



## INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
<b>Solicitante:</b>	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

<b>Medicamento solicitado:</b>	1.Bortezomib 2.Lenalidomida
<b>Indicación específica:</b>	Pacientes con mieloma múltiple que han recaído a 1 o + tratamientos previos o son refractarios a tratamientos previos (incluyendo recaída con trasplante)
<b>Institución que lo solicita:</b>	EsSalud
<b>Número de casos anuales:</b>	No especifica

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Bortezomib
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Bortezomib 3.5mg polvo para solución inyectable. Lenalidomida 5 mg,10 mg,15 mg y 25 mg tabletas
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Bortezomib 3.5mg polvo: 08 registros sanitarios Lenalidomida 5 mg: 07 registros sanitarios Lenalidomida 10 mg: 08 registros sanitarios Lenalidomida 15 mg: 01 registros sanitarios Lenalidomida 25 mg: 08 registros sanitarios
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Talidomida Doxorubicina Ciclofosfamida Vincristina Dexametasona Melfalan Prednisona Etoposido Cisplatino

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2017.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Junio 2017.



### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con mieloma múltiple que han recaído a 1 o + tratamientos previos (incluyendo recaída con trasplante) o son refractarios a tratamientos previos los regímenes a base de bortezomib o lenalidomida son más eficaces y seguros que los regímenes sin bortezomib o lenalidomida?

<b>P</b>	Pacientes con mieloma múltiple que recaen o son refractarios a tratamientos previos
<b>I</b>	Bortezomib Lenalidomida
<b>C</b>	Esteroides: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas dosis de dexametasona</li> </ul> Quimioterapia estandar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexametasona, ciclofosfamida, etoposido y cisplatino (DCEP),</li> <li>• Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etoposido (DT-PACE)</li> </ul> Esquemas paliativos: alquilantes y esteroides a bajas dosis. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD),</li> <li>• Mefalan y prednisona (MP)</li> </ul> Inmunomoduladores: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Talidomida</li> </ul> Vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) Trasplante autólogo
<b>O</b>	Tasa de respuesta completa 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 Haynes<sup>3</sup> 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.

<sup>3</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



- 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 Junio 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:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((("multiple myeloma/therapy"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) AND ("relapsed"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]) AND (("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) OR ("lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields]) OR ("Thalidomide"[Mesh] OR "Thalidomide"[All Fields])))) : <b>1707</b></p> <p>Filtros Randomized Controlled Trial: 96 Meta-Analysis, Systematic Reviews: 54</p>	<p><b>Revisiones sistemáticas: 2</b> <u>Bortezomib:1</u> - Scott (2016) <u>Lenalidomida:1</u> - Qiao (2015)</p> <p><b>ECAs: 7</b> <u>Bortezomib: 3</u> - Richardson (2005) - Hjorth (2012) - Garderet (2012) <u>Lenalidomida: 2</u> - Dimopolus (2007) - Weber (2007) <u>Talidomida: 1</u> - Kropft (2011)</p>



#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple (MM) que sobreviven al tratamiento inicial eventualmente pueden recaer y requerirán tratamiento adicional. El MM recidivante o refractario suele identificarse en la vigilancia de rutina realizada durante el tratamiento o después de la terminación del tratamiento.<sup>4</sup>

Las opciones de tratamiento para los pacientes con MM recidivante o refractario incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), una nueva intervención del régimen de quimioterapia anterior o un ensayo de un nuevo régimen. Los factores utilizados para determinar la elección del tratamiento incluyen una estratificación del riesgo de mieloma (es decir, enfermedad de riesgo alto o estándar), los tratamientos previos utilizados y la duración de la respuesta a estos tratamientos.<sup>6</sup>

**Definiciones<sup>6</sup>** - Los pacientes sometidos a quimioterapia para MM se evalúan antes de cada ciclo de tratamiento y periódicamente después de la terminación de la terapia para vigilar su estado de enfermedad. El método de monitorización preferido es la medida de la proteína monoclonal (M) en el suero o la orina y los niveles en suero de la cadena ligera libre. Un incremento en una de estas mediciones aumenta la sospecha de enfermedad progresiva.

El mieloma refractario se define como una enfermedad que no responde mientras está en terapia, o progresa dentro de los 60 días posteriores a la última terapia. Hay dos categorías de mieloma refractario:

- Mieloma recidivante y refractario: Es aquel que alcanza al menos una *respuesta menor o mejor* en un tratamiento anterior al actual, pero que progresa durante el tratamiento o antes de 60 días de finalizado el tratamiento.
- Mieloma primariamente refractario: Es aquel que nunca alcanzó una *respuesta menor o mejor* con cualquier terapia e incluye dos subcategorías:
  - Pacientes que nunca alcanzaron una menor o mejor respuesta en quienes no hay un cambio significativo en la proteína M y no hay evidencia de progresión clínica.
  - Enfermedad progresiva, primariamente refractaria

El mieloma recidivante se define así al mieloma en pacientes tratados previamente quienes, después de un periodo de tratamiento, requieren terapia de rescate, pero no cumplen con los criterios de las categorías "refractario primario" o "recidivante y refractario".

#### **Indicaciones para el tratamiento de recaída<sup>5</sup>**

El objetivo del tratamiento de la recaída es aliviar los síntomas de la enfermedad y/o para prevenir el desarrollo de síntomas de CRAB (Calcium, Renal insuficiency, Anaemia or Bone lesions). Las segundas y posteriores remisiones tienden a ser más cortas debido al comportamiento más agresivo del tumor en cada recaída debido a la selección de clones resistentes y al desarrollo de enfermedad refractaria. En el caso de que se presente la

<sup>4</sup> S Vicent Rajkumar, MD. Treatment of relapsed or refractory multiple mieloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>5</sup> Sonneveld, P. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica 2016. volume 101(4):396-406

recaída con síntomas nuevos o peores de CRAB, inmediatamente el tratamiento es obligatorio. Una progresión o recaída bioquímica puede requerir tratamiento inmediato, o en el caso de enfermedad indolente, vigilancia cuidadosa mensual de los niveles de proteína M hasta una progresión significativa. Las indicaciones para iniciar el tratamiento en la recaída clínica y / o bioquímica fueron definidas recientemente en un documento de consenso por International Myeloma Working Group (IMWG). Estos se resumen en la siguiente tabla.

Table 2. Indications for treatment at relapse.

Indications for treatment at relapse
<b>Clinical relapse</b>
• Development of new soft-tissue plasmacytomas or bone lesions
• Definite increase ( $\geq 50\%$ ) in size of existing plasmacytomas or bone lesions
• Hypercalcemia ( $\geq 11.5$ mg/dL; 2.875 mmol/L)
• Decrease in hemoglobin of $\geq 2$ g/dL (1.25 mmol/L), or to $< 10$ g/dL because of myeloma
• Rise in serum creatinine by $\geq 2$ mg/dL or more ( $\geq 177$ mmol/L), due to myeloma
• Hyperviscosity requiring therapeutic intervention
<b>Significant biochemical relapse in patients without clinical relapse</b>
• Doubling of the M-component in two consecutive measurements separated by 2 months with the reference value of 5 g/L, or
• In two consecutive measurements any of the following increases: <ul style="list-style-type: none"><li>o the absolute levels of serum M protein by <math>\geq 10</math> g/L, or</li><li>o an increase of urine M protein by <math>\geq 500</math> mg per 24 hours, or</li><li>o an increase of involved FLC level by <math>\geq 20</math> mg/dL (plus an abnormal FLC ratio) or 25% increase (whichever is greater)</li></ul>

**Estratificación del riesgo<sup>6</sup>** - En el momento del diagnóstico inicial, los pacientes individuales se estratificarán en MM de riesgo alto, intermedio o estándar basándose en los resultados de la hibridación in situ fluorescente (FISH) para translocaciones y / o supresiones específicas y citogenética convencional. Esta evaluación ayuda a identificar el 15 por ciento de los pacientes con MM de riesgo alto que tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente dos años o menos con la terapia estándar

Cuando se identifica la enfermedad progresiva, la información sobre la respuesta inicial a la terapia puede utilizarse para identificar más a los pacientes con enfermedad de riesgo alto:

- Los pacientes que recaen en menos de 12 meses a la terapia de primera línea o recaen durante la terapia (es decir, enfermedad refractaria) se considera que tienen enfermedad de riesgo alto incluso si la evaluación por FISH y citogenética clasificaron previamente su enfermedad como riesgo estándar.
- Por otro lado, los pacientes previamente diagnosticados con enfermedad de alto riesgo por citogenética y / o FISH quienes recaen en más de dos años a partir de la terapia inicial pueden ser considerados como de riesgo estándar en el momento de la recaída en ausencia de nuevas anomalías citogenéticas de alto riesgo.

<sup>6</sup> S Vicent Rajkumar, MD. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

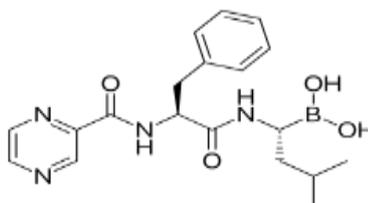
Estos conceptos son apoyados por estudios retrospectivos que han demostrado una sobrevida inferior entre los pacientes que recaen en menos de 12 meses después de la terapia inicial. A modo de ejemplo, un análisis retrospectivo de 102 pacientes con MM recidivante informó que los pacientes que tuvieron un tiempo hasta la primera progresión  $\leq 12$  meses tuvieron una mediana de la sobrevida global significativamente más corta en comparación con aquellos que tuvieron un tiempo hasta la primera progresión después de 12 meses (20 versus 59 meses, respectivamente).

Los pacientes con enfermedad de riesgo alto en el momento de la recaída son mejor tratados en el contexto de un ensayo clínico. Estos son los pacientes que serán los menos propensos a responder a las terapias convencionales y probablemente requieran un tratamiento más intensivo, que puede incluir terapia de mantenimiento prolongada, terapia de combinación multiagente, trasplante de células madre autólogas o consideración para trasplante alogénico.

**Elegibilidad para trasplante<sup>8</sup>** - La elegibilidad para el trasplante de células hematopoyéticas autólogas o alogénicas (HCT) se determina principalmente sobre la base de la edad del paciente, el estado de rendimiento y / o la presencia de condiciones comórbidas. Dado el papel potencial del HCT en la enfermedad recidivante, la reevaluación de la elegibilidad del trasplante debe realizarse en el momento de la recaída.

## V. DESCRIPCION DE LOS MEDICAMENTOS

### 5.1 BORTEZOMIB<sup>7,8</sup>



#### 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 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

<sup>7</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>8</sup> European Medicines Agency (EMA). Bortezomib® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



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/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramo/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 (AUC<sub>last</sub>) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C<sub>max</sub> tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC<sub>last</sub> 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<sub>d</sub>) 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/m<sup>2</sup> ó 1,3 miligramos/m<sup>2</sup> 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<sub>1/2</sub>) 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/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>, respectivamente.



### c. POSOLOGÍA

#### Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

##### *Monoterapia*

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de bortezomib después de una confirmación de una respuesta completa. 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. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

##### *Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia.*

El tratamiento con bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con bortezomib con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m<sup>2</sup> deben reducirse a 1,0 miligramo/m<sup>2</sup>; 1,0 miligramo/m<sup>2</sup> debe reducirse a 0,7 miligramos/m<sup>2</sup>). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

##### *Dolor neuropático y/o neuropatía periférica.*

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la siguiente tabla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

*Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas\* en caso de neuropatía relacionada con Bortezomib Accord.*

<b>Gravedad de la neuropatía</b>	<b>Modificación de la posología</b>
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib Accord a 1,0 miligramo/m <sup>2</sup> o Modificar la pauta de tratamiento de Bortezomib Accord a 1,3 mg/m <sup>2</sup> una vez a la semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib Accord hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib Accord a dosis reducida de 0,7 miligramos/m <sup>2</sup> una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Bortezomib Accord

\* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

\*\* *Actividades instrumentales de la Vida Diaria*: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc;

\*\*\* *Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria*: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

#### *Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada.*

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. 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.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

#### *Combinación con dexametasona.*

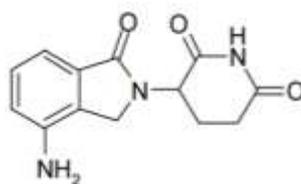
Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

*Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión.* Seguir las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

## 5.2 LENALIDOMIDA <sup>9,10</sup>



3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

<sup>9</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). REVLIMID® (Lenalidomida) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). REVLIMID® (Lenalidomida) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



## a. FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.

En SMD con deleción (5q), lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

## b. FARMACOCINÉTICA

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

### Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56 % y 44 %, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la C<sub>máx</sub> en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin



alimentos. Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

### **Distribución**

La unión in vitro de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23 % en los pacientes con mieloma múltiple y del 29 % en voluntarios sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01 % de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento

### **Biotransformación y eliminación**

Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90 %, con un 4 % de lenalidomida eliminada en heces.

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

## **c. POSOLOGÍA**

### *Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo*

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o si el recuento de plaquetas es  $<75 \times 10^9/l$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $<30 \times 10^9/l$ .

### *Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días del 1 al 4, cada 28 días. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

*Etapas de reducción de la dosis*

Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	15 mg
Nivel de dosis -2	10 mg
Nivel de dosis -3	5 mg

*Trombocitopenia*

Nº de plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuye a $< 30 \times 10^9/l$ Cuando retornan a $>$ o igual a $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida  Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

*Neutropenia*

Nº de neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuye a $< 0.5 \times 10^9/l$ Cuando retornan a $>$ o igual a $0.5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Cuando retornan a $>$ o igual a $0.5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

**VI. TRATAMIENTO****a. SUMARIOS**

**UpToDate<sup>11</sup>:** El UpToDate indica que las opciones de tratamiento para el MM en recaída o refractario incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), el uso de nuevos regímenes de tratamiento a los que el paciente no ha estado previamente expuesto, una nueva intervención del régimen quimioterapéutico utilizado anteriormente, o una terapia experimental ofrecida como parte de un ensayo clínico.

UpToDate recomienda lo siguiente:

En pacientes que son candidatos a trasplante - El tratamiento de la recidiva de la enfermedad en pacientes que son elegibles para el trasplante de células hematopoyéticas autólogas (HCT) depende en parte de si se han sometido a HCT en el pasado.

- Para aquellos pacientes que son elegibles para HCT pero no se sometieron a HCT como parte de su tratamiento inicial, se recomienda quimioterapia de altas dosis seguida de HCT autóloga en la recaída.
- Para aquellos pacientes que ya han sido sometidos a HCT autóloga, que han experimentado un beneficio duradero con el primer trasplante, se debe considerar un segundo trasplante en el momento de la recaída.

<sup>11</sup> S Vicent Rajkumar, MD. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



En pacientes que no son candidatos a trasplante - Los pacientes que recaen por más de un año después de la interrupción de la terapia inicial probablemente responderán a una repetición de la terapia anterior. Este se administra hasta la respuesta máxima de hasta un año de tratamiento, o hasta la progresión. Si la recaída ocurre en menos de un año después de la interrupción del régimen quimioterapéutico inicial o si se produce una recaída/resistencia durante el tratamiento inicial, se sugiere la administración de un régimen diferente del utilizado inicialmente.

Las principales opciones de tratamiento para la enfermedad recidivante o refractaria son los inhibidores de proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), los fármacos inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida), los anticuerpos monoclonales (daratumumab, elotuzumab), alquilantes, antraciclinas, panobinostat y corticosteroides administrados solos o comúnmente como parte de dos o tres combinaciones de fármacos.

- Daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd)
- Daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd)
- Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd)
- Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd)
- Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD)
- Ixazomib, lenalidomida y dexametasona (IRd)
- Elotuzumab, lenalidomida y dexametasona
- Pomalidomida y dexametasona

La secuencia específica con la que se usan estos regímenes en la enfermedad refractaria o recidivante varía según la disponibilidad, la naturaleza y la respuesta a la terapia previa, y el perfil de toxicidad. En general, estos regímenes son probados secuencialmente ya que los pacientes que no cumplen con uno de estos pueden responder a un régimen diferente.

