

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

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

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Bortezomib
Indicación específica:	Tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple candidatos/no candidatos a trasplante
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	70 pacientes al año aproximadamente (ESSALUD) ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Bortezomib
Formulación propuesta para inclusión	Bortezomib 3.5mg polvo para solución inyectable
Verificación de Registro Sanitario²:	Bortezomib 3.5mg polvo: 08 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME³:	Talidomida Doxorubicina Ciclofosfamida Vincristina Dexametasona