

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Bortezomib
Indicación específica:	Leucemia de células plasmáticas primaria
Institución que lo solicita:	EsSalud
Número de casos anuales:	3 casos: EsSalud ¹ 1 caso : INEN ²

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Bortezomib
Formulación propuesta para inclusión	Bortezomib 1mg polvo para solución inyectable. Bortezomib 3.5mg polvo para solución inyectable
Verificación de Registro Sanitario³:	Bortezomib 1mg: 01 registro sanitario Bortezomib 3.5mg polvo: 09 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME⁴:	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿Bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparado a otras quimioterapias de inducción es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria?

¹ Información proporcionada por los representantes de EsSalud que integran el equipo técnico para el proceso de actualización de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

² Información proporcionada por los representantes de INEN que integran el equipo técnico para el proceso de actualización de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Diciembre 2016.

⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.



P	Pacientes con leucemia primaria de células plasmáticas
I	Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona
C	Quimioterapia de inducción
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta marzo 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

⁵ Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing*. 2007; 10: 6-7.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(primary[All Fields] AND ("plasma cell leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, plasma cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "plasma cell leukemia"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]))) AND ((("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields]) AND ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])). : 10 artículos	2 reportes de casos y 1 estudio de Fase II

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es un tipo agresivo de mieloma caracterizado por la presencia de un gran número de células plasmáticas malignas en la sangre periférica. Además se clasifica en LCP primaria, cuando ocurre en el diagnóstico o LCP secundaria cuando se desarrolla como una fase terminal del mieloma refractario recidivante.⁶

La LCP Primaria tiene un curso más agresivo que el mieloma con una respuesta pobre a la quimioterapia convencional y una vida significativamente más corta con una supervivencia media de sólo 7 meses. En vista de la escasez de LCP primaria, no se han llevado a cabo ensayos clínicos a gran escala y la mayoría de la información sobre su manejo proviene de informes de casos o series pequeñas de estudios retrospectivos. En consecuencia, el enfoque clínico para el manejo de pacientes con leucemia primaria de células plasmáticas sigue siendo variable.⁷

Epidemiología⁶

Históricamente, la mayoría de los casos han sido LCP primaria (60 a 70 por ciento), aunque la incidencia de LCP secundaria puede estar aumentando, tal vez debido a la mayor supervivencia de los pacientes con mieloma, de tal manera que la distribución de la enfermedad se divide uniformemente.

Los datos más extensos sobre la epidemiología de LCP provienen de una serie de 291 pacientes identificados en la base de datos de *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) entre 1973 y 2004. Durante este período, se identificaron

⁶ S Vicent Rajkumar, MD. Plasma cell leukemia UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.

⁷ National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. February 2016.



aproximadamente 49.000 pacientes con mieloma múltiple, con una incidencia relativa del 0,6 por ciento. En esta serie no hubo diferencias significativas basadas en género, edad o raza en comparación con pacientes con mieloma múltiple. Este estudio de SEER no distinguió entre LCP primaria y secundaria.

LCP ocurre en todas las razas y todas las localizaciones geográficas. La incidencia de LCP en Europa es de aproximadamente 4 casos por cada 10.000.000 personas al año. Al igual que con el mieloma múltiple, LCP es más común en afroamericanos y africanos de raza negra que en las personas de raza blanca. LCP secundaria se produce como una progresión de la enfermedad en el 1 al 4 por ciento de todos los casos de mieloma múltiple. La LCP primaria se presenta a una edad ligeramente más joven en el momento del diagnóstico con una mediana de edad de 55 y 66 para los pacientes con LCP primaria y secundaria, respectivamente.

Presentación Clínica⁸ - La presentación de signos y síntomas puede incluir aquellos observados en mieloma múltiple (por ejemplo, disfunción renal, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, dolor óseo, anemia) y en otras leucemias (por ejemplo, leucocitosis, anemia, trombocitopenia, infecciones, hepatomegalia y esplenomegalia). Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes ya han sido diagnosticados con mieloma múltiple.