**Otros regímenes** - Otros regímenes de quimioterapia que tienen actividad en MM recidivante o refractario incluyen VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona), regímenes que contienen un alquilante (por ejemplo, melfalán más prednisona, ciclofosfamida más dexametasona, etc.) y dosis altas de esteroides solos. Estos regímenes pueden utilizarse para pacientes que han fracasado el tratamiento con regímenes que contienen agentes más recientes, como talidomida, lenalidomida y bortezomib. Es importante señalar que los pacientes que no han sido tratados con quimioterapia en dosis estándar a base de melfalán o ciclofosfamida puede seguir beneficiándose de estos regímenes incluso si ellos previamente fallaron al HCT autóloga que típicamente emplea la administración de dosis alta única de melfalán. Los esteroides en dosis altas (por ejemplo, metilprednisolona intravenosa) pueden ser útiles en pacientes que tienen disfunción orgánica, estado clínico deficiente, o recuentos sanguíneos bajos.

Lo siguiente es una serie de regímenes que pueden ser considerados para pacientes con enfermedad recidivante múltiple:



- El régimen de VAD y otros regímenes similares que contienen antraciclina pueden ser útiles en pacientes en mieloma refractario recidivante. La dexametasona generalmente se administra sólo en los días 1 a 4 en incluso ciclos numerados debido a los efectos secundarios de los esteroides a esta dosis. En el contexto de la enfermedad refractaria o recidivante, la tasa de respuesta global (sus siglas en inglés ORR) y la tasa de respuesta completa son aproximadamente 60 y 3 por ciento, respectivamente.
- Quimioterapia con melfalan-prednisona u otro régimen a base de un agente alquilante (Por ejemplo, Ciclofosfamida más prednisona) puede ser eficaz en el mieloma recidivante. Los pacientes recidivantes después HCT autólogo a menudo no han sido previamente expuestos a estos regímenes, y por lo tanto, podrían responder a la terapia.
- La combinación de lenalidomida, dosis bajas de ciclofosfamida oral y prednisona, administrado en diferentes dosis y horarios, ha demostrado actividad en pacientes que son refractarios a lenalidomida más dexametasona.
- La combinación de lenalidomida, bendamustina y dexametasona, demostró una respuesta parcial o mejor en 13 de 25 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario. Las toxicidades comunes incluyeron neutropenia (79%), trombocitopenia (83%), anemia (59%), hiperglucemia (31%) y fatiga (45%). La mediana de la sobrevida libre de progresión (PFS) fue de seis meses.
- La combinación de bendamustina, bortezomib, y dexametasona se administró en un ciclo de 28 días durante 8 ciclos a 79 pacientes con mieloma recidivante o refractario (mediana de dos terapias anteriores) El ORR fue del 61 por ciento con una mediana del tiempo de respuesta de 31 días. El ORR fue similar entre pacientes con exposición previa a bortezomib y/o lenalidomida y entre pacientes con enfermedad de riesgo alto. La mediana de la PFS fue de 9,7 meses. Las toxicidades comunes fueron neuropatía, infección, fatiga, náuseas, y diarrea. Las toxicidades severas más comunes (grado 3/4) fueron trombocitopenia (32%), Leucopenia (16%), infección/sepsis (16%) y anemia (15%).
- La dexametasona se puede administrar como un único agente terapéutico y probablemente representa más del 80% del efecto del VAD. La metilprednisolona por vía intravenosa (2 g IV, tres veces por semana durante cuatro semanas) es útil en pacientes con pancitopenia y enfermedad refractaria. Se encontró menos efectos secundarios con este tratamiento que con dexametasona.
- La combinación de bortezomib más vorinostat fue comparado con bortezomib más placebo en un ensayo aleatorizado internacional de fase 3 de 637 adultos con MM no refractario/recidivante que progresó después de uno a tres regímenes anteriores. La adición de vorinostat se asoció con una mayor tasa de respuesta global (56% versus 41%) con una mediana en el tiempo de respuesta de 36 días y una mediana en la duración de la respuesta de 256 días. Un aumento en la sobrevida libre de progresión (7,73 versus 7,03 meses) estadísticamente significativa, pero de significancia clínica cuestionable.



**DYNAMED<sup>12</sup>** Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de mieloma múltiple en recaída o refractario.

Existe muchas opciones de tratamiento disponibles para el mieloma recurrente o refractario entre ellas se incluyen las siguientes:

- Bortezomib puede incrementar la sobrevida global en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario (nivel 2 [nivel medio]).
- La adición de lenalidomida a dexametasona puede incrementar la sobrevida en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario (nivel 2 [nivel medio]).
- La monoterapia con talidomida puede incrementar el tiempo hasta la progresión comparado a dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con 2 o 3 tratamientos previos (nivel 2 [nivel medio]).

Evidencia del Nivel 2 [nivel medio]: Representan los resultados de las investigaciones que abordan los resultados clínicos y utilizan algún método de investigación científica, pero no cumplen los criterios de calidad para lograr el etiquetado del nivel 1 de evidencia.

**Best Practice<sup>13</sup>** El Best Practice en la sección sobre el tratamiento en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario previamente diagnosticados indican lo siguiente:

- Los pacientes deberán ser tratados bajo una atención médica.
- Este grupo de pacientes puede beneficiarse de la terapia de combinación de dexametasona con talidomida, lenalidomida, o bortezomib.
- El tratamiento con Carfilzomib más dexametasona ha mostrado una sobrevida libre de progresión prolongada (18.7 meses) que bortezomib más dexametasona (9.4 meses). Carfilzomib solo, o pomalidomida más dexametasona son terapias alternativas que son recomendadas después de la falla de estos agentes.
- La triple combinación tales como bortezomib, talidomida, y dexametasona (VTD) proporciona altas tasas de remisión comparado con talidomida más dexametasona, pero son asociados con alta toxicidad. La triple combinación de Carfilzomib, lenalidomida, y dexametasona prolonga la sobrevida libre de progresión (26.3 meses) comparado con lenalidomida más dexametasona (17.6 meses).
- El uso de doxorubicina liposomal en combinación con bortezomib también ha mostrado un incremento en la sobrevida libre de progresión.
- Nuevos agentes (panobinostat, daratumumab, elotuzumab, ixazomib) han sido aprobados en algunos países para pacientes con mieloma múltiple refractaria recidivante.

<sup>12</sup> Multiple Myeloma. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>13</sup> Best Practice. Multiple Myeloma. [En línea]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

**Primary options**

» lenalidomide  
-and-  
» dexamethasone

OR

» bortezomib  
-and-  
» dexamethasone

OR

» thalidomide  
-and-  
» dexamethasone

OR

» carfilzomib  
-and-  
» dexamethasone

OR

» bortezomib  
-and-  
» doxorubicin (liposomal)

OR

» bortezomib  
-and-  
» thalidomide  
-and-  
» dexamethasone

OR

» carfilzomib  
-and-  
» lenalidomide  
-and-  
» dexamethasone

**Secondary options**

» carfilzomib

OR

» pomalidomide  
-and-  
» dexamethasone

**Tertiary options**

» panobinostat  
-and-  
» bortezomib  
-and-  
» dexamethasone

OR

» daratumumab

OR

» elotuzumab  
-and-  
» lenalidomide  
-and-  
» dexamethasone

OR

» ixazomib  
-and-  
» lenalidomide  
-and-  
» dexamethasone

**b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)**

En la guía de práctica clínica de la **European Society of Medical Oncology (ESMO) (2017)**<sup>14</sup> se realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de MM en recaída/refractario.

La elección de la terapia en el momento de la recaída depende de varios parámetros como la edad, el estado de clínico, las comorbilidades, el tipo, eficacia y tolerancia del tratamiento anterior, el número de las líneas de tratamiento anterior, las opciones de tratamiento restantes disponibles, el intervalo desde la última terapia y el tipo de recaída (Es decir, la recaída clínica versus bioquímica, en el caso de la recaída bioquímica, el tratamiento puede demorarse).

Hasta el 2015, la EMA había aprobado, lenalidomida en combinación con dexametasona [I, A] para el tratamiento en la primera y posterior recaída, y bortezomib, ya sea como un agente único o en combinación con doxorubicina pegilada [I, A]. Sin embargo, el bortezomib se utiliza principalmente en combinación con dexametasona en la recaída.

Entre el 2015 y el 2016, sobre la base de los resultados de ensayos aleatorios prospectivos de fase III, las nuevas combinaciones de tripletes fueron aprobados por la EMA.

Panobinostat, un inhibidor de panHDAC, en combinación con bortezomib y dexametasona, está actualmente indicado para el tratamiento de pacientes con MM recidivante / refractario que recibieron al menos dos regímenes anteriores que incluían bortezomib y un agente inmunomodulador [II, C].

<sup>14</sup> European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guideline on diagnosis, treatment and followup of multiple myeloma. *Annals of Oncology* 0: 1–11, 2017

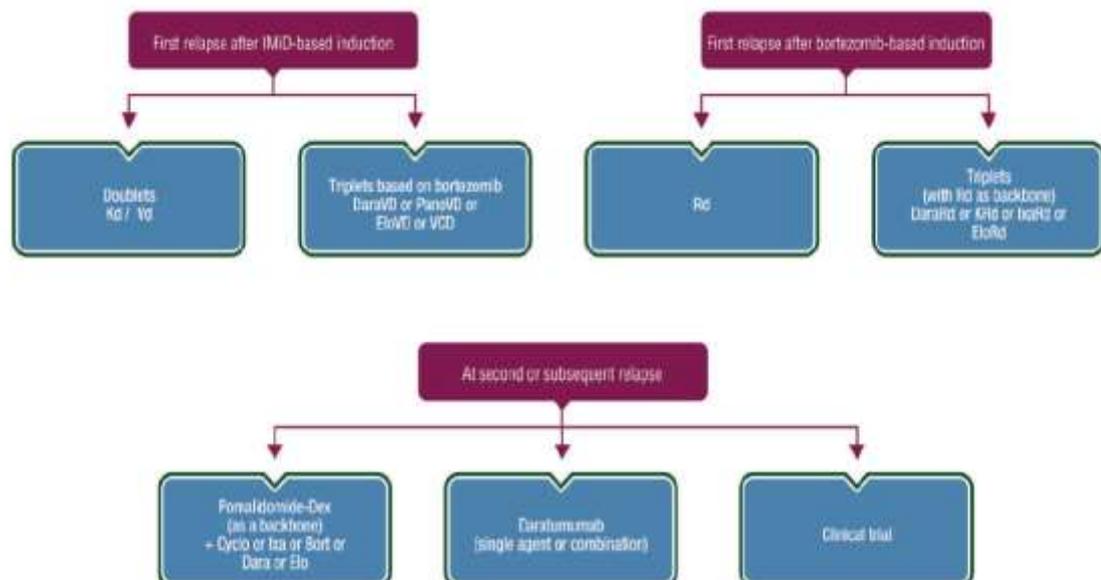
El carfilzomib, la segunda clase de un inhibidor de proteasoma, también se ha aprobado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos una terapia previa [II, A]. Carfilzomib también ha sido aprobado en combinación con dexametasona solo en pacientes con al menos una línea de tratamiento previo [II, A].

Elotuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido SLAM-F7, también ha sido aprobado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de MM en pacientes que han recibido al menos una terapia previa [II, B]. Ixazomib, el primer inhibidor oral del proteasoma, en combinación con lenalidomida y dexametasona también fue aprobado por la EMA (2016) en pacientes que han recibido al menos una línea previa de la terapia [II, A].

En la enfermedad de estadio muy avanzado, otros dos fármacos fueron aprobados por la EMA para el tratamiento de la recaída MM. La pomalidomida, el tercer IMiD en su clase, en combinación con dosis bajas de dexametasona, está aprobada en pacientes que han recibido por lo menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad progresó después del tratamiento con estos medicamentos [II, A]. El daratumumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38, también ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de adultos con MM recidivante/refractario cuyo tratamiento previo incluyó un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y cuya enfermedad empeoró después del tratamiento [II, A].

En pacientes jóvenes, puede considerarse un segundo trasplante de células madre autólogas (ASCT), siempre que el paciente haya respondido muy bien al ASCT anterior y halla tenido una PFS de más de 24 meses. En el escenario de la recaída, el SCT alogénico sólo debe llevarse a cabo en el contexto de un ensayo clínico.

Cuando sea posible, se debe ofrecer a los pacientes la participación en los ensayos clínicos.



**Figure 2.** Treatment of relapse. Bort, bortezomib; Cyclo, cyclophosphamide; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; DaraVd, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; EloVd, elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; Ixa, ixazomib; IxaRd, ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Kd, carfilzomib, dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; PanoVd, panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd, bortezomib, dexamethasone.



## REINO UNIDO

En la **Guía de Práctica Clínica de la National Collaborating Centre for Cancer. Mieloma: diagnóstico y Tratamiento. NICE Guideline 35 (2016)**<sup>15</sup> se realiza las siguientes recomendaciones para el manejo del mieloma múltiple en recaída:

### Primera recaída:

Se recomienda la monoterapia con bortezomib como una opción para el tratamiento del mieloma múltiple progresivo en aquellas personas que están en primera recaída habiendo recibido una terapia previa y quienes se han sometido o no son adecuados para un trasplante de médula ósea en las siguientes circunstancias:

- La respuesta al bortezomib se mide utilizando la proteína M sérica después de un máximo de cuatro ciclos de tratamiento, y el tratamiento se continúa sólo en personas que tienen una respuesta completa o parcial (es decir, una reducción en la proteína M sérica de 50% o más o, donde la proteína M sérica no es medible, una medida bioquímica alternativa adecuada de la respuesta), y
- El fabricante reembolsa el costo total del bortezomib para las personas quienes, después de un máximo de cuatro ciclos de tratamiento, tienen una respuesta parcial menor que la definida anteriormente.
- Las personas que actualmente reciben monoterapia con bortezomib y que no cumplen con los criterios de la recomendación anterior deben tener la opción de continuar con la terapia hasta que ellos y sus clínicos consideren apropiada detenerla.

Estas recomendaciones fueron formuladas por la Evaluación de la Tecnología Sanitaria *Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma* (NICE technology appraisal guidance 129) e incorporadas en la guía de acuerdo con los procedimientos NICE para el desarrollo de guías clínicas.

### Segundo trasplante de células madre autólogas

Ofrecer un segundo trasplante de células madre autólogas (ASCT) a personas con mieloma múltiple en recaída quienes son adecuadas para el trasplante y que tengan:

- Terapia de reinducción completa sin progresión de la enfermedad y
- Tuvieron una duración de la respuesta de más de 24 meses después de su primer trasplante de células madre autólogas.

Considerar un segundo ASCT para las personas con mieloma múltiple en recaída quienes son adecuadas para el trasplante y que tengan:

- Terapia de reinducción completa sin progresión de la enfermedad y
- Tuvieron una duración de la respuesta de 12 a 24 meses después de su primer trasplante de células madre autólogas.

Tener en cuenta que las personas con mieloma en recaída son más propensas a ser adecuados para un segundo ASCT si:

- Han tenido una buena respuesta al primer trasplante de células madre autólogas.
- Un estadio inferior del Sistema Internacional de Estadificación (ISS).
- No han tenido muchos tratamientos previos.
- Buena aptitud general, basada en la resiliencia, la fragilidad y el estado clínico.
- no se produce hibridación in situ por fluorescencia (FISH) adversa.

<sup>15</sup>National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. February 2016.



### Terapia posterior

Lenalidomida en combinación con dexametasona se recomienda, dentro de su indicación autorizada, como una opción para el tratamiento del mieloma múltiple solamente en personas que han recibido dos o más tratamientos previos, con la siguiente condición:

- El costo de la lenalidomida (excluyendo cualquier costo relacionado) serán cubiertos por el fabricante en aquellas personas que permanezcan en tratamiento durante más de 26 ciclos (cada uno de 28 días, normalmente un período de 2 años).

