamentos para el tratamiento de los pacientes se

⁴⁴ Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Uptodate. Dec 2012

⁴⁵ The Leukemia & Lymphoma Society (LLS).Mantle Cell Lymphoma. Facts No. 4. New York. Revised July 2012



vuelve bastante arbitraria, y puede incluir una serie de tratamientos que incluyen talidomida, gemcitabina, trasplante alogénico de células madre, radioinmunoterapia, anticuerpos monoclonales o terapias en investigación⁴⁶.

El régimen de rescate utilizado para un paciente en particular depende de las comorbilidades que presente, perfiles de efectos secundarios, tratamientos previos, y de la situación clínica del paciente. El uso secuencial de los regímenes estándar de quimioterapia puede augurar larga supervivencia en un grupo selecto de pacientes. También pueden ser una opción razonable para algunos pacientes con regímenes de combinación quimioterapéuticos agresivos de recuperación tales como el R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, epóxido), R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina de alta dosis y cisplatino), o R Hyper CVAD (rituximab, ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, y dexametasona, alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina)⁴⁷.

En la búsqueda de nuevas terapias efectivas, se ha observado en varios ensayos clínicos de fase II, que el primer inhibidor de proteasoma en uso clínico es Bortezomib, que presenta actividad significativa, logrando respuesta durable entre el 30% y 50% de los pacientes con recaída de LCM. Estos resultados permitieron la aprobación de Bortezomib como un tratamiento de segunda línea para LCM en el 2006 por la Food and Drug Administration de EEUU⁴⁸.

Tratamiento con Bortezomib como monoterapia

No se ha encontrado evidencia sólida que apoye el uso de Bortezomib en el tratamiento de LCM en recaída o refractario ya que no hay ensayos aleatorizados, controlados que cuantifiquen los beneficios y riesgos en comparación con otros tratamientos o con el mejor cuidado de apoyo⁴⁹.

En el Reporte N° 1 de medicinas no licenciadas del Reino Unido⁵⁰, se menciona tres estudios de fase II no controlados que indican que alrededor de 1/3 de los pacientes tratados con Bortezomib lograron una respuesta que puede durar unos 9 meses, y aumenta la media de supervivencia global alrededor de 12 meses. Sin embargo, no es posible cuantificar estos resultados en términos de supervivencia global o impacto en la calidad de vida.

De los tres estudios que se hace referencia en el Reporte N° 1, el estudio más grande y relevante es el denominado PINNACLE⁵¹, un estudio multicéntrico prospectivo de fase II que incluyó 155 pacientes con LCM recidivante tratados con Bortezomib 1,3mg/m² los días 1, 4, 8, y 11 de un ciclo de 21 días para un máximo de 17 ciclos. La tasa de respuesta global fue del 33% (8% para la taza RC/nRC). La duración media de la respuesta fue de 9,2 meses. La mediana del tiempo para la progresión de la enfermedad fue 6.2 meses. La mediana de SG

⁴⁶ O'Connor O, Moskowitz C, Portlock C, Hamlin P, Straus D, Dumitrescu O and Col. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *British Journal of Haematology*, 145(1), 34–39.2009.

⁴⁷ Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Uptodate. Dec 2012

⁴⁸ Patricia Pérez-Galán, Helena Mora-Jensen, Marc A. Weniger, Arthur L. Shaffer III and col. Bortezomib resistance in mantle cell lymphoma is associated with plasmacytic differentiation. *Blood*, 13 January 2011. Volume 117, Number 2

⁴⁹ Bortezomib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Unlicensed and Off-label Medicines Report No. 1 February 2011. The National Electronic Library for Medicines. www.nelm.nhs.uk

⁵⁰ Bortezomib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Unlicensed and Off-label Medicines Report No. 1 February 2011. The National Electronic Library for Medicines. www.nelm.nhs.uk

⁵¹ Richard I. Fisher, Steven H. Bernstein, Brad S. Kahl, and col. Multicenter Phase II Study of Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 24 Number 30 October 2006.



no fue alcanzado después de un seguimiento con una mediana de 13.4 meses. Los efectos adversos graves más comunes (grado 3/4) fueron: neuropatía periférica (13%), fatiga (12%) y trombocitopenia (11%). En este estudio se reportaron el 3% de muertes relacionadas con el tratamiento.