A modo de ejemplo, un análisis retrospectivo informó de las siguientes características clínicas en pacientes con LCP:

- Mediana de recuento de glóbulos blancos - 18,6 células / microL
- Mediana Hemoglobina - 9,2 g / dL
- Mediana de recuento de plaquetas - 75 plaquetas/microL
- Lesiones osteolíticas – 44%
- Plasmocitoma extramedular - 14 por ciento
- Hepatomegalia – 21%
- Esplenomegalia – 13%.

Otros hallazgos que pueden estar presentes en el examen físico incluyen linfadenopatía, hallazgos pulmonares relacionados con derrames pleurales y déficits neurológicos debido a afectación del sistema nervioso central. Además, la evaluación de laboratorio demuestra frecuentemente niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta-2-microglobulina.

Evaluación de diagnóstico⁸ - El diagnóstico de leucemia de células plasmáticas (LCP) debe considerarse en pacientes con mieloma que presenten o desarrollen células plasmáticas circulantes en el recuento diferencial de leucocitos convencional / evaluación de frotis periférico y / o elevación de la LDH, hepatoesplenomegalia o derrames. La evaluación diagnóstica de un paciente con leucemia de células plasmáticas sospechada es idéntica al mieloma múltiple y debe incluir una revisión del frotis de sangre periférica, aspiración y biopsia de médula ósea, electroforesis de proteína sérica (SPEP) con inmunofijación, electroforesis de proteína de una alícuota de una recogida de orina de 24 horas (UPEP) y evaluación de células plasmáticas periféricas mediante citometría de flujo.

⁸ S Vicent Rajkumar,MD. Plasma cell leukemia UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



Diagnóstico diferencial⁹ - El diagnóstico diferencial de la leucemia de células plasmáticas (LCP) incluye otras leucemias y linfomas con células anormales circulando en la sangre periférica. También incluye plasmocitosis policlonal reactiva que puede estar relacionada con trastornos infecciosos o autoinmunes.

La mayoría de los casos se distinguirán fácilmente de otras formas de leucemia y linfoma por morfología con confirmación por citometría de flujo o inmunohistoquímica. Los pacientes con mieloma múltiple u otras discrasias de células plasmáticas se distinguen arbitrariamente de la leucemia de células plasmáticas por un número menor de células plasmáticas circulantes, si están presentes. Se puede excluir un diagnóstico de plasmocitosis policlonal reactiva basándose en la ausencia de restricción de cadena ligera kappa o lambda.

Tabla I

Diferencias clínicas entre pLCP y sLCP	
LCP primaria	LCP secundaria
Sin síntomas de MM al diagnóstico. Edad: Más jóvenes: 54,7 años. Niveles de creatinina y β 2-microglobulina superiores. Mayor incidencia de: <ul style="list-style-type: none"> • enfermedad extramedular al diagnóstico. • hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. • anemia severa y trombocitopenia. 	Con síntomas de MM al diagnóstico. Edad: 65,3 años Más común la enfermedad ósea: <ul style="list-style-type: none"> • Mayor prevalencia de lesiones osteolíticas: sLCP 53% vs. pLCP 18%.

Tabla II¹⁰

Diferencias clínico-biológicas entre LCP y MM ^{4,5}			
Parámetro	LCP	MM	p
Mediana edad, años	66	68	0,12
ECOG>2	58%	33%	0,01
Lesiones óseas	48%	67%	0,17
Anemia severa	54%	31%	0,01
Trombocitopenia	48%	9%	0,0001
Células plasmáticas en MO >40%	92%	43%	0,0001
LDH >460 U/l	48%	9%	0,0001
Isotipo IgA	4%	30%	<0,05
Isotipo IgD	8%	1%	<0,05
Proteinuria monoclonal	68%	40%	0,0006
Creatinina >2 mg/dl	44%	21%	0,0063
Calcio >11 mg/dl	48%	20%	0,00071
β 2-microglobulina >6 mg/dl	65%	27%	0,00012
CPs en fase S >3%	71%	32%	0,000001
Tasa de respuesta global	38%	63%	0,01

⁹ S Vicent Rajkumar,MD. Plasma cell leukemia UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.