Las personas que actualmente reciben lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple, pero que no han recibido dos o más terapias previas, deben tener la opción de continuar la terapia hasta que ellos y sus médicos consideren apropiado detenerlo.

Estas recomendaciones fueron formulados por la Evaluación de la Tecnología Sanitaria *Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy (NICE Technology appraisal guidance 171)* e incorporadas en la guía de acuerdo con los procedimientos NICE para el desarrollo de guías clínicas.

**En la Guía de Práctica Clínica del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (2014)<sup>16</sup>** se realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de MM en recaída o refractario:

#### Mieloma refractario a la terapia de inducción

- Todos los pacientes deben ser considerados para entrar en un ensayo clínico (Grado A1)
- Para pacientes intolerantes a la talidomida, o refractarios a la terapia de primera línea, se recomienda un régimen de rescate basado en bortezomib. (Grado B2)
- Para pacientes con neuropatía periférica grado  $\geq 2$  deben recibir un régimen basado en lenalidomida

#### *Para pacientes en quienes la terapia con altas dosis sigue siendo una opción*

- Si presenta mieloma refractario, pero no progresivo (es decir, son clínicamente estables)
  - Considerar el procedimiento para la recolección de células madre y altas dosis de terapia (sus siglas en inglés HDT) teniendo en cuenta las comorbilidades, toxicidad de tratamientos previos y grado de infiltración de la médula ósea (MO).
  - Si la médula ósea está fuertemente infiltrada, considerar ya sea:
    - un régimen de movilización no reactiva cruzada tales como etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino (ESHAP) (D'Sa et al, 2004) en pacientes con función renal normal para lograr una citorreducción adicional antes del HDT.
    - un régimen de rescate antes de la recolección de células madre y HDT para lograr una mayor profundidad de respuesta, en pacientes que están

<sup>16</sup> Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014.



en condiciones adecuadas (reserva de MO suficiente, no hay toxicidad prohibitiva), para alcanzar una mejor respuesta (Morris et al, 2004).

- Si la enfermedad es progresiva en tratamiento de primera línea, administrar tratamiento de rescate para minimizar futuro daño orgánico.
  - Es importante el monitoreo cuidadoso de la proteína Bence-Jones (BJP) urinaria para evitar el daño renal.
  - Evitar regímenes de rescate que incluyan agentes de platino en pacientes con proteinuria significativa de BJ > 1 g / 24h.

Siempre que sea posible, los pacientes deben participar en ensayos clínicos. En los ensayos externos, debe utilizarse un régimen basado en bortezomib, si el paciente recibe talidomida como parte de su terapia de inducción. Si no lo hicieron, un régimen que contiene talidomida es una opción, por ejemplo. CTD o DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido). Otros regímenes alternativos incluyen regímenes basados en platino, que también pueden utilizarse como quimioterapia movilizadora junto con factores de crecimiento o regímenes que contienen lenalidomida para pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2.

#### *Pacientes para quienes SCT ya no es una opción*

- Si la enfermedad no responde al tratamiento inicial pero el paciente permanece clínicamente estable (sin evidencia de progresión clínica o de laboratorio durante períodos prolongados) puede que no sea necesario un tratamiento adicional inmediato, pero deben ser monitoreados de cerca.
- Si es necesario el tratamiento de segunda línea, administrar un régimen alternativo que incluya nuevos agentes como VMP en pacientes que han recibido inicialmente CTDA.

#### Mieloma en recaída.

- Consideraciones generales para la elección del tratamiento:
  - La reexposición al mismo tratamiento utilizado al inicio de la terapia se asocia con mayores tasas de resistencia al tratamiento.
  - La corta duración de la remisión con un determinado tratamiento es un fuerte indicador para usar un régimen alternativo.
  - Los nuevos agentes deben administrarse en combinación para maximizar los beneficios.
  - Considerar la radioterapia para los pacientes que recaen con la enfermedad localizada (como el plasmocitoma espinal) para evitar la toxicidad de la terapia sistémica y mantener la opción de la terapia sistémica para la reactivación posterior de la enfermedad.
- El manejo más apropiado debe ser determinado individualmente, dependiendo del momento de la recaída, la edad, la terapia previa, la función de la médula ósea, comorbilidades y las preferencias del paciente. (Grado A1).
- Estudios con muestras grandes apoyan el uso de regímenes basados en talidomida, bortezomib y lenalidomida como modalidades de tratamiento en la primera y posterior recaída. (Grado A1).



- La efectividad clínica de talidomida, bortezomib y lenalidomida no es dependiente del número de líneas de tratamiento anteriores o del tipo de tratamiento recibido previamente.
- A menos que esté contraindicado, la adición de dexametasona (con o sin quimioterapia) al régimen de talidomida, bortezomib o lenalidomida incrementan la tasa de respuesta. (Grado A1).
- Un segundo ASCT puede ser considerado en pacientes que presentaron una buena respuesta al procedimiento de trasplante inicial (> o igual a 18 meses hasta la progresión de la enfermedad). (Grado B1).
- Cuando sea posible, los pacientes deben ser tratados en el contexto de un ensayo clínico. Los ensayos de fase I / II son apropiado para pacientes con mieloma en recaída o refractario. (Grado A1).
- Una buena terapia de apoyo es esencial. (Grado A1)

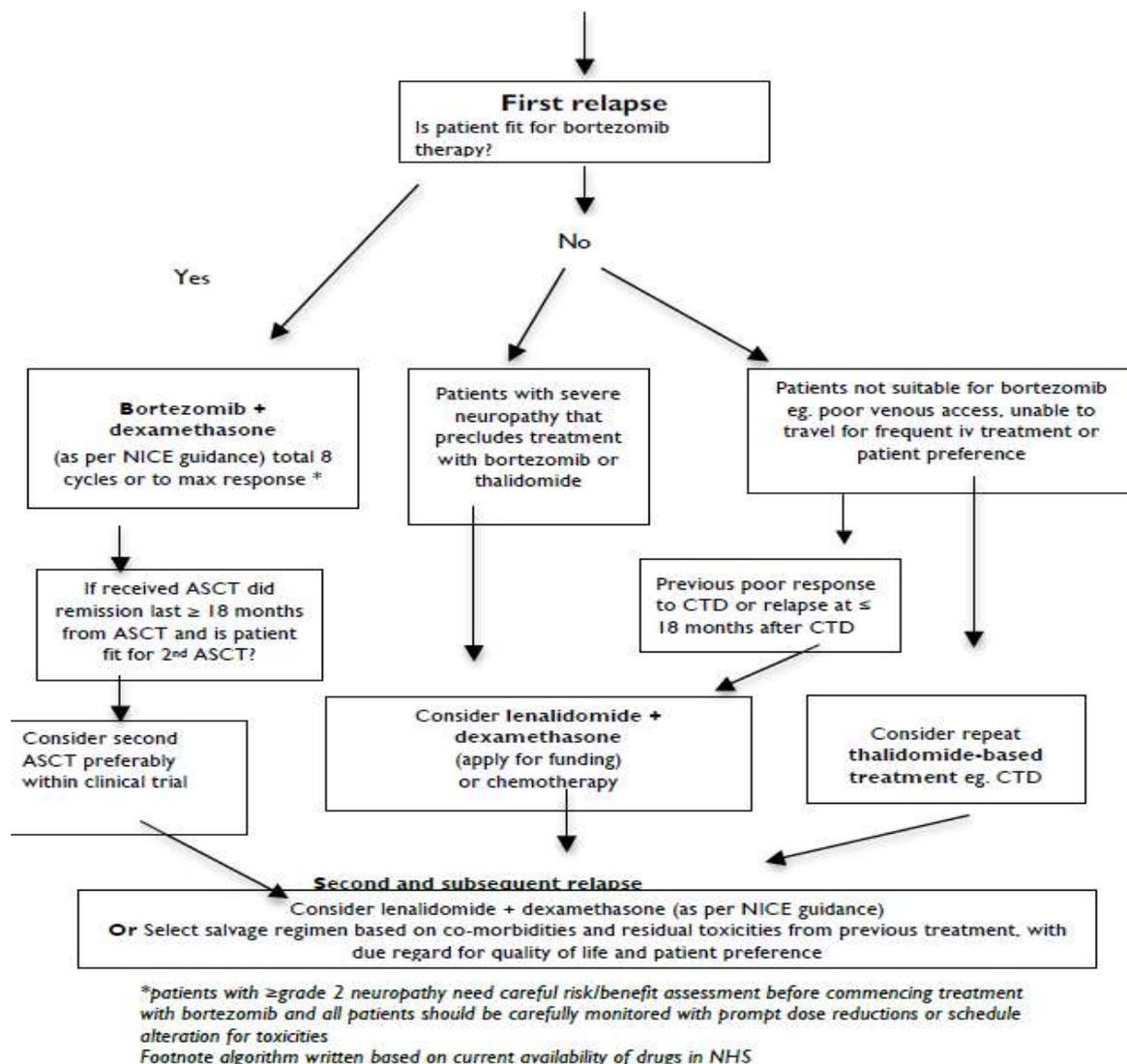
**En el algoritmo del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (2011)<sup>17</sup> se recomienda para el manejo de pacientes con mieloma múltiple en recaída tratar a los pacientes en el contexto de los ensayos clínicos donde sea posible (ensayos de fase I / II apropiados para pacientes con mieloma en recaída o refractario)**

- Si el paciente es candidato para el tratamiento con bortezomib (realizar una evaluación de riesgo / beneficio si  $\geq$  grado 2 de neuropatía periférica).
  - Tratar con bortezomib y dexametasona durante 8 ciclos o hasta una respuesta máxima (vigilar a todos los pacientes por toxicidades y reducir la dosis o modificar el programa cuando sea necesario)
  - Considerar el segundo trasplante autólogo de células madre en pacientes que tuvieron una buena respuesta al procedimiento inicial de trasplante ( $\geq$  18 meses a la progresión de la enfermedad) preferiblemente dentro del ensayo clínico.
- Si el paciente no es candidato a la terapia con bortezomib
  - Para pacientes con neuropatía grave que imposibilita el tratamiento con bortezomib o talidomida, considere la lenalidomida más dexametasona o quimioterapia
  - Para pacientes que de otro modo no son adecuados para el tratamiento con bortezomib (como un acceso venoso deficiente, incapacidad de viajar para un tratamiento IV frecuente o preferencia del paciente).
    - considere repetir el tratamiento a base de talidomida: Ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD)
    - Si el paciente tuvo una respuesta pobre a CTD o recaída  $\leq$  18 meses después de CTD, considere lenalidomida más dexametasona o quimioterapia.
- Segunda y posteriores recaídas
  - Lenalidomida más dexametasona
  - Régimen de rescate de acuerdo a las comorbilidades y toxicidades residuales de tratamientos previos, considerando calidad de vida y preferencias del paciente.

<sup>17</sup> Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology, 154, 32–75

**APPENDIX 5: Algorithm for treatment of relapsed multiple myeloma**

Entry into clinical trials should be considered at each relapse

**ESTADOS UNIDOS**

La Guía de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple Myeloma (2016)<sup>18</sup> señala que el tratamiento de Mieloma Multiple en recaída o refractario (MMRR) se debe iniciar considerando las siguientes situaciones clínicas: Pacientes con enfermedad en recaída después del trasplante de células madre (SCT) autólogas o alogénicas; pacientes con enfermedad progresiva primaria después del SCT autólogas o alogénicas; y pacientes inelegibles para el SCT con enfermedad progresiva o en recaída después de la terapia primaria inicial.

Esquemas preferidos

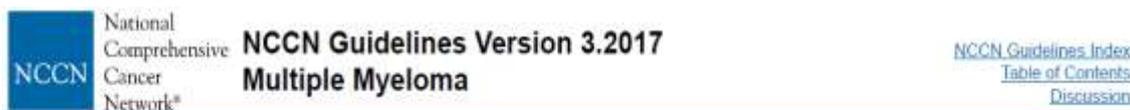
- Si la recaída ocurre >6 meses después de finalizar la terapia primaria inicial, los pacientes pueden ser retratados con el mismo régimen primario.
- Bortezomib/dexametasona (categoría 1).
- Lenalidomida/dexametasona (categoría 1)

<sup>18</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: Multiple Myeloma.2016



Otros regímenes:

- Bortezomib/doxorubicina liposomal (categoría 1)
- Dexametasona/ciclofosfamida/etoposido/cisplatino (DCEP)
- Dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida/etoposido (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE).
- DCEP, DT-PACE y VTD-PACE reservado generalmente para mieloma múltiple agresivo.



MYELOMA THERAPY<sup>1-4, 11</sup>

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
<b>Preferred Regimens:</b>	<b>Other Regimens:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeat primary induction therapy (if relapse at &gt;6 mo)</li> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib<sup>10</sup>/dexamethasone (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Carfilzomib<sup>10</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Daratumumab<sup>13,14</sup></li> <li>• Daratumumab<sup>14</sup>/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab<sup>14</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Elotuzumab<sup>15</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Ixazomib<sup>15</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Lenalidomide/dexamethasone<sup>17</sup> (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/dexamethasone<sup>17</sup> (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/carfilzomib<sup>10</sup>/dexamethasone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine</li> <li>• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)<sup>19</sup></li> <li>• Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)<sup>19</sup></li> <li>• Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• High-dose cyclophosphamide</li> <li>• Ixazomib<sup>16</sup>/dexamethasone<sup>6</sup></li> <li>• Panobinostat<sup>20</sup>/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Panobinostat<sup>20</sup>/carfilzomib<sup>5,10</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul>

Con respecto a la metodología de trabajo para asignar estas "categorías" descritas previamente, la NCCN establece un sistema a partir de los siguientes principios de evidencia y consenso que transcribimos a continuación:

Categoría 1: Aquella que se basa en evidencia de alto nivel, y sobre la cual existe consenso uniforme de parte de la NCCN para establecer que la intervención es apropiada.

Categoría 2A: Aquella que se basa en evidencia de bajo nivel, y sobre la cual existe consenso uniforme de parte de la NCCN para establecer que la intervención es apropiada

**En la Guía de Práctica clínica de Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to The Myeloma Foundation of Australia (MFA) (2017)<sup>19</sup> se realiza las siguientes recomendaciones con respecto del tratamiento de mieloma múltiple en recaída.**

No hay un tratamiento estándar para pacientes con mieloma múltiple en recaída. El manejo debe ser individualizado tomando en cuenta la terapia previa y la toxicidad asociada, la duración de la respuesta a la terapia anterior, el ritmo de progresión de la enfermedad y el estado físico actual (Recomendación de Grado C).