El segundo estudio, según el Reporte N° 1⁵², de fase II investigó la seguridad y eficacia de Bortezomib como monoterapia en 29 adultos con LCM, casi la mitad de los cuales no había recibido ningún tratamiento previo. 16 pacientes con MCL que presentaron recaída, había recibido un máximo de 2 cursos de tratamiento previo (5 pacientes con 2 cursos y 11 con un curso). La dosis administrada de Bortezomib fue la misma que se utilizó en el estudio PINNACLE y la respuesta se evaluó de la misma manera, con 28/29 pacientes evaluables. Con una media de 4 ciclos administrados por paciente, los hallazgos principales reportados fueron los siguientes:

- El ORR fue del 46,4% (95% IC: 27,5 a 66,1), incluyendo una nRC y 12 RP. Las tasas de respuesta fueron similares en pacientes no tratados previamente (46,2%) y tratados (46,7%).
- La mediana de la duración de la respuesta fue de 10 meses (rango 2,1 a 25,1).
- El TTP medio en todos los pacientes fue de 12,5 meses.

El tercer estudio, según el Reporte N° 1, O'Connor et al.⁵³; reportaron los resultados de otro estudio de fase II, que incluyó a 40 pacientes con LCM pre-tratados (mediana de 2 tratamientos previos, rango de 0 a 4). Bortezomib se administró a una dosis de 1.5mg/m² los días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días. Esta dosis fue más alta que en el estudio PINNACLE. Los principales resultados fueron los siguientes:

- El ORR fue del 47%, de los cuales 6 CR/nCR, y 12 RP. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la respuesta entre los pacientes que habían recaído (50%) y los que tenían la enfermedad refractaria (42%).
- La mediana de SLP fue de 5,3 meses, en aquellos que respondieron esta fue de 7,8 meses. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la duración de la respuesta entre los pacientes que habían recaído (5,6 meses) y los que tenían enfermedad refractaria (3,9 meses, p=0,81).

Belch A et al.⁵⁴, en un estudio de fase II, cuyo objetivo fue evaluar la actividad y la toxicidad de Bortezomib, encontraron que la toxicidad neurológica y la mialgia condujo a la interrupción del tratamiento en 10 pacientes después de 2 a 7 ciclos de tratamiento. Se observaron 5 eventos adversos serios (incluyendo 2 muertes) asociados con la retención de fluidos en los primeros 12 pacientes, posteriormente se excluyó a los pacientes con efusiones basales, disnea o edema.

Tratamiento con Bortezomib en regímenes con otros fármacos

Se debe tener precaución cuando se combina bortezomib con rituximab en pacientes con LCM recidivante, ya que varios estudios han demostrado altos índices de toxicidad⁵⁵:

⁵² Bortezomib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Unlicensed and Off-label Medicines Report No. 1 February 2011. The National Electronic Library for Medicines. www.nelm.nhs.uk

⁵³ O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, Hamlin P, Straus D, Dumitrescu O and col. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol.* 2009;145(1):34

⁵⁴ Belch A, Kouroukis C, Crump M, Sehn L, Gascoyne R, Klasa R, A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Annals of Oncology* 18: 116–121, 2007

⁵⁵ Freedman A. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Uptodate 2013



- Un estudio⁵⁶ de prueba de fase I/II de bortezomib más rituximab en 42 pacientes con LCM, recurrente/refractario mostró respuestas de 11 de los 19 pacientes. La toxicidad fue significativa en 16 de 42 pacientes que requirieron la interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios.
- En otro estudio⁵⁷, con 25 pacientes con linfoma de células del manto en recaída (14 pacientes) fueron tratados con bortezomib más rituximab. La tasa de respuesta global fue del 29%, pero la toxicidad fue significativa con un 52% de toxicidad neurológico de grado 3.
- En otro estudio de fase II⁵⁸, 16 pacientes con LCM con recaída o refractario que fueron tratados con bortezomib y dexametasona más rituximab mostró una tasa de respuesta del 81% (44% tasa de respuesta completa) con una mediana de supervivencia global de 39 meses. Las toxicidades graves (grado 3/4) incluyeron trombocitopenia (38%), fatiga (19%), y neuropatía periférica (13 %).

Tratamiento con otras alternativas distintas de Bortezomib

Como monoterapia

Rituximab

En un estudio⁵⁹ prospectivo con pacientes que presentaban diferentes malignidades que expresan CD20, fueron incluidos 40 pacientes con LCM con tratamiento previo de quimioterapia, la tasa global de respuesta observada en este subgrupo fue del 37 % con 14 % de respuestas completas y una mediana de seguimiento de tratamiento de 1,3 años; la duración de la respuesta prevista fue de 1,2 años.