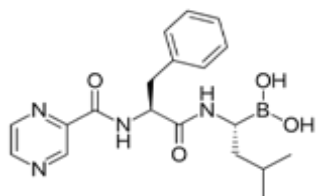
¹⁰ Aguado, B. et al. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas. Cuadernos de Hematología.2012

Pronóstico¹¹ - El pronóstico de la leucemia de células plasmáticas (LCP) es pobre; Históricamente la mediana de supervivencia fue de sólo 6 a 11 meses, con hasta 28 por ciento de morir en el primer mes después del diagnóstico. La supervivencia fue aún más corta (dos a siete meses) cuando LCP (secundaria) se produjo en el contexto de mieloma múltiple refractario o recaída. Aunque todavía no es óptima, la supervivencia global ha mejorado modestamente con el uso generalizado de la terapia de dosis altas con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (rescate) y la disponibilidad de agentes novedosos. Esto se ilustró mejor en un análisis de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) de 445 pacientes con LCP primaria diagnosticados entre 1973 y 2009, que informaron mediana de supervivencia general de 5, 6, 4 y 12 meses para los pacientes diagnosticados durante 1973-1995, 1996-2000, 2001-2005 y 2006-2009, respectivamente.

Es probable que las razones para el mal resultado en LCP se relaciona con una alta tasa de proliferación y el hecho de que las células malignas a menudo abrigan múltiples anomalías citogenéticas que se sabe que están asociados con mieloma múltiple rápidamente progresiva, o de alto riesgo. En un estudio retrospectivo, se observó que los pacientes con LCP tenían las siguientes anomalías de alto riesgo:

- Eliminación de cromosoma 13 por FISH en el 67 al 85 por ciento
- t (4; 14) en el 16 por ciento.
- t (14; 16) en el 16 por ciento
- del 17q13 en el 50 al 75 por ciento

V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO^{12,13,14}



FARMACOLOGIA

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción.

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas

¹¹ S Vicent Rajkumar,MD. Plasma cell leukemia UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.

¹² U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹³ European Medicines Agency (EMA). Bortezomib Accord® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁴ Therapeutic Goods Administration (TGA) VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <https://www.tga.gov.au/>



de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción.

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramo/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m² y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m².

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n = 17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUClast) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_{max} tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUClast fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (V_d) de bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m² ó 1,3 miligramos/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión in vitro a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Biotransformación

Ensayos in vitro con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La principal vía metabólica es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S.



Eliminación

La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del aclaramiento corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate¹⁵: El UpToDate para el tratamiento de la leucemia de células plasmáticas señala lo siguiente:

Tratamiento inicial - No se han realizado ensayos prospectivos aleatorizados que investiguen el tratamiento de la LCP. Las recomendaciones se basan principalmente en datos de series retrospectivas pequeñas, informes de casos y extrapolación de datos de pacientes con mieloma múltiple. En general, los pacientes menores de 65 años en buen estado de funcionamiento son tratados con terapia de inducción agresiva, como VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido) seguido de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogas. La quimioterapia sola es la opción principal para aquellos que no son elegibles para TCH. Dada la alta carga tumoral y la agresividad de la enfermedad, los pacientes con LCP están en riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral. Este síndrome se evita mediante un tratamiento adecuado con hidratación intravenosa agresiva, rasburicasa profiláctica o alopurinol, corrección de cualquier alteración electrolítica previa y elementos de insuficiencia renal reversible, así como la provisión de suficientes líquidos para asegurar una alta producción de orina. Los pacientes deben ser monitorizados con ácido úrico sérico, calcio, fósforo y creatinina sérica. Esto se lleva a cabo de la manera más apropiada en un entorno de hospitalización continuamente monitoreado.

Terapia de inducción - El mejor régimen de inducción para la leucemia de células plasmáticas es desconocido y hay una gran variabilidad en la práctica clínica. Históricamente, los pacientes con LCP han tenido una mala sobrevida global con tratamientos para el mieloma múltiple, como melfalan más prednisona o vincristina, adriamicina más Dexametasona (VAD). Los regímenes a base de lenalidomida y bortezomib utilizados ahora como tratamiento de primera línea para el mieloma múltiple han demostrado actividad en LCP. En particular, las combinaciones que incorporan bortezomib pueden ser muy activas.