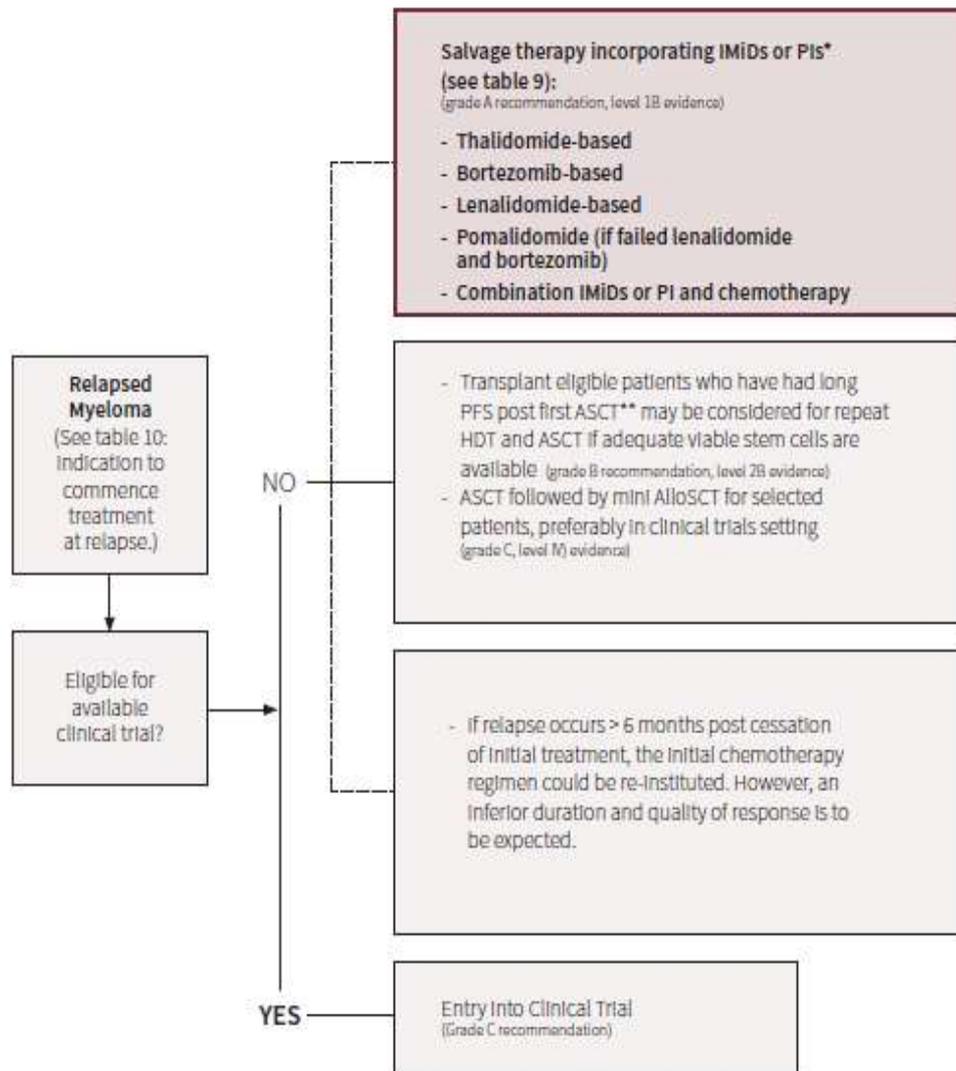
Las opciones de rescate se describen en la siguiente figura.

Si ocurre una recaída > 6 meses después de la cesación del último régimen de tratamiento, el mismo régimen puede ser reconsiderado, sin embargo es de esperar que la duración y calidad de la respuesta sea inferior (Recomendación de Grado C)

<sup>19</sup> Medical Scientific Advisory Group.(MSAG). Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. The Myeloma Foundation Of Australia (MFA). V.4 Updated March 2017

El segundo ASCT puede considerarse en un grupo selecto de pacientes que han logrado al menos un respuesta parcial y una remisión duradera (por ejemplo, > 9 meses) hasta la primera ASCT (Recomendación de grado B, nivel 2A). Cuando se han agotado todos los nuevos agentes y diferentes combinaciones de tratamiento, las dosis moderadas convencionales de ciclofosfamida, bendamustina, dosis de melfalán no mieloablativas o dosis bajas de corticosteroides siguen siendo opciones viables, al igual que la paliación en pacientes que no pueden tolerar ninguna terapia adicional (Recomendación de Grado C).

Figure 4: Management of relapsed Myeloma.



\* Note: A number of novel agents have been approved by the FDA (Food Drug Administration) for the treatment of RRMM (see section ) but are currently not reimbursed by the Australian PBS for the treatment of MM. These include second generation proteasome inhibitors carfilzomib and ixazomib, mAbs including daratumumab and elotuzumab, and the HDACi panobinostat. Please refer to section 4.0.

\*\* Data from the British Blood and Bone Marrow Transplant Registry suggested that a PFS of at least 9 months to the first ASCT is associated with improved survival outcome to a second ASCT in relapsed MM (Cook et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011). In the era of novel therapies, most myeloma experts in Australia would consider a second ASCT for salvage therapy upon at least 12-18 months to the first ASCT.

**NACIONALES**

En la Guía de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2013)<sup>20</sup>. Se realiza las siguientes recomendaciones:

**7.6.  
TRATAMIENTO  
DE SEGUNDA  
LINEA**

**TRATAMIENTO DE RESCATE:**

REGÍMENES PREFERIDOS	OTROS REGÍMENES
Bortezomib	Bendamustina
Repetir la terapia de inducción primaria (si la recaída es > 6 meses)	Bortezomib/Vorinostat
Bortezomib/Dexametasona	Lenalidomida/Bendamustina/Dexametasona
Bortezomib/lenalidomida/dexametasona	
Bortezomib/Doxorrubicina Liposomal	
Bortezomib / Talidomida/Dexametasona	
Carfilzomib	
Ciclofosfamida/Bortezomib/Dexametasona	
Dexametasona/Ciclofosfamida/Etopósido/Cisplatino	
Dexametasona/Talidomida/Cisplatino/Doxorrubicina /Ciclofosfamida/Etopósido ± Bortezomib	
Ciclofosfamida altas dosis	
Lenalidomida/Dexametasona	
Talidomida/Dexametasona	

**c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

La Evaluación de la Tecnología Sanitaria del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>21</sup> *Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 129*. Recomendación:

- La respuesta al bortezomib se mide utilizando la proteína M sérica después de un máximo de cuatro ciclos de tratamiento, y el tratamiento se continúa sólo en personas que tienen una respuesta completa o parcial (es decir, una reducción en la proteína M sérica de 50% o más o, donde la proteína M sérica no es medible, una medida bioquímica alternativa adecuada de la respuesta), y
- El fabricante reembolsará el costo total del bortezomib para las personas quienes, después de un máximo de cuatro ciclos de tratamiento, tienen una respuesta parcial menor que la definida anteriormente.
- Las personas que actualmente reciben monoterapia con bortezomib y que no cumplen con los criterios de la recomendación anterior deben tener la opción de continuar con la terapia hasta que ellos y sus clínicos la consideren apropiada detener.

Esta recomendación se basa en un único estudio original (APEX study) que se analiza al detalle en el apartado de ensayos clínicos del presente informe.

<sup>20</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú. Guías de Práctica Clínica Oncológica. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN.

<sup>21</sup> Cooper K, Hartwell D, Copley V et al. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: A Single Technology Appraisal. SHTAC. May 2013



## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. REVISIONES SISTEMATICAS

**Scott et al (2016)**<sup>22</sup> Basado en una revisión Cochrane de estudios sin cegamiento, esta revisión sistemática incluyó 16 ensayos aleatorizados que evaluaron bortezomib frente a otras terapias en 5626 pacientes con mieloma múltiple.

5 estudios (APEX Study; CREST Study; MMVAR/IFM 2005-04 Study; MMY-3021 Study; NMSG 17/07 Study) compararon bortezomib con otras terapias en pacientes con enfermedad refractoria o en recaída que fueron incluidos en el análisis de subgrupos correspondiente al contexto de la enfermedad.

El Estudio APEX comparó el bortezomib más dosis altas de dexametasona con dosis altas de dexametasona sólo en pacientes con enfermedad recidivante que habían recibido una a tres terapias previas. En este estudio el 62% de los pacientes en el brazo de dosis altas de dexametasona cruzaron al brazo de bortezomib después de la progresión de la enfermedad.

El estudio CREST comparó Bortezomib 1.0 mg/m<sup>2</sup> con Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> y fue el primer estudio aleatorizado publicado sobre el bortezomib para evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis de bortezomib en 54 pacientes que habían recaído o eran refractarios al tratamiento de primera línea. Los pacientes recibieron una dosis de 1,0mg/m<sup>2</sup> o 1.3mg/m<sup>2</sup> de bortezomib por vía intravenosa dos veces por semana durante dos semanas cada tres semanas hasta ocho ciclos.

El estudio MMY-3021 fue un ensayo de no inferioridad que comparó la administración subcutánea con la administración intravenosa de bortezomib.

El estudio NMSG 17/07 evaluó bortezomib más dexametasona comparado a talidomida más dexametasona, mientras que el estudio MMVAR/IFM 2005-04 evaluó la adición de bortezomib a talidomida y dexametasona comparado con talidomida y dexametasona.

Resultados en el análisis de subsgrupos: De los 5 estudios seleccionados para este escenario (relapsed/refractory multiple myeloma), solo 3 fueron considerados para el análisis porque disponían de resultados completos.

- Sobrevida global: OR 0.77 (IC95% 0.61-0.97) En el análisis de un estudio con 669 pacientes (APEX study).
- Sobrevida libre de progresión: OR 0.57 (IC95% 0.48-0.68) En el análisis de tres estudios con 938 pacientes (APEX study, MMVAR/IFM 2005-04 Study, NMSG 17/07 Study).
- Tasa de respuesta completa: OR 3.35 (IC95% 2.06-5.43) En el análisis de tres estudios con 998 pacientes (APEX study, MMVAR/IFM 2005-04 Study, NMSG 17/07 Study).
- Tasa de respuesta global: OR 2.39 (IC95% 1.79-3.20) En el análisis de tres estudios con 998 pacientes (APEX study, MMVAR/IFM 2005-04 Study, NMSG 17/07 Study).

<sup>22</sup> Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD010816. DOI: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.



Comparison 2. Subgroup Analyses - Disease Setting				
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Overall Survival	8	4075	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.77 [0.70, 0.86]
1.1 Relapsed / Refactory	1	669	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.77 [0.61, 0.97]
1.2 Transplant Eligible	5	2213	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.86 [0.73, 1.02]
1.3 Transplant Ineligible	2	1193	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.70 [0.59, 0.82]
2 Progression Free Survival	11	4344	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.67 [0.61, 0.72]
2.1 Relapsed / Refactory	3	938	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.57 [0.48, 0.68]
2.2 Transplant Eligible	6	2213	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.76 [0.68, 0.85]
2.3 Transplant Ineligible	2	1193	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.57 [0.49, 0.67]
3 Complete Response Rate	11	4593	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.38 [2.05, 2.77]
3.1 Relapsed / Refactory	3	998	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.35 [2.06, 5.43]
3.2 Transplant Eligible	6	2424	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.88 [1.56, 2.27]
3.3 Transplant Ineligible	2	1171	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.69 [2.71, 5.02]
4 Overall Response Rate	11	4593	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.61 [2.24, 3.05]
4.1 Relapsed / Refactory	3	998	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.39 [1.79, 3.20]
4.2 Transplant Eligible	6	2424	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.24 [1.76, 2.85]
4.3 Transplant Ineligible	2	1171	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.45 [2.63, 4.53]

**Qiao et al (2016)**<sup>23</sup> Realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 07 ensayos controlados aleatorizados (2357 pacientes) que evaluaron regímenes con lenalidomida frente a los regímenes sin lenalidomida en pacientes con MM recién diagnosticados o recidivante/refractarios a quimioterapia estándar o terapia de mantenimiento con lenalidomida versus placebo para MM después del trasplante de células madre. En el siguiente cuadro se muestran las características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Table 1: Characteristics of included studies in the meta-analysis							
Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)		
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)		
Zonder <i>et al.</i> 2010	RCT	Newly diagnosed	Experiment: R-DEX	97	48	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	95	45		
Kumar <i>et al.</i> 2012	RCT	Previously untreated	Experiment: VDCR	48	61.5 (41–81)	OS, PFS, AEs	5
			Control: VDC	33	62 (40–75)		
Palumbo <i>et al.</i> 2012	RCT	Newly diagnosed	Experiment: MPR + R	152	71 (65–87)	OS, PFS, AEs	6
			Control: MP + P	154	72 (65–91)		
Attal <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	307	55 (22–67)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	307	55 (32–66)		
McCarthy <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	231	59 (29–71)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	229	58 (40–71)		

RCT: Randomized clinical trial; ASCT: Autologous stem cell transplantation; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; AEs: Adverse events.

2 ECAs reportaron los datos de un total de 704 pacientes con MM recidivante o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. En estos ensayos se comparó el régimen que contiene lenalidomida/dexametasona versus placebo/dexametasona.

<sup>23</sup> Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chinese Medical Journal; May 5, 2015; Volume 128; Issue 9



Resultados: comparando lenalidomida/dexametasona vs placebo/dexametasona

- Respuesta global: RR: 2.76 (IC95%: 2.23 – 3.42; P <0,00001), No hubo heterogeneidad (p = 0,36; I<sup>2</sup> = 0%).
- Respuesta completa: RR: 8.61 (IC95%: 1.59 – 46.60; P = 0,01), hubo heterogeneidad (p = 0,11; I<sup>2</sup> = 62%), y por lo tanto se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

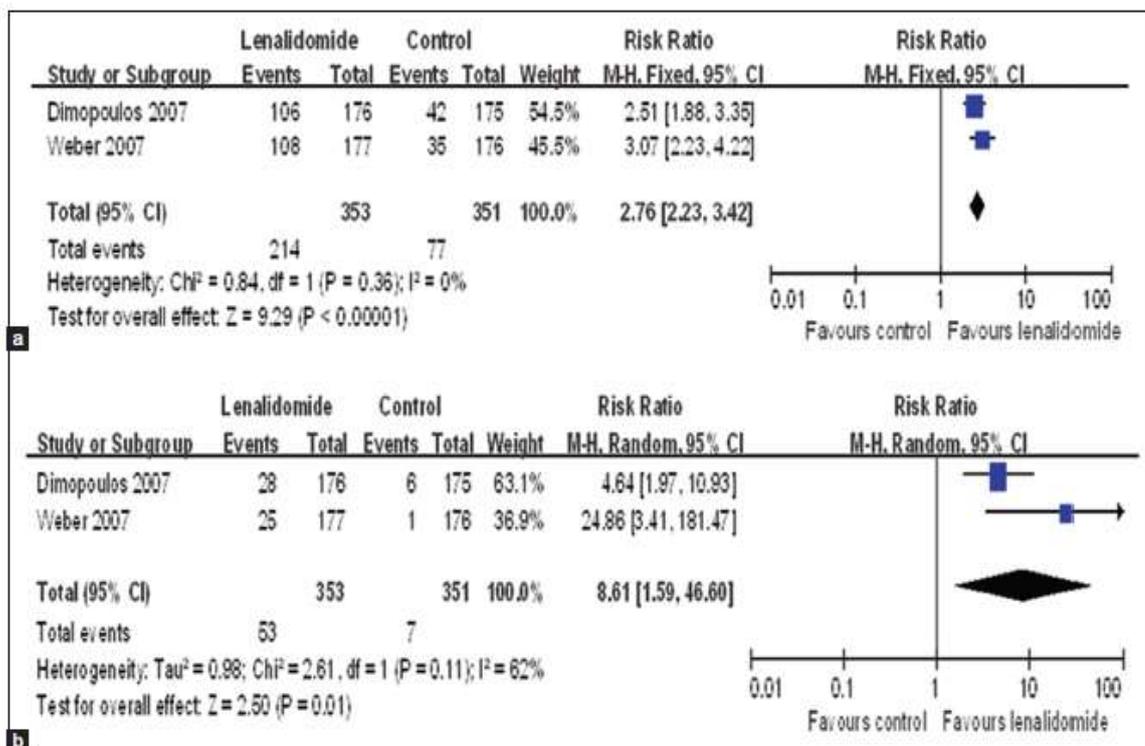


Figure 3: Forest plots of responses rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma. (a) Overall response; (b) Complete response.

- Sobrevida libre de progresión a los 3 años: RR: 1,48 (IC95%: 1.24 - 1.75; p <0,00001).
- Sobrevida global a los 3 años: RR: 1.12 (IC95%: 1,01-1,24; p = 0,03)  
No hubo heterogeneidad significativa en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global, se utilizó el modelo de efectos fijos.