Fludarabina

Un estudio multicéntrico prospectivo de fase II⁶⁰ incluyó a 6 pacientes MCL con recaída o refractario después de la quimioterapia con o sin radiación. Uno de los 6 pacientes con MCL alcanzaron una respuesta parcial y el resto tenían enfermedad estable. La mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 6,1 meses. El más frecuente efecto adverso grave (grado 3/4) fue neutropenia observado en 37 % de los pacientes.

En la base de datos de Best Practice⁶¹ se ha encontrado la siguiente información:

- No hay consenso sobre el tratamiento de los pacientes con linfoma de células del manto, esta enfermedad es sensible a los regímenes quimioterapéuticos que consisten en:
 - Vincristina ciclofosfamida, doxorubicina y dexametasona (Hiper-CVAD),
 - Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (R-CHOP-21),
 - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisolona (CHOP),
 - Bortezomib.

⁵⁶ Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S, Hunter H, Kerr JP and col. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2010;151(4):346.

⁵⁷ Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, Lin TS, Porcu P and col. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. Cancer. 2010;

⁵⁸ Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A and col. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011 Jul;96(7):1008-14. Epub 2011 Apr 12.

⁵⁹ Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P and col. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2000;18(2):317.

⁶⁰ Kensei Tobinai, Takashi Watanabe, Michinori Ogura, Yasuo Morishima, Yoshiaki Ogawa. Phase II Study of Oral Fludarabine Phosphate in Relapsed Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24(1):174.

⁶¹ Best Practice. Non-Hodgkin's lymphoma. Treatment Options. Actualizado por última vez: nov 02, 2012



Sin embargo, casi siempre los pacientes con linfoma de células del manto recaen.

- Los pacientes que son elegibles (basado en la edad, comorbilidad y preferencia) pueden recibir consolidación con altas dosis de ciclofosfamida, irradiación de todo el cuerpo y trasplante de médula de células madre autólogo o alogénico.
- El tratamiento con R-CHOP seguido de quimioterapia de alta dosis y rescate con células madre de sangre periférica ha demostrado ser equivalente a Hiper-CVAD pero superior a R-CHOP en pacientes jóvenes con MCL.
- La combinación de bendamustina, bortezomib y rituximab ha sido reportado como un régimen de rescate para recaídas MCL, con 2 años libre de recaída y una tasa de supervivencia del 47%.
- Recomendaciones:
 - Opciones Primarias:
 - Hiper-CVAD ciclofosfamida y doxorubicina y vincristina y dexametasona
 - CHOP ciclofosfamida y doxorubicina y vincristina y prednisolona
 - R-CHOP-21 rituximab y ciclofosfamida y doxorubicina y vincristina y prednisolona
 - Bortezomib
 - Opciones Secundarias:
 - Bendamustina y bortezomib, y rituximab

Published Response Rates for Different Salvage Therapies for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma

62

Author	Regimen	No. of Patients	% CR	% PR	% ORR
Foran ¹⁹	Rituximab	35	14	23	37
Gressin ²⁰	VAD±chlorambucil*	30	43	30	73
Kaufmann ²¹	Rituximab+thalidomide	16	31	50	81
Dang ²²	Ontak	8	12.5	25	37.5
Cohen ²³	Cyclophosphamide+fludarabine [†]	30	30	33	63
Goy ²⁴	Bortezomib	29	21	21	42
O'Connor ²⁵	Bortezomib	11	9	36	45
McLaughlin ²⁶	Fludarabine+mitoxantrone+dexamethasone	5	20	80	100
Seymour ²⁷	Fludarabine+cisplatin+cytarabine	8			88
Forstpointner ²⁸	Fludarabine+cyclophosphamide+mitoxantrone	24	0	46	46
Forstpointner ²⁸	Fludarabine+cyclophosphamide+mitoxantrone+rituximab	24	29	29	58
Levine ²⁹	Fludarabine+mitoxantrone+rituximab	5	80	0	80
Rummel ³⁰	Bendamustine+rituximab	16	50	25	75
Fisher ³¹	Bortezomib	141	8	25	33
Robak ³²	2-CdA+rituximab or rituximab with cyclophosphamide	9	22	45	67
Rupolo ³³	Rituximab+oxaliplatin+cytarabine	9	NA	NA	100
Drach ³⁴	Rituximab+bortezomib+dexamethasone	12	25	50	75

CR indicates complete response; PR, partial response; ORR, overall response rate; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; NA, not available.

*30% untreated.

[†]33% untreated.