En la práctica, para pacientes con LCP, se sugiere la terapia de inducción con un régimen a base de bortezomib, como VDT-PACE, VDT, VRD (bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona), VCD (bortezomib, ciclofosfamida, Dexametasona) o VMP (bortezomib, melfalán, prednisona).

¹⁵ S Vicent Rajkumar, MD. Plasma cell leukemia UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



Esta sugerencia se basa en el deseo de maximizar los efectos beneficiosos potencialmente desconocidos del bortezomib dado el conocido pobre resultado con otras terapias. Para los pacientes que son candidatos para el trasplante, sugieren proceder después de la terapia de inducción a la terapia de dosis altas más TCH autóloga. El apoyo a este enfoque proviene de ensayos prospectivos que sugieren que los inhibidores del proteasoma, como el bortezomib, son una de nuestras terapias más activas en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo como se define por anomalías genéticas. Dado que los pacientes con LCP a menudo demuestran estas mismas anomalías genéticas, bortezomib ha sido probado en LCP.

La siguiente es una búsqueda de análisis retrospectivos y series de casos que han investigado a bortezomib en el tratamiento de LCP:

- En un ensayo de fase II, 40 pacientes con LCP se sometieron a inducción con cuatro ciclos de quimioterapia basada en bortezomib. (Royer-2016). Se administró bortezomib, dexametasona y doxorubicina (PAD) para los ciclos 1 y 3 y bortezomib, Dexametasona y ciclofosfamida (VCD) para los ciclos 2 y 4. Los pacientes que respondieron se sometieron a dosis altas de melfalán más TCH autóloga seguido de una segunda TCH autóloga y terapia de mantenimiento o una TCH alogénico de intensidad reducida. La tasa de respuesta global fue del 69 por ciento (10 por ciento completa). La mediana de supervivencia libre de progresión y global fue de 15 y 36 meses, respectivamente.
- Un estudio retrospectivo multicéntrico de 73 pacientes con LCP incluyó a 14 pacientes inicialmente tratados con un régimen que contenía bortezomib (Pagano_2008). De éstos, 10 demostraron una respuesta al menos parcial (cuatro respuestas completas). Entre los pacientes inicialmente tratados con bortezomib, talidomida o una combinación de los dos fármacos, la mediana de supervivencia fue de 12,6 meses, pero entre los pacientes que respondieron al bortezomib, aproximadamente la mitad vivieron sin recaídas a los 26 meses del diagnóstico. En este estudio, la elección de la terapia inicial no afectó la supervivencia, pero el tamaño de la muestra no permite adecuadas comparaciones, y no se pueden hacer conclusiones.
- En otro estudio multicéntrico retrospectivo de 42 pacientes con LCP primaria o secundaria, el tratamiento con bortezomib se asoció con mayores tasas de respuesta (69 versus 31 por ciento) y una mediana de supervivencia más larga (13 frente a 2 meses). Cuando se trató con una terapia a base de bortezomib, la mediana de supervivencia de los pacientes con LCP primaria y secundaria fueron 18 y 7 meses, respectivamente.

Los reportes anteriores y los reportes de casos más pequeños muestran la seguridad y viabilidad de la terapia inicial basada en bortezomib

Trasplante - Los pacientes que son candidatos para el trasplante, se sugiere proceder después de la terapia de inducción a la terapia de dosis altas más TCH autóloga

Mantenimiento - sugieren el uso de lenalidomida de mantenimiento en lugar de observación hasta la recaída.



Tratamiento de la enfermedad recurrente o refractaria - Hay poca información sobre el tratamiento de LCP recurrente o refractario. Los regímenes que han trabajado antes en el mismo paciente pueden ser probados nuevamente si la recaída ocurrió fuera de la terapia. El trasplante alogénico puede ser una opción en pacientes elegibles.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

REINO UNIDO

La Guía de Práctica Clínica de la National Collaborating Centre for Cancer. Mieloma: diagnóstico y Tratamiento. NICE Guideline 35 (2016)¹⁶ realiza las siguientes recomendaciones con respecto al mejor tratamiento de la Leucemia de Células Plasmáticas primaria:

- Considerar la quimioterapia de inducción con una combinación en base a bortezomib o en base a lenalidomida.
- Si los pacientes son candidatos al trasplante recomiendan considerar altas dosis de melfalán y el trasplante de células madre autólogo.