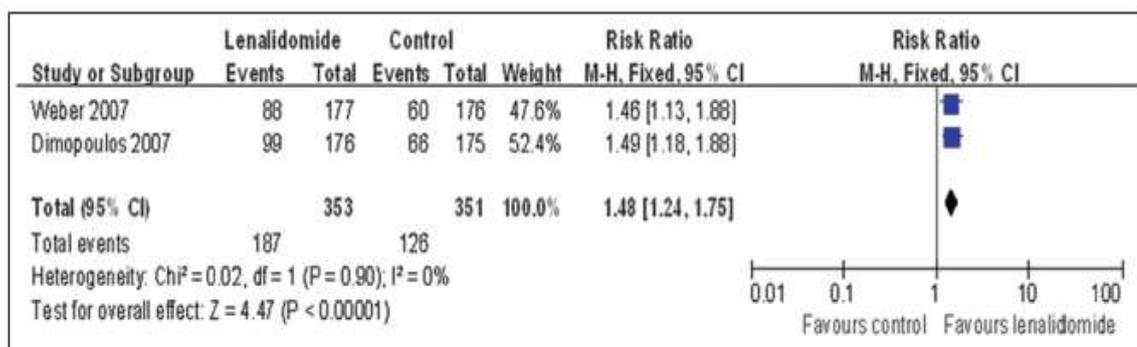


Figure 4: Forest plot of 3-year progression-free survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

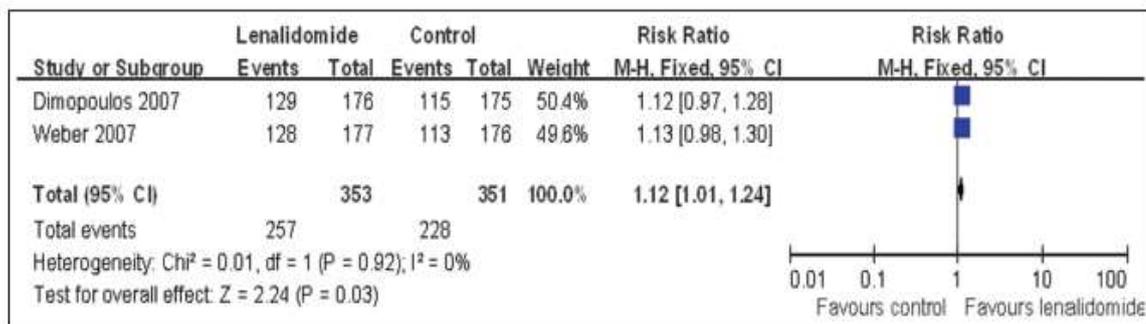


Figure 5: Forest plot of 3-year overall survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

No hay evidencia directa (estudios cabeza-cabeza) que demuestre si bortezomib es superior a lenalidomida o viceversa. Tampoco se han encontrado ECAs que comparen ya sea bortezomib o lenalidomida con DCEP, DT-PACE, CTD, MP y VAD.

Los estudios pivotaes de Bortezomib y lenalidomida utilizaron como comparador a la dexametasona. Como consecuencia, los nuevos tratamientos se compararon con bortezomib o lenalidomida (con o sin dexametasona).

Para el análisis de la información se incluyeron 5 ECAs (fase III) que cumplen con los criterios de la pregunta PICO. Estos estudios compararon:

- Bortezomib (estudio APEX) o lenalidomida (estudios MM-009 y MM-010) o talidomida (estudio OPTIMUM) con el tratamiento estándar, la dexametasona.
- Bortezomib con talidomida (Hjorth y col.) y la
- Adición de bortezomib al régimen de talidomida/dexametasona (Garderet y col.)

### b.1 Bortezomib

**Richardson et al (2005)**<sup>24</sup> El ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico APEX realizado en 93 centros de Estados Unidos, Canadá, Europa e Israel desde Junio 2002 a Octubre del 2003, comparó bortezomib con dosis altas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída quienes habían recibido una a tres terapias previas.

669 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea bortezomib (333 pacientes) o dosis altas de dexametasona (336 pacientes).

- La dosis de bortezomib fue 1.3mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1, 4, 8 y 11 durante 8 ciclos de 3 semanas, seguido del tratamiento en los días 1, 8, 15 y 22 durante tres ciclos de 5 semanas.
- La dosis de dexametasona fue 40mg/día en los días 1-4, 9-12 y 17-20 durante cuatro ciclos de cinco semanas, seguido del tratamiento en los días 1 a 4 durante cinco ciclos de cuatro semanas.

Los grupos de tratamiento fueron similares en el número y el tipo de terapias previas; como se observa en el cuadro adjunto, las terapias previas fueron corticoesteroides, agentes alquilantes, antraciclinas, talidomida, alcaloides de la vinca, trasplante de células madre u otra terapia a dosis altas y terapia experimental.

<sup>24</sup> Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 352: 2487-2498, 2005



Table 1. (Continued.)		
Characteristic	Bortezomib (N=333)	Dexamethasone (N=336)
Hemoglobin		
No. of patients	331	335
Median — g/liter	108	109
10th and 90th percentiles — g/liter	86, 132	86, 129
Platelet count		
No. of patients	330	335
Median — cells/mm <sup>3</sup>	193,000	188,000
10th and 90th percentiles — mm <sup>3</sup>	88,000; 316,000	94,000; 279,000
Creatinine clearance $\leq$ 20 ml/min — no./total no. (%)	8/330 (2)	5/323 (2)
No. of previous therapies		
Median — no.	2.0	2.0
1 — no. (%)	132 (40)	119 (35)
2 or 3 — no. (%)	186 (56)	194 (58)
$\geq$ 4 — no. (%)	14 (4)	23 (7)
Type of previous therapy — no./total no. (%)		
Corticosteroids	325/332 (98)	332/336 (99)
Alkylating agents	302/332 (91)	310/336 (92)
Anthracyclines	256/332 (77)	257/336 (76)
Thalidomide	160/332 (48)	168/336 (50)
Vinca alkaloids	248/332 (75)	242/336 (72)
Stem-cell transplantation or other high-dose therapy	222/332 (67)	229/336 (68)
Experimental or other therapy	11/332 (3)	8/336 (2)

El objetivo principal fue comparar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en los dos grupos de tratamiento.

Los criterios de valoración secundarios incluían la supervivencia global y de un año, la tasa de respuesta (respuesta completa y parcial), la duración de la respuesta, la primera evidencia de una respuesta confirmada,

#### Resultados comparando bortezomib vs dexametasona:

- Tasas de respuesta (incluye respuesta completa y parcial) 38% vs 18% ( $p < 0.001$ , NNT 5)
- Tasas de respuesta completa: (incluye el test de inmunofijación negativa) 6% vs 1% ( $p < 0.001$ , NNT 20)
- Mediana del tiempo hasta la progresión entre los pacientes que recibieron:
  - ✓ una terapia previa fue 7 vs 5.6 meses (HR: 0.56,  $p = 0.002$ ).
  - ✓ con más de una terapia previa fue 4.9 vs 2.9 (HR: 0.55,  $p < 0.001$ )
- En 1 año de seguimiento, la supervivencia global fue 80% vs 66% ( $p = 0.003$ , NNT 7)
- Supervivencia libre de progresión: No reporta



**Table 2. Best Confirmed Response to Treatment.\***

Best Confirmed Response	Bortezomib (N=315)	Dexamethasone (N=312)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>		
Complete or partial response	121 (38)	56 (18)	<0.001
Complete response, immuno- fixation-negative	20 (6)	2 (1)	<0.001
Partial response	101 (32)	54 (17)	<0.001
Nearly complete response, immunofixation-positive‡	21 (7)	3 (1)	<0.001
Minor response	25 (8)	52 (17)	ND
No change	137 (43)	149 (48)	ND
Progressive disease	22 (7)	41 (13)	ND
Could not be evaluated	10 (3)	14 (4)	ND

\* All patients who received at least one dose of a study drug and who had measurable disease at baseline were evaluated for a response. Of the 669 patients enrolled, only 627 could be evaluated, since 6 did not receive a study drug and 36 did not have measurable disease (as defined by a serum M protein level that could be measured quantitatively, a urinary M protein level that could be measured quantitatively, or a measurable soft-tissue plasmacytoma).

† P values were calculated with the Cochran–Mantel–Haenszel chi-square test, with adjustment for stratified randomization. ND denotes not determined.

‡ All criteria for a complete response were met except that immunofixation remained positive.

**Hjorth et al (2012)<sup>25</sup>** El ensayo multicentrico, aleatorizado, abierto de fase III, NMSG 17/07, realizado en 29 centros de Noruega, Suecia y Dinamarca desde Octubre del 2007 a Setiembre del 2010, comparó talidomida/dexametasona con bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma multiple refractario a melfalan

131 pacientes fueron aleatorizados para recibir Tali-Dex o Bort-Dex:

- En el grupo Tali-Dex, se administró talidomida 50mg una vez al día inicialmente, aumentando en 50 mg cada 3 semanas hasta un máximo de 200 mg al día, a menos que una respuesta suficiente se logre con una dosis más baja. La dosis de dexametasona fue de 40 mg en los días 1-4, repetida cada tercera semana.
- En el grupo Bort-Dex, se administró bortezomib con 1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 3 semanas. La dosis de dexametasona fue de 20 mg en los días 1-2, 4-5, 8-9 y 11-12

En ambos grupos, el tratamiento se continuó hasta alcanzar la mejor respuesta seguida de 1-2 ciclos de tratamiento adicionales de 3 semanas, seguido de una pausa en el tratamiento. En caso de progresión durante la pausa del tratamiento, el tratamiento inicial se reinstuyó y continuó hasta el fracaso definitivo. En caso de neurotoxicidad u otros efectos secundarios dependientes de la dosis, se redujeron las dosis de talidomida y bortezomib. Los pacientes que fracasaron al tratamiento con Tali-Dex cambiaron a Bort-Dex y viceversa.

El 30% de los pacientes del grupo Thal-Dex y el 25% del grupo Bort-Dex fueron verdaderamente refractarios al melfalán. Los pacientes restantes habían recidivado fuera de la terapia después de una respuesta anterior o la fase de meseta.

<sup>25</sup> Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, et al: Thalidomide and dexamethasone vs. Bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: A randomized study. Eur J Haematol 88:485-496, 2012



El objetivo principal del estudio fue comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) entre los grupos.

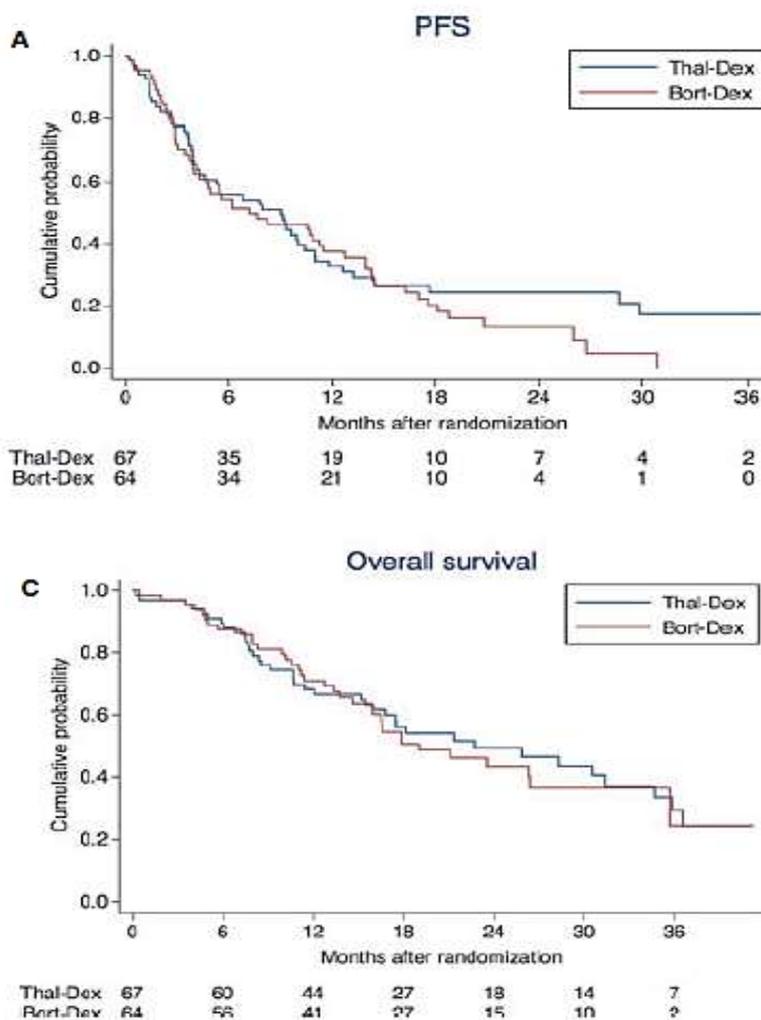
Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta y duración, toxicidad, calidad de vida, tiempo hasta el próximo tratamiento y sobrevida global.

Resultados comparando talidomida/dexametasona vs bortezomib/dexametasona:

- Respuesta parcial: 55% vs 63% (No alcanzó significancia estadística)
- Respuesta parcial muy buena: 13% vs 36% (p<0.01)

Después del cruce de los tratamientos se observa:

- Respuesta parcial: 46% vs 30% (No alcanzó significancia estadística)
- Respuesta parcial muy buena: 21% vs 12% (p<0.01)
- Respuesta completa: No reporta
- Tiempo hasta la respuesta: 3 meses vs 1.6 meses (p<0.005)
- Sobrevida libre de progresión: 9 meses vs 7.2 meses (No significativo)
- Sobrevida global: 22.8 meses vs 19 meses. (No reporta el valor de p)



**Figure 2** (A) Progression-free survival. (B) Time-to-other treatment after completed crossover therapy. (C) Overall survival from the time of randomization.

**Garderet et al (2012)<sup>26</sup>** El ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase III MMVAR/IFM 2005-04, fue llevado a cabo en 60 centros entre Europa e Israel desde Enero del 2006 a Julio del 2010, su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación (bortezomib/talidomida/dexametasona - VTD) en comparación con la combinación dual estándar (talidomida/dexametasona - TD) en pacientes con mieloma múltiple que progresan o recaen después del trasplante de células madre autólogas. 269 pacientes (mediana de edad 61 años) fueron asignados aleatoriamente para recibir un régimen con bortezomib (VTD) (135 pacientes) o un régimen sin bortezomib (TD) (134 pacientes) durante 1 año.

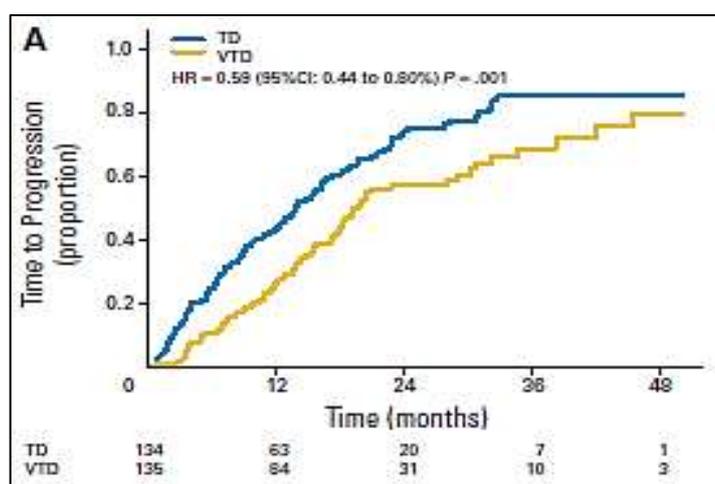
- Bortezomib fue administrado los días 1, 4, 8 y 11 con un período de descanso de 10 días (día 12 al día 21) durante ocho ciclos (6 meses) y luego en los días 1, 8, 15 y 22 con un período de descanso de 20 días (Día 23 al día 42) durante cuatro ciclos (6 meses).
- Todos los pacientes recibieron talidomida (200 mg al día por vía oral) y dexametasona (40 mg/día por vía oral cada 4 días una vez cada 3 semanas).

El resultado primario fue el tiempo hasta la progresión (TTP, definido como el intervalo del tiempo desde la asignación al azar hasta la progresión de la enfermedad) y se evaluó por la intención a tratar (ITT).