⁶² Michael Wang, Luis Fayad, Fernando Cabanillas, Fredrick Hagemester, Peter McLaughlin, Maria A Rodriguez. Phase 2 Trial of Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus Methotrexate- Cytarabine for Relapsed or Refractory Aggressive Mantle Cell Lymphoma. Cancer. 2008;113(10):2734



Con regímenes combinados

Terapia menos intensiva

Bendamustina más rituximab

- Un estudio prospectivo de fase II⁶³ de rituximab más bendamustina incluyó a 12 pacientes con LCM recidivante. La tasa de respuesta global fue del 92% con un ratio de respuesta completa/respuesta completa no confirmada de 59%. La duración media de la respuesta fue de 19 meses. Los eventos adversos graves más comunes (grado 3/4) fueron infección (8%) y fatiga (5%).
- Otro estudio prospectivo de fase II⁶⁴, incluyó a 16 pacientes con recaída del MCL tratados con hasta 4 ciclos de bendamustina más rituximab. Las tasas de respuesta general y respuesta completa fueron 75% y 50% respectivamente. La mielosupresión (16%) fue el efecto adverso más frecuente y grave (grado 3/4).
- Un ensayo multicéntrico de fase II⁶⁵ que incluyó 18 pacientes con MCL tratados con bendamustina, mitoxantrona y rituximab durante 4 ciclos reportó una tasa de respuesta global del 78% con 33% de respuestas completas. La mediana del tiempo de supervivencia libre a 2 años y la tasa de supervivencia fue de 21 meses y el 60% respectivamente.
- Un ensayo multicéntrico de fase II⁶⁶ investigó el uso de bendamustina, bortezomib y rituximab en 30 pacientes con LNH en recaída o refractario, 7 de los cuales tenían MCL. La tasa de respuesta global fue del 83% (71% entre los que tenían MCL). Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas (50%), neuropatía (47%), fatiga (47%), estreñimiento (40%), y fiebre (40%). Un paciente falleció por sepsis. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, la tasa de supervivencia libre de progresión a los 2 años fue de 47%.

Fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona más rituximab

En un estudio de cooperación alemán⁶⁷, los pacientes con LCM con recaída o refractarios después de al menos un ciclo de quimioterapia, así como recurrencia de la enfermedad después de un trasplante autólogo fueron asignados al azar para recibir 4 ciclos mensuales de fludarabina (25mg/m² IV durante 30 días), ciclofosfamida (200mg/m² en infusión IV durante 4 horas por día durante 3 días), y mitoxantrona (8mg/m² IV durante 30 minutos en el día 1) con o sin rituximab (375mg/m² por un día, el día antes de cada uno de los respectivos ciclos de FCM). Las tasas de respuesta general y respuesta completa fueron del 58% frente al 46% y 29% frente a 0 de los asignados al tratamiento con FCM-R o FCM respectivamente. Además, en base a los resultados de la primera parte de este estudio se suspendió después de que en 50 pacientes mostraran superioridad con FCM-R; subsecuentemente 56 pacientes

⁶³ Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4473.

⁶⁴ Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D. and col. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3383.

⁶⁵ Weide R, Hess G, Köppler H, Heymanns J, Thomalla J, Aldaoud A. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1299.

⁶⁶ Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH and col. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(10):2807.

⁶⁷ Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B and col. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004;104(10):3064.



que recibieron FCM-R para la inducción, alcanzaron tasas de respuesta global y respuesta completa de 79% y 20% respectivamente.

Se realizó una segunda asignación aleatoria para probar el efecto de 2 ciclos de mantenimiento con rituximab (375mg/m² una vez/semana durante 4 semanas consecutivas vs observación) durante 3 y 9 meses después de la finalización del tratamiento con pacientes que fueron asignados a FCM-R y que lograron una remisión completa o parcial. Después de un seguimiento con una mediana de 26 meses, la mediana de la duración de la respuesta fue ligeramente prolongada para la terapia de mantenimiento con rituximab (14 meses frente a 12 meses), pero con una proporción significativamente mayor de pacientes con remisión continúa durante más de 2 años (45% frente a 9%).

Terapia intensiva

Un número de otros regímenes fueron evaluados en estudios prospectivos de fase I ó II.