La calidad de la evidencia se evaluó utilizando la metodología GRADE y las listas de verificación apropiadas de NICE. Usando estos métodos se determinó que la calidad de la evidencia para todas las intervenciones y todos los resultados fue muy baja. Los datos fueron en su mayoría no comparativos y consistían en series de casos de pequeño tamaño de muestra (debido a la rareza de la leucemia de células plasmáticas primaria). Además, los estudios de trasplante tuvieron un sesgo de selección de pacientes. En consecuencia, el Comité de la Guía hizo recomendaciones para "considerar" en lugar de "ofrecer".

Además, hubo heterogeneidad en el tratamiento de las terapias de inducción en muchos de los estudios. Como tal, no estaba claro cuál era el régimen más eficaz y el Comité de la Guía solo podía recomendar tratamientos en base a bortezomib y/o lenalidomida en lugar de regímenes específicos para la terapia de inducción.

Como el Comité de la Guía no pudo dar recomendaciones sobre intervenciones específicas debido a la heterogeneidad de los tratamientos de inducción utilizados en los estudios, el Comité hizo una recomendación de realizar investigaciones para determinar el tratamiento de inducción más efectivo. El Comité de la Guía incluyó también estrategias de mantenimiento y consolidación en esta recomendación de investigación ya que no se identificó evidencia clínica para la leucemia de células plasmáticas primaria. Aunque el Comité de la Guía hizo una recomendación de investigación para un ECA, decidieron no enumerar intervenciones particulares que deberían incluirse en un ECA como la rápida evolución de las terapias emergentes que haría que la recomendación fuera obsoleta rápidamente.

¹⁶National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. February 2016.



El Comité de la Guía observó que no se habían identificado evaluaciones económicas ni se habían realizado un análisis económico adicional en este ámbito. El Comité de la Guía consideró que las recomendaciones podrían resultar en algunos costos adicionales por el posible uso anterior de bortezomib y lenalidomida. También puede haber algunos ahorros a través de una reducción de los costos en el hospital, evitando regímenes inadecuados. Las consecuencias de los costos de las recomendaciones de trasplante también fueron discutidas entre el Comité de Guía, pero se acordó que probablemente esto ya estaba ocurriendo en la mayoría de los centros. Por lo tanto, en general se consideró que las recomendaciones serían neutras en función de los costos. Además, puso de relieve que la LCPp sólo afecta a 30-50 pacientes por año y, por lo tanto, el impacto en el costo de cualquier recomendación sería pequeño.

NACIONALES

No se encontraron guías nacionales sobre Leucemia de células plasmáticas primarias

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primarias.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos controlados aleatorizados de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primarias. Solo se encontró un estudio de Fase II (Royer 2016) y 2 reportes de casos (Tamura, 2014 y Ueda, 2013).

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS

ESSALUD¹⁷ señaló que el precio de la última compra de Bortezomib 3.5mg inyectable fue S/ 389.00 (03/04/2017).

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Food and Drug Administration (FDA)¹⁸ de los Estados Unidos

- Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple
- Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

¹⁷ Información proporcionada por los representantes de EsSalud que integran el equipo técnico para el proceso de actualización de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

¹⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



La European Medicine Agency (EMA)¹⁹ de la Unión Europea.

- Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para adultos²⁰, no se encuentra incluido el medicamento Bortezomib 1mg y 3.5mg como polvo para solución inyectable.

c. PNUME

En el **Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**²¹ no se encuentra incluido el medicamento bortezomib 1mg y 3.5mg como polvo para solución inyectable.

X. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información y debido a la baja frecuencia de la enfermedad el equipo técnico acuerda no incluir el medicamento Bortezomib inyectable para el tratamiento de leucemia de células plasmáticas primarias a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

Los casos que se presenten deberán ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.

¹⁹ European Medicines Agency (EMA). Bortezomib Accord ® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

²⁰ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

²¹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016