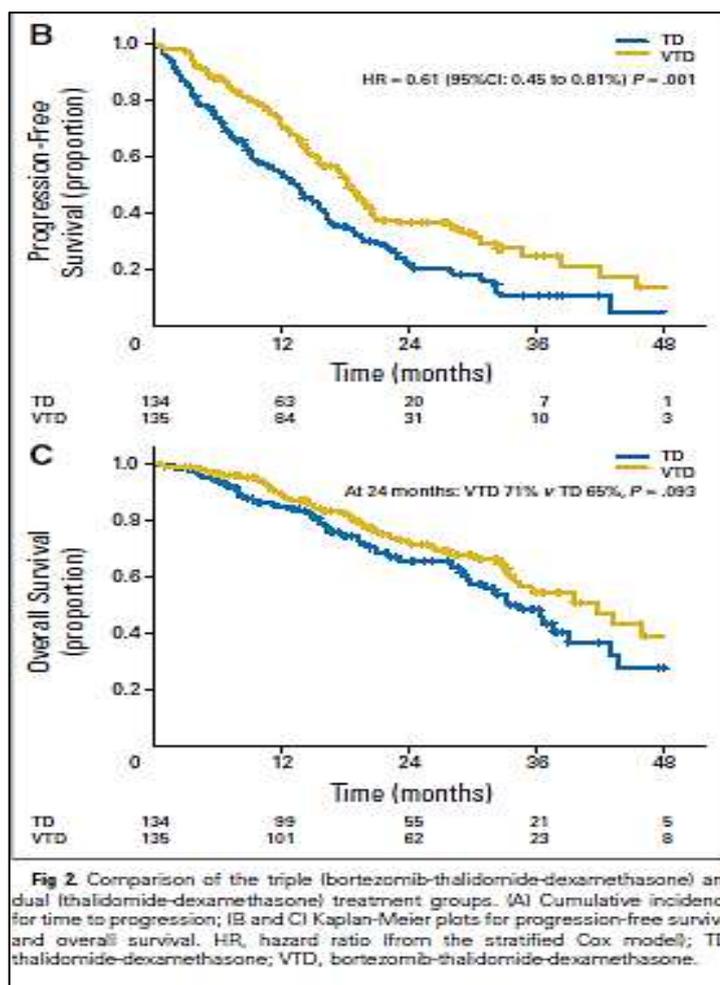
Los resultados secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo desde la asignación aleatoria a la progresión o la muerte por cualquier causa, OS, definida como el intervalo entre la asignación aleatoria a la muerte por cualquier causa, y seguridad.

#### Resultados comparando VTD vs TD

- Supervivencia libre de progresión a favor de Bortezomib 19.3 meses vs 13.6 meses ( $p < 0.001$ ), OR: 0,61 (IC 95%: 0,45-0,82)
- Supervivencia global a los 2 años: 71% vs 65% ( $p = 0.093$ ) No significativo
- Mediana del tiempo hasta la progresión: 19.5 meses vs 13.8 meses (HR 0.59; IC95% 0.44 – 0.80;  $p = 0.0001$ )
- Tasa de respuesta completa y respuesta cercana-completa: 45% vs 25% ( $p = .001$ )



<sup>26</sup> Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib–thalidomide dexamethasone over the dual combination of thalidomide–dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The mmvar/ifm 2005-04 randomized phase iii trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2475–82.



### **b.2 Lenalidomida**

**Weber et al (2007)<sup>27</sup>** El ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo, de fase III MM-0009, fue llevado a cabo en 48 centros entre Estados Unidos y Canadá desde febrero del 2003 a abril del 2004, su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente.

Se incluyeron a los pacientes con edad  $\geq 18$  años con MM en estadio II o III, que tuvieran progresión a la enfermedad después de al menos un tratamiento previo y enfermedad medible no resistente a dexametasona.

Se consideró que un paciente era resistente a dexametasona si tenían progresión a la enfermedad durante una terapia que contuviera altas dosis de dexametasona (dosis mensual total  $> 200$  mg). Esto se consideró un criterio de exclusión de los pacientes.

La enfermedad medible se definió como: Niveles de proteína M de al menos 0,5 g/dl o proteína urinaria de Bence-Jones de al menos 0,2 g/día.

El número y tipo de terapias previas fueron similares en los grupos. Las terapias previas fueron talidomida, bortezomib o trasplante de células madre. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la siguiente tabla:

<sup>27</sup> Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 357: 2133-2142, 2007



<b>Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>Lenalidomide (N=177)</b>	<b>Placebo (N=176)</b>
<b>Age — yr</b>		
Median	64	62
Range	36–86	37–85
<b>Male sex — %</b>		
	59.9	59.1
<b>Time since diagnosis — yr</b>		
Median	3.1	3.1
Range	0.5–14.7	0–19.7
<b>Durie–Salmon stage — no. (%)</b>		
<b>I</b>	6 (3.4)	5 (2.8)
<b>II</b>	56 (31.6)	55 (31.2)
<b>III</b>	114 (64.4)	116 (65.9)
Missing data	1 (0.6)	0
<b>Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)†</b>		
<b>0</b>	74 (41.8)	83 (47.2)
<b>1</b>	83 (46.9)	80 (45.5)
<b>2</b>	14 (7.9)	6 (3.4)
Missing data	6 (3.4)	7 (4.0)
<b>Previous therapy — no. (%)</b>		
<b>No. of therapies</b>		
<b>1</b>	68 (38.4)	67 (38.1)
<b>≥2</b>	109 (61.6)	109 (61.9)
<b>Type of therapy</b>		
Thalidomide	74 (41.8)	80 (45.5)
Bortezomib	19 (10.7)	20 (11.4)
Stem-cell transplantation	109 (61.6)	108 (61.4)
<b>β<sub>2</sub>-microglobulin level — no. (%)</b>		
<2.5 mg per liter	52 (29.4)	51 (29.0)
≥2.5 mg per liter	125 (70.6)	125 (71.0)

\* There were no significant differences between the two groups according to a pooled t-test for continuous variables (age and time since first pathological diagnosis) and Fisher's exact test for categorical variables (all other variables in the table) ( $P>0.05$ ). Percentages may not total 100 because of rounding.  
† Lower numbers indicate better performance.

Se randomizaron 353 pacientes (177 en el grupo lenalidomida/dexametasona, len/dex y 176 en el grupo placebo/dexametasona, placebo/dex).

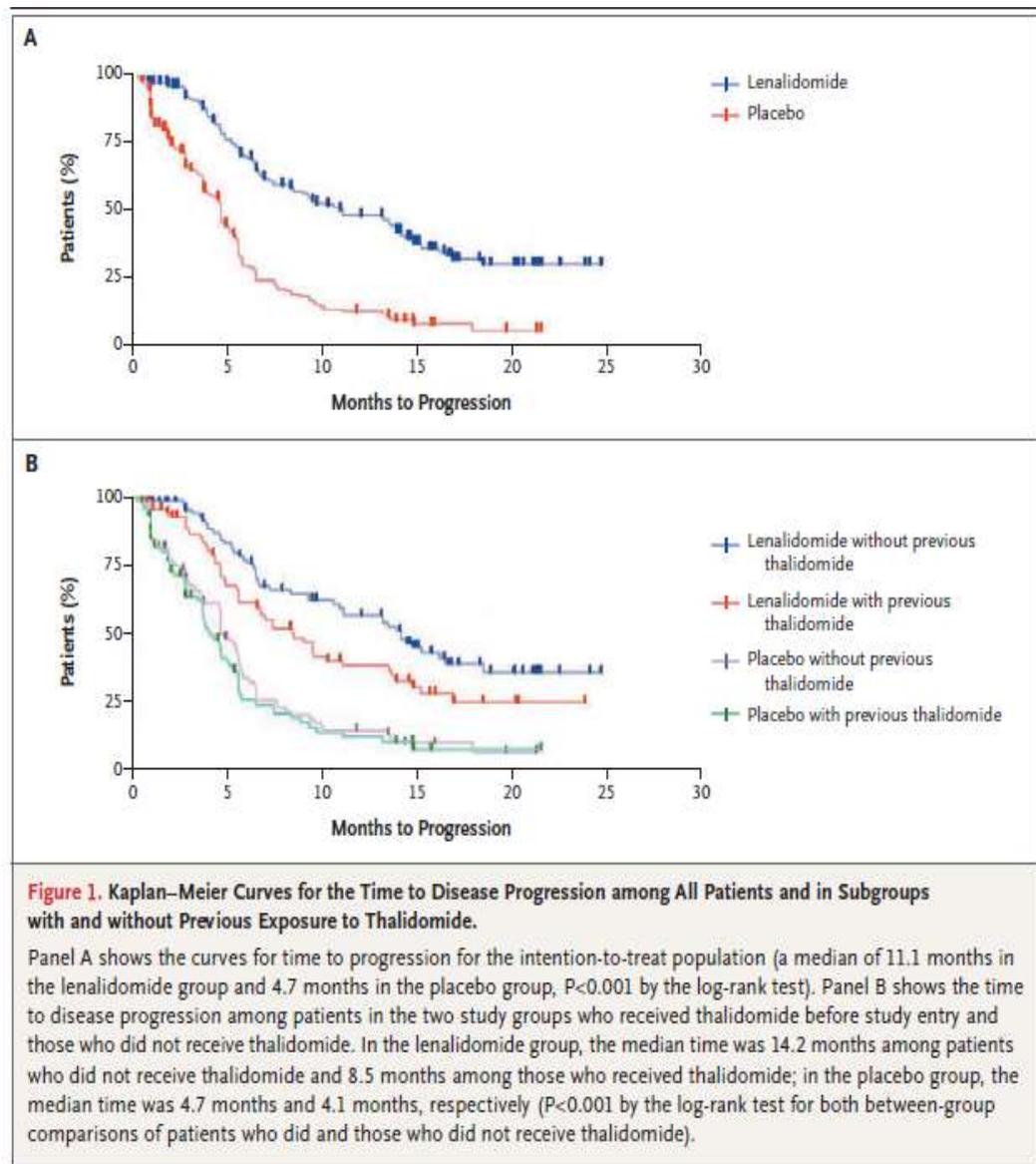
- Los pacientes tratados con len/dex recibieron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1-21, y una cápsula de placebo/día, en los días 22-28 de cada ciclo de 28 días.
- Los pacientes tratados con placebo/dex tomaron una capsula de placebo tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1-4, 9-12, y 17-20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg/día vía oral, en los días 1-4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. El tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad permitiendo ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

El resultado primario fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y los resultados secundarios fueron la sobrevida global (OS) y la tasa de respuesta.

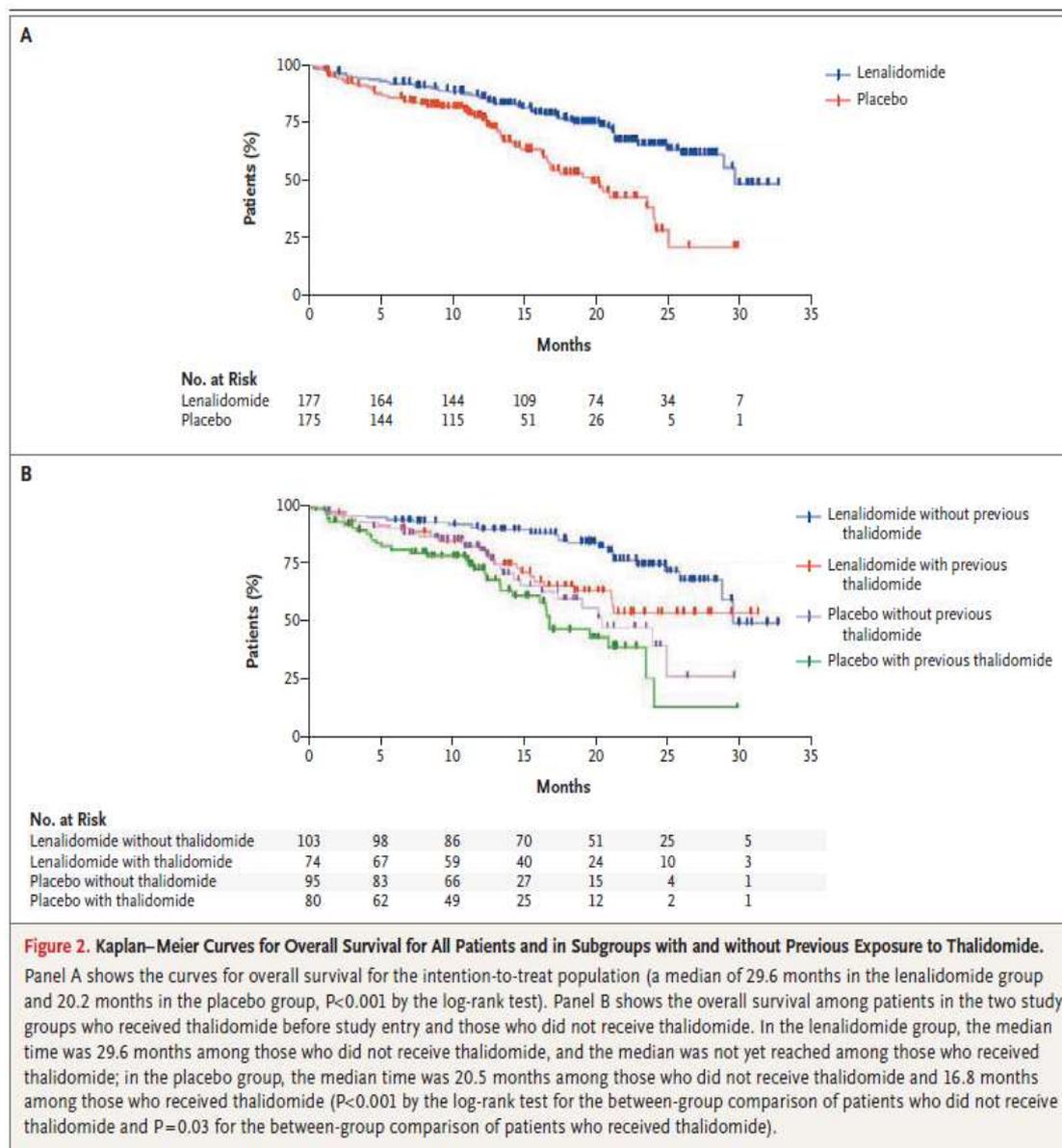
### Resultados comparando Lenalidomida/dexametasona vs Placebo/dexametasona

- Mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP): 11.1 meses vs 4.7 meses (HR 0.35; IC95% 0.27 – 0.47;  $p= 0.001$ )
- Mediana del TTP expuestos previamente a talidomida: 8.5 meses vs 4.1 meses;  $p<0.001$
- Mediana del TTP no expuestos a talidomida: 14.2 meses vs 4.7 meses;  $p< 0.001$
- Mediana del TTP expuestos previamente a bortezomib: 10.3 meses vs 3.3 meses;  $p<0.001$

En el grupo que recibió lenalidomida la mediana de TTP no varió significativamente entre los pacientes que habían recibido previamente talidomida con respecto a los que no ( $p<0,08$ ). En pacientes que recibieron previamente bortezomib no se especifican estos datos.



- Sobrevida global: Fue 29.6 meses vs 20.2 meses (HR 0.44 (IC95% 0.30 a 0.65;  $p<0.001$ ))



- Tasas de respuesta fue:

**Table 2. Response among Patients in the Intention-to-Treat Population and in Selected Subgroups.**

Variable	Lenalidomide (N= 177)	Placebo (N= 176)	P Value <sup>a</sup>
<b>Response in the intention-to-treat population — no. (%)</b>			
Overall response	108 (61.0)	35 (19.9)	<0.001
Complete response	25 (14.1)	1 (0.6)	<0.001
Near-complete response	18 (10.2)	2 (1.1)	
Partial response	65 (36.7)	32 (18.2)	
Stable disease	54 (30.5)	102 (58.0)	
Progressive disease	5 (2.8)	25 (14.2)	
Response could not be evaluated	10 (5.6)	14 (8.0)	

**Table 2. Response among Patients in the Intention-to-Treat Population and in Selected Subgroups.**

Overall response in selected subgroups — no./total no. (%)†			
Previous use of thalidomide			
Yes	42/74 (56.8)	10/80 (12.5)	<0.001
No	66/103 (64.1)	25/96 (26.0)	<0.001
Previous use of bortezomib			
Yes	13/19 (68.4)	2/20 (10.0)	<0.001
No	95/158 (60.1)	33/156 (21.2)	<0.001
$\beta_2$ -microglobulin level			
<2.5 mg per liter	39/52 (75.0)	14/51 (27.5)	<0.001
$\geq$ 2.5 mg per liter	69/125 (55.2)	21/125 (16.8)	<0.001
Previous no. of therapies			
1	44/68 (64.7)	15/67 (22.4)	<0.001
$\geq$ 2	64/109 (58.7)	20/109 (18.3)	<0.001
Previous stem-cell transplantation			
Yes	72/109 (66.1)	21/108 (19.4)	<0.001
No	36/68 (52.9)	14/68 (20.6)	<0.001

El tratamiento previo con talidomida no afectó la tasa de respuesta a lenalidomida, es más, 56,8% de pacientes obtuvieron algún tipo de respuesta vs 64,1% que no habían recibido talidomida ( $p < 0,33$ ). De nuevo no aparece especificado para bortezomib

**Dimopoulos et al (2007)<sup>28</sup>** El ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo, de fase III MM-0010, fue llevado a cabo en 50 centros entre Europa, Australia e Israel desde setiembre del 2003 a setiembre del 2014, su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente.

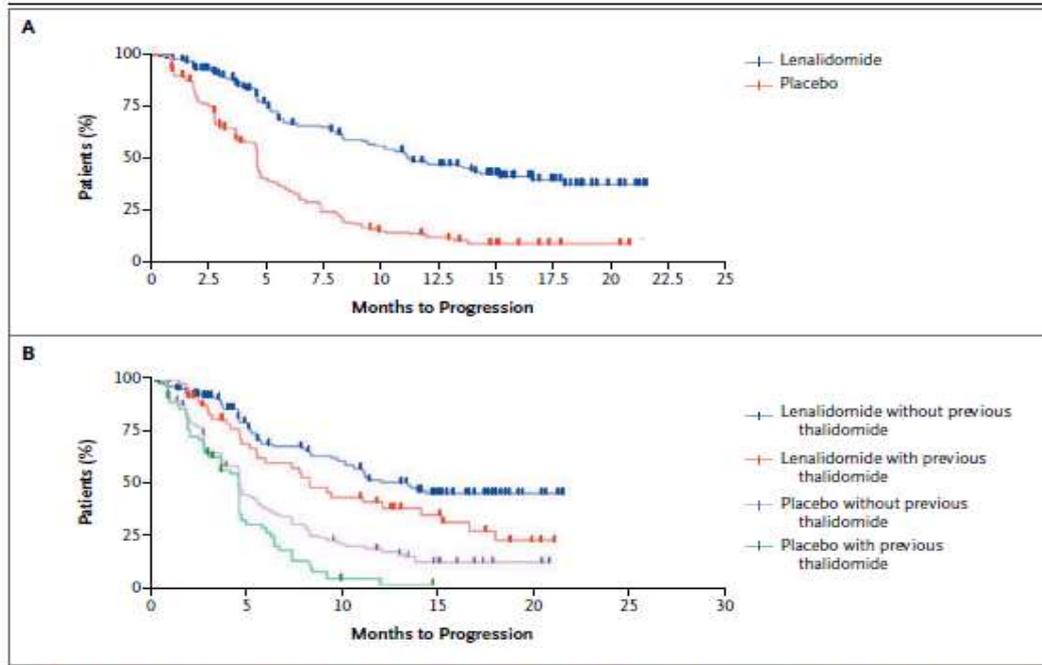
La pauta posológica, los criterios de inclusión, los resultados primarios y secundarios fueron similares al estudio MM-009

Se randomizaron 351 pacientes (176 grupo lenalidomida/dexametasona, len/dex y 175 grupo placebo/dexametasona, placebo/dex).

Comparando Lenalidomida/dexametasona vs Placebo/dexametasona

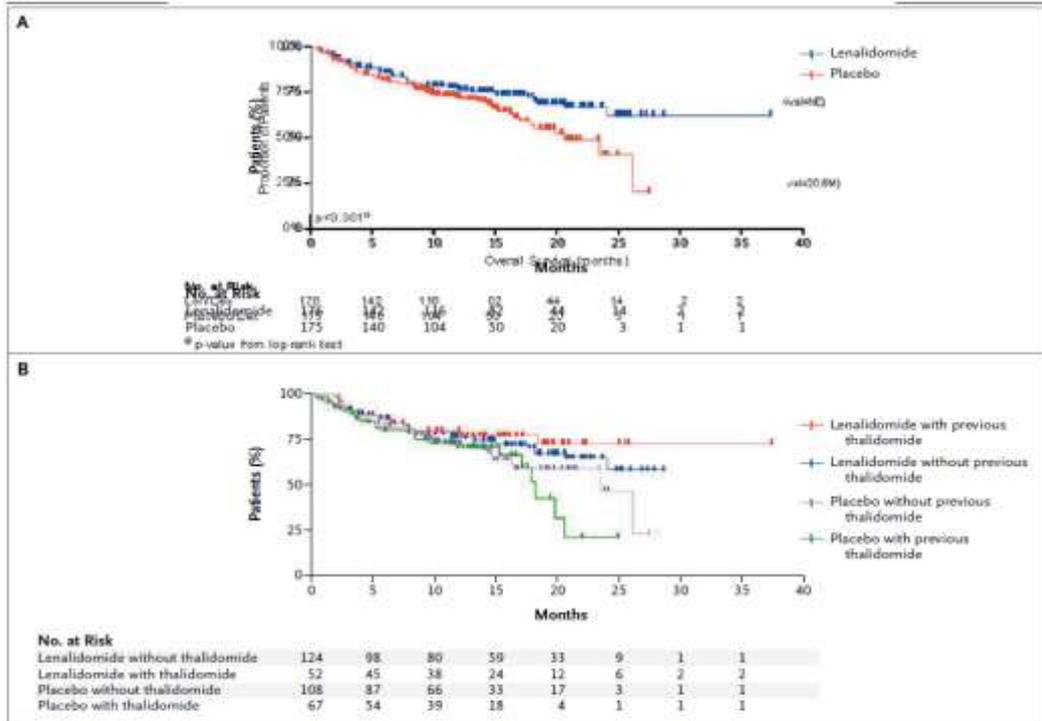
- Mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP): 11.3 meses vs 4.7 meses (HR 2.85; IC95% 2.16 – 3.76;  $p = 0.001$ )
- Mediana del TTP expuestos previamente a talidomida: 8.4 vs 4.6 meses;  $p < 0.001$
- Mediana del TTP expuestos previamente a bortezomib: 13.5 vs 4.7 meses;  $p < 0.001$
- Sobrevida global. No fue alcanzado para el grupo de lenalidomida y fue 20.6 para el grupo placebo (HR 0.66; IC95%, 0.45 a 0.96;  $P = 0.03$ )

<sup>28</sup> Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 357: 2123-2132, 2007



**Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Time to Disease Progression among All Patients and in Subgroups with and without Previous Exposure to Thalidomide.**

Panel A shows estimates of the median time to disease progression for the intention-to-treat population (11.3 months in the lenalidomide group and 4.7 months in the placebo group) ( $P < 0.001$  by the log-rank test). Panel B shows the median time to disease progression among patients in the two study groups who received thalidomide before study entry and those who did not receive thalidomide (in the lenalidomide group, 13.5 months among patients who did not receive thalidomide and 8.4 months among those who did receive thalidomide; in the placebo group, 4.7 months and 4.6 months, respectively;  $P < 0.001$  by the log-rank test for both between-group comparisons of patients who did and those who did not receive thalidomide).



**Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival among All Patients and in Subgroups with and without Previous Exposure to Thalidomide.**

Panel A shows the estimates of median overall survival for the intention-to-treat population (not yet reached in the lenalidomide group and 20.6 months in the placebo group,  $P < 0.001$  by the log-rank test). Panel B shows the median overall survival among patients in the two study groups who received thalidomide before study entry and those who did not receive thalidomide (in the lenalidomide group, the median was not yet reached in either subgroup; in the placebo group, 23.5 months among those who did not receive thalidomide and 18.2 months among those who did receive thalidomide;  $P = 0.04$  by the log-rank test for the between-group comparison of patients who received thalidomide and  $P = 0.21$  for the between-group comparison of patients who did not receive thalidomide).



- Tasa de respuesta: la respuesta global a lenalidomida fue mayor en aquellos pacientes que no habían recibido previamente talidomida.

**Table 2. Response among Patients in the Intention-to-Treat Population and in Selected Subgroups.\***

Variable	Lenalidomide (N = 176)	Placebo (N = 175)	P Value
<b>Response in the intention-to-treat population — no. (%)</b>			
Overall response	106 (60.2)	42 (24.0)	<0.001
Complete response	28 (15.9)	6 (3.4)	<0.001
Near-complete response	15 (8.5)	3 (1.7)	
Partial response	63 (35.8)	33 (18.9)	
Stable disease	53 (30.1)	97 (55.4)	
Progressive disease	3 (1.7)	25 (14.3)	
Response could not be evaluated	14 (8.0)	11 (6.3)	
<b>Overall response in subgroups — no./total no. (%)†</b>			
Previous exposure to thalidomide			
Yes	26/53 (49.1)	11/67 (16.4)	0.002
No	80/123 (65.0)	31/108 (28.7)	<0.001
$\beta_2$ -microglobulin — mg per liter			
<2.5	36/51 (70.6)	18/48 (37.5)	<0.001
$\geq$ 2.5	70/125 (56.0)	24/127 (18.9)	<0.001
Previous no. of therapies			
1	37/56 (66.1)	17/57 (29.8)	<0.001
$\geq$ 2	69/120 (57.5)	25/118 (21.2)	<0.001
Previous stem-cell transplantation			
Yes	60/97 (61.9)	27/95 (28.4)	<0.001
No	46/79 (58.2)	15/80 (18.8)	<0.001

\* P values were calculated with the use of a continuity-corrected Pearson chi-square test. There was no subgroup-by-treatment interaction for response rates with the use of the Breslow–Day test for homogeneity.

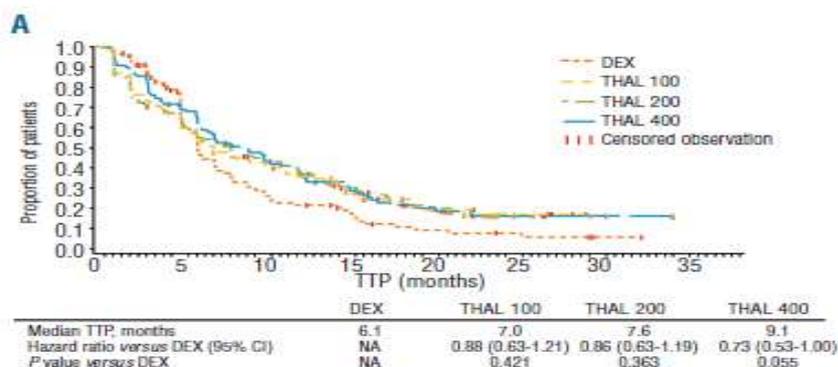
† Percentages are for the rate of overall response among patients in selected subgroups of the intention-to-treat population.

### b.3 Talidomida

**Kropff et al (2007)<sup>29</sup>** El ensayo aleatorizado, abierto, de grupo-paralelo, activo-controlado fase III OPTIMUM, fue llevado a cabo en 67 centros entre Europa, India, Filipinas y Sudafrica desde marzo del 2006 a enero del 2009, el objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de talidomida, en tres diferentes dosis con dexametasona en pacientes con mieloma multiple en recaída o refractario que habían recibido 1-3 terapias previas

499 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir diferentes dosis de lenadidomida (100mg/día vs 200mg/día vs 400mg/día) versus dexametadona estándar por doce ciclos de 28 días

No hubo diferencia significativa en la mediana del tiempo hasta la progresión, tasa de respuesta o sobrevida global entre los grupos



<sup>29</sup> Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, Goranov S, Hulin C, Bladé J, Caravita T, Avet-Loiseau H, Moehler TM, Pattou C, Lucy L, Kuenburg E, Glasmacher A, Zerbib R, and Facon T. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. Haematologica 2012;97(5):784-791. doi:10.3324/haematol.2011.044271

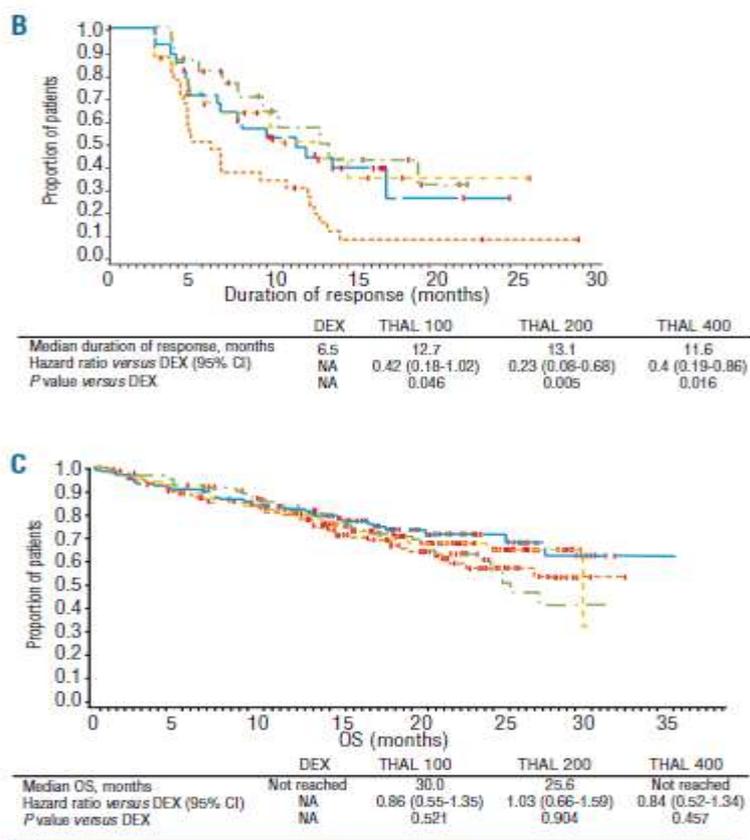


Figure 2. According to treatment group in the intent-to-treat population: (A) time-to-progression (TTP); (B) duration of response; and (C) overall survival (OS). DEX: dexamethasone; NA: not applicable; THAL: thalidomide.

Table 3. Best response according to the independent review committee.

Best response, %	DEX (n=126)	THAL 100 (n=121)	THAL 200 (n=122)	THAL 400 (n=130)
Overall response rate*	25	21	18	21
Complete response	2	3	2	2
Partial response	23	18	16	19
Minimal response	17	16	16	17

\*Defined as complete response + partial response. DEX: dexamethasone; THAL: thalidomide.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. REVISIONES SISTEMATICAS

Los eventos adversos de talidomida presentados en el metaanálisis de Scott et al (2016)<sup>30</sup>, así como los eventos adversos de lenalidomida presentados en el metanaálisis de Qiao et al (2016)<sup>31</sup> fueron reportados de manera global y no específicamente para el subgrupo de pacientes con mieloma multiple refractario/recidivante.

<sup>30</sup> Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. Cancer 2013; 119(23): 4119-4128

<sup>31</sup> Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta- analysis of Randomized Controlled Trials. Chinese Medical Journal ; May 5, 2015 ; Volume 128 Issue 9

**b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS****b1 Bortezomib**

**Richardson et al (2005)**<sup>32</sup> El ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico APEX reportó eventos adversos de grado 3 o 4 en el 75% en el grupo bortezomib vs 60% en el grupo dexametasona (NNH 6)

**Table 3. Adverse Events during Treatment Reported by 15 Percent or More of Patients Receiving Bortezomib or Dexamethasone, Including Grade 3 and Grade 4 Events.**

Event	Bortezomib (N=331)			Dexamethasone (N=332)		
	All Adverse Events	Grade 3 Events	Grade 4 Events* <i>number (percent)</i>	All Adverse Events	Grade 3 Events	Grade 4 Events†
≥1 Event	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)‡	146 (44)‡	52 (16)
Diarrhea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)‡	6 (2)‡	0
Nausea	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)‡	0‡	0
Fatigue	140 (42)	17 (5)	1 (<1)	106 (32)‡	12 (4)	0
Constipation	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)‡	4 (1)	0
Peripheral neuropathy	120 (36)	24 (7)	2 (1)	29 (9)‡	1 (<1)‡	1 (<1)
Vomiting	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)‡	4 (1)	0
Pyrexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)‡	4 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)‡	18 (5)‡	4 (1)§
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (1)	74 (22)	32 (10)	3 (1)
Headache	85 (26)	3 (1)	0	43 (13)‡	2 (1)	0
Anorexia	75 (23)	9 (3)	0	14 (4)‡	1 (<1)§	0
Cough	70 (21)	2 (1)	0	35 (11)‡	1 (<1)	0
Paresthesia	68 (21)	5 (2)	0	27 (8)‡	0§	0
Dyspnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)‡	4 (1)‡	0‡
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)‡	0	0
Insomnia	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)‡	5 (2)	0
Abdominal pain	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)‡	1 (<1)	0
Bone pain	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
Pain in limb	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)‡	2 (1)	0
Muscle cramps	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (1)	0

\* More than one patient in the bortezomib group had additional grade 4 adverse events, including hypercalcemia, hyponatremia, sepsis, disease progression, renal failure, and gastrointestinal hemorrhage.

† More than one patient in the dexamethasone group had additional grade 4 adverse events, including hyperglycemia, sepsis, septic shock, dyspnea, respiratory failure, renal failure, cerebrovascular accident, pulmonary embolism, psychotic disorder, and death.

‡ P<0.01. Proportions were compared with the use of Fisher's exact test.

§ P<0.05. Proportions were compared with the use of Fisher's exact test.

<sup>32</sup> Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 352: 2487-2498, 2005



**Garderet et al (2012)<sup>33</sup>** En este estudio NMFVAR/IFM 2005-04 se destaca que en general los efectos adversos relacionados a medicamentos fueron mayores en el grupo que recibió Bortezomib (93% versus 84%,  $p = 0.024$ )

**Table 3. Overview of Treatment Emergent AEs**

Characteristic	VTD (n = 133)		TD (n = 129)		P
	No	%	No	%	
Any AE	131	98	125	97	.387
Drug-related AE	124	93	108	84	.024
Serious AE	55	41	46	36	.343
Drug-related serious AE	38	29	24	19	.057
Grade 3 or 4 AE	94	71	74	57	.024
Drug-related grade 3 or 4 AE	79	59	47	36	<.001

Abbreviations: AE, adverse event; TD, thalidomide-dexamethasone; VTD, bortezomib-thalidomide-dexamethasone.  
Drug-related AE: relationship to study drug(s) either possible, probable, or definite.

**Table 4. Grade 3 to 4 Adverse Events in Patients Receiving VTD or TD**

Adverse Event	VTD (n = 133)		TD (n = 129)		P
	Total	Grade 3 to 4 (%)	Total	Grade 3 to 4 (%)	
Peripheral neuropathy					
Grade 3	38	29	16	12	.001
Grade 4	3	2	2	2	.676
Infection	18	14	9	7	.08
Thrombocytopenia	22	17	9	7	.016
Neutropenia	15	11	21	16	.239
Anemia	10	8	6	5	.332
Thromboembolism	8	6	7	5	.837
Herpes zoster	1	1	0	0	.323
Gastrointestinal	1	1	1	1	.982
Cardiac	2	2	1	1	.579
Constipation	9	7	7	5	.650
Fatigue	10	8	4	3	.111

Abbreviations: TD, thalidomide-dexamethasone; VTD, bortezomib-thalidomide-dexamethasone.

## b2 Lenalidomida

La Agencia Europea de Medicamentos<sup>34</sup> consideró los datos de los estudios sobre la lenalidomida en el mieloma múltiple recurrente o refractario y la vigilancia postcomercialización. Hubo un mayor riesgo de malignidades primarias secundarias en pacientes tratados con lenalidomida en comparación con placebo (3,98 frente a 1,38 por 100 pacientes-años). El principal factor que contribuyó al riesgo de la lenalidomida fue el cáncer de piel no invasivo. "Las tasas de incidencia de neoplasias malignas primarias secundarias invasivas (excluyendo los cánceres de piel no melanoma) fueron consistentes con las tasas de antecedentes de la población general de pacientes.

El CHMP sopesó los beneficios de lenalidomida frente a los riesgos en la población de pacientes aprobados (pacientes que ya han sido tratados en el pasado). Concluyó que sus beneficios, como la mejora de la sobrevida, continúan superando su riesgo, pero recomendó que la información de prescripción para lenalidomida se actualizara con una advertencia y asesoramiento a los médicos sobre el riesgo de nuevos cánceres. La información de la prescripción también se actualizará con los datos en el mieloma múltiple recién diagnosticado mostrando un aumento de cuatro veces en el número de nuevos cánceres en pacientes tratados con lenalidomida.

<sup>33</sup> Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, *et al.* Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30: 2475-82.

<sup>34</sup> European Medicines Agency. CHMP



**Weber et al (2007)**<sup>35</sup> El ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico MM-009 reportó los siguientes eventos adversos de grado 3 o 4 para el grupo de lenalidomida y placebo.

**Table 3. Grade 3 or 4 Adverse Events (Safety Population).\***

Event	Lenalidomide (N=177)		Placebo (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>			
<b>Hematologic disorder</b>				
Neutropenia	62 (35.0)	11 (6.2)	6 (3.4)	2 (1.1)
Anemia	19 (10.7)	4 (2.3)	6 (3.4)	3 (1.7)
Thrombocytopenia	24 (13.6)	2 (1.1)	12 (6.9)	0
Febrile neutropenia	5 (2.8)	1 (0.6)	0	0
<b>Gastrointestinal disorder</b>				
Diarrhea	6 (3.4)	0	0	0
Constipation	5 (2.8)	0	0	0
Nausea	5 (2.8)	0	2 (1.1)	0
Dyspepsia	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
<b>General and administration-site disorder</b>				
Fatigue	11 (6.2)	0	11 (6.3)	0
Peripheral edema	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0
Pyrexia	4 (2.3)	0	6 (3.4)	0
Asthenia	6 (3.4)	0	6 (3.4)	0
<b>Infection or infestation</b>				
Any infection†	33 (18.6)	5 (2.8)	16 (9.1)	5 (2.9)
Upper respiratory infection	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
Pneumonia	19 (10.7)	3 (1.7)	10 (5.7)	3 (1.7)
<b>Metabolism or nutrition disorder</b>				
Hyperglycemia	15 (8.5)	4 (2.3)	10 (5.7)	5 (2.9)
Hypokalemia	10 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Anorexia	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0

**Dimopoulos et al (2007)**<sup>36</sup> El ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico MM-0010 reportó los siguientes eventos adversos de grado 3 o 4 para el grupo de lenalidomida y placebo.

<sup>35</sup> Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357: 2133-2142, 2007

<sup>36</sup> Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357: 2123-2132, 2007



**Table 3. Grade 3 and 4 Adverse Events.\***

Event	Lenalidomide (N=176)		Placebo (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	number (percent)			
<b>Hematologic disorder</b>				
Neutropenia	44 (25.0)	8 (4.5)	4 (2.3)	0
Anemia	14 (8.0)	1 (0.6)	12 (6.9)	0
Thrombocytopenia	17 (9.7)	3 (1.7)	7 (4.0)	3 (1.7)
Febrile neutropenia	5 (2.8)	1 (0.6)	0	0
<b>Gastrointestinal disorder</b>				
Constipation	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0
Diarrhea	5 (2.8)	0	4 (2.3)	0
Nausea	2 (1.1)	0	0	0
<b>General disorder</b>				
Asthenia	11 (6.2)	0	10 (5.7)	0
Fatigue	11 (6.2)	1 (0.6)	6 (3.4)	0
Pyrexia	1 (0.6)	0	6 (3.4)	0
Peripheral edema	2 (1.1)	0	3 (1.7)	0
<b>Infection</b>				
Upper respiratory infection	3 (1.7)	0	0	0
All other infection†	15 (8.5)	2 (1.1)	9 (5.1)	2 (1.1)
Weight loss	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0
<b>Musculoskeletal or connective-tissue disorder</b>				
Muscle cramp	1 (0.6)	0	0	0
Back pain	4 (2.3)	0	3 (1.7)	0
Bone pain	5 (2.8)	0	3 (1.7)	0
Muscle weakness	13 (7.4)	0	8 (4.6)	0
Arthralgia	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0
<b>Neurologic disorder</b>				
Headache	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Tremor	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
Dizziness	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Paresthesia	1 (0.6)	0	0	0
Insomnia	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
<b>Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder</b>				
Cough	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Nasopharyngitis	1 (0.6)	0	0	0
Dyspnea	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
<b>Vascular disorder</b>				
Deep-vein thrombosis	6 (3.4)	1 (0.6)	5 (2.9)	1 (0.6)
Pulmonary embolism	2 (1.1)	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
Venous thromboembolism‡	13 (7.4)	7 (4.0)	6 (3.5)	2 (1.1)

### b3 Talidomida

**Kropff et al (2007)<sup>37</sup>** El ensayo de fase III OPTIMUM, reportó los eventos adversos grado 3 o 4 como se observa en las siguientes tablas.

**Table 4. Clinically relevant grade 3 or 4 adverse events.**

Adverse event, %	DEX (n=124)	THAL 100 (n=122)	THAL 200 (n=123)	THAL 400 (n=128)
Neutropenia	0	7	7	6
Anemia	4	6	6	6
Thrombocytopenia	0	1	2	1
Constipation	0	0	1	5
Fatigue	2	2	2	11
Bradycardia	0	0	0	1
Rash	0	0	0	2
Neuropathy	0	0	2	1
Venous thromboembolism	2	1	1	1

DEX: dexamethasone; THAL: thalidomide.

**Table 5. Assessment of peripheral neuropathy in patients treated with thalidomide.**

%	THAL 100 (n=122)	THAL 200 (n=123)	THAL 400 (n=128)	THAL Total (N=373)
Sensory neuropathy grade ≥2	12	20	22	18
Discontinued THAL due to neuropathy	1	4	3	3
Clinical evidence of neuropathy	34	36	41	37
Decline in SNAP >50%	21	22	23	22
Clinical evidence of neuropathy and decline in SNAP >50%	10	8	14	11

SNAP: sensory nerve action potential; THAL: thalidomide.

<sup>37</sup> Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al: Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results from OPTIMUM, a randomized trial. Haematologica 97:784-791, 2012

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

### a. COSTOS

Se realiza la evaluación económica del régimen de bortezomib y lenalidomida comparado con el régimen de talidomida en pacientes con MM recidivante/refractario.

REGIMEN	DOSIS DEL RÉGIMEN
Bortezomib <sup>38</sup>	<b>Bortezomib:</b> 1.3mg/m <sup>2</sup> IV durante los días 1,4,8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días (4 ciclos + 4 ciclos adicionales) <b>Talidomida:</b> 200mg todos los días del día 1 al 28 de un ciclo de 28 días. <b>Dexametasona:</b> 40mg en los días 1,8, 15, 22 del ciclo de tratamiento de bortezomib.
Lenalidomida <sup>39</sup>	<b>Lenalidomida:</b> 25mg en los días 1 al 21 de un ciclo de 28 días. <b>Dexametasona*:</b> 40 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.
Talidomida <sup>39</sup>	<b>Talidomida:</b> 200mg todos los días del día 1 al 28 de un ciclo de 28 días. <b>Dexametasona*:</b> 40 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

+Se está considerando el regimen de Bortezomib de acuerdo a la práctica clínica habitual del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

\*La dosis de dexametasona es inferior a la utilizada en los estudios originales y se basa en estudios posteriores que sugieren una mayor mortalidad con dosis altas de dexametasona en comparación con dosis bajas de dexametasona administradas en combinación con el análogo de la talidomida, la lenalidomida.

Se realiza los cálculos considerando el peso de un paciente de 65kg y una superficie corporal de 1,7 m<sup>2</sup>. Se han tenido en cuenta los costes de todos los fármacos que forman parte del esquema evaluado en cada caso.

REGIMEN		Costo unitario	Unidades por ciclo	Costo S/.	Costo ciclo S/	Costo tratamiento por paciente (1 año)
<b>Bortezomib+</b> <b>Dexametasona</b> <b>+ Talidomida</b>	Bortezomib 3.5mg inyectable	389.00 <sup>40</sup>	4 ampollas	1556.00	1676.00	13,408.00 (8 ciclos)
	Talidomida 100mg capsula	2.10 <sup>41</sup>	56 tabletas	117.60		
	Dexametasona 4mg tableta	0.06 <sup>41</sup>	40 tabletas	2.40		
<b>Lenalidomida+</b> <b>Dexametasona</b>	Lenalidomida 25mg tableta	680.00 <sup>42</sup>	21 tabletas	14, 280	14,282.40	171,388.80
	Dexametasona 4mg tableta	0.06 <sup>41</sup>	40 tabletas	2.40		
<b>Talidomida+</b> <b>Dexametasona</b>	Talidomida 100mg capsula	2.10 <sup>41</sup>	56 tabletas	117.60	120.00	1,440.00
	Dexametasona 4mg tableta	0.06 <sup>41</sup>	40 tabletas	2.40		

<sup>38</sup> 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

<sup>39</sup> S Vicent Rajkumar, MD. Treatment of relapsed or refractory multiple mieloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>40</sup> 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

<sup>41</sup> Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

<sup>42</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. SEGURO SOCIAL DE SALUD. AS-SM-75-2016-ESSALUD/RAL-1. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



Como se observa en el cuadro, el coste del tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario con el régimen a base de Bortezomib es S/ 9,267.20, con el régimen a base de lenalidomida es S/ 171,388.80 y con el régimen a base de talidomida es S/ 1,440.00.

El uso del régimen a base de Bortezomib en lugar del régimen a base de talidomida representa un incremento en el costo de S/. 7,827.20 por paciente y del régimen a base de lenalidomida en lugar del régimen a base de talidomida representa un incremento en el costo de S/. 169,948.80 por paciente.

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA	
	FDA <sup>43</sup>	EMA <sup>44</sup>
BORTEZOMIB Inyectable 1mg y 3.5mg.	Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple	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
LENALIDOMIDA Tabletas 5mg, 10mg, 10mg y 25mg.	Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo	Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo

### 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 adultos<sup>45</sup> no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

### c. PNUME

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>46</sup> no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

<sup>43</sup> Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

<sup>44</sup> European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

<sup>45</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

<sup>46</sup> 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



## XI. CONCLUSIONES

1. En base a la revisión de la información científica disponible el Equipo Técnico acuerda incluir al medicamento Bortezomib 3.5mg inyectable para pacientes con mieloma múltiple, que no hayan recibido tratamiento previo con Bortezomib, y que han recaído a 1 o + tratamientos previos o son refractarios a tratamientos previos (incluyendo recaída a trasplante).
2. En base a la revisión de la literatura científica disponible el Equipo Técnico acuerda no incluir lenalidomida para pacientes con mieloma múltiple que han recaído a 1 o + tratamientos previos (incluyendo recaída a trasplante) debido a su costo excesivo que podría comprometer la sostenibilidad financiera del sistema público de salud. Asimismo, otras condiciones de mieloma múltiple que requieran lenalidomida serán evaluadas caso por caso en el marco de la normatividad vigente.
3. Asimismo, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) debe establecer mediante un documento técnico normativo las condiciones de uso, seguimiento y evaluación de este medicamento en relación a las conclusiones antes mencionadas.