- Un estudio prospectivo de fase II⁶⁸ de rituximab más Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona), alternando con rituximab más metotrexato y citarabina en 29 pacientes con LCM con recaída o refractarios reportó una tasa de respuesta global del 93% (45% RC/nRC, 48% RP). Los efectos adversos graves de grado 3/4 incluyeron neutropenia (74%) y trombocitopenia (63%). La mediana de seguimiento fue de 40 meses, la mediana de tiempo supervivencia libre de progresión fue de 11 meses. 11% de los pacientes presentaron fiebre neutropénica.
- Un estudio de talidomida más rituximab⁶⁹ en 16 pacientes con LCM recidivante demostró tasas de respuesta global del 81% con 5 respuestas completas. La mediana de supervivencia sin evolución fue de 20 meses. Los efectos adversos graves de grado 3/4 incluyeron eventos tromboembólicos y neutropenia.
- Un estudio prospectivo⁷⁰ de rituximab, talidomida, prednisona, etopósido, procarbazona y ciclofosfamida (RT-PEPC) en 22 adultos mayores (edad media 68 años) con recaída en MCL reportó una tasa de respuesta global del 73% (32% de respuesta completa). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10 meses. Los efectos adversos graves más comunes (grado 3/4) incluyeron: neutropenia (64%), infección (23%), trombocitopenia (18%), y anemia (5%).

2.2 SEGURIDAD

La neuropatía periférica (PN), y el dolor neuropático como síntoma principal, representa la toxicidad limitante de la dosis del inhibidor de proteasoma (Bortezomib). El objetivo de este estudio⁷¹ fue comparar la incidencia, factores de riesgo, la gravedad y los resultados del PN y el dolor neuropático en pacientes tratados con Bortezomib en terapia inicial o en recaída. Se estudiaron 55 pacientes con mieloma múltiple (MM) que recibieron Bortezomib como tratamiento de primera línea y 70 pacientes previamente tratados que recibieron Bortezomib en recaída o progresión. En cuanto a la PN, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados y no

⁶⁸ Michael Wang, Luis Fayad, Fernando Cabanillas, Fredrick Hagemeister, Peter McLaughlin, Maria A Rodriguez. Phase 2 Trial of Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus Methotrexate- Cytarabine for Relapsed or Refractory Aggressive Mantle Cell Lymphoma. *Cancer*. 2008;113(10):2734

⁶⁹ Kaufmann H, Räderer M, Wöhler S, Püspök A, Bankier A, Zielinski C, Chott A, Drach J. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2004;104(8):2269

⁷⁰ Ruan J, Martin P, Coleman M, Furman RR, Cheung K, and Col. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(11):2655.

⁷¹ Corso A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Pascutto C, Zappasodi P, Lazzarino M. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comparison between previously treated and untreated patients. *Leuk Res*. 2010 Apr;34(4):471-4. doi: 10.1016/j.leukres.2009.07.022. Epub 2009 Aug 11



tratados previamente, con una incidencia de 55% vs 52%, $p=0,43$, gravedad (NCI grado 3-4 9% vs 14%, $p=0,27$), y el resultado (mejorado/resuelto 90% vs 91%, $p=0,58$).

En cuanto al dolor neuropático, la incidencia fue menor (50% vs 81%, $p=0,008$) y resuelto entre 35 días vs 91 días, $p=0,02$ en comparación con los pacientes no tratados previamente con los pacientes tratados. En los pacientes no tratados es necesario modificar la dosis con menor frecuencia (36% vs 73%, $p=0,012$). No se encontró correlación entre el desarrollo de la PN y la exposición previa a fármacos potencialmente neurotóxicos como la talidomida, vincristina y cisplatino. La edad representó el principal factor de riesgo para neuropatía periférica ($p=0,036$), con un aumento en el riesgo de 6% por año de edad. Los investigadores concluyeron que la incidencia, gravedad y la evolución son similares en pacientes con MM con Bortezomid que hayan sido tratados y no tratados con excepción para el dolor neuropático, que tiene una menor incidencia y duración más corta en los pacientes no tratados con necesidades menos frecuentes para la interrupción Bortezomib. La edad emerge como el factor de riesgo más importante para la neuropatía periférica, con un aumento del riesgo de PN, de 6% por año de edad.

2.3 COSTO⁷²

Bortezomib 3.5mg inyectable:	S/. 4500.00
Talidomida 100mg tableta:	S/. 1.70

2.4 REGISTROS⁷³

En la base de datos de SI-DIGEMID se ha encontrado 01 Registro Sanitario

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Bortezomib inyectable para el tratamiento de primera línea y en recaída en pacientes con mieloma múltiple, linfoma de células del manto en recaída y en tratamiento de primera línea en pacientes que debutan con insuficiencia renal, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME porque a la fecha no se cuenta con información suficiente que respalde su uso en la indicación solicitada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

⁷² Base de datos SEACE 2013

⁷³ Base de datos de SI-DIGEMID. Fecha: 08/03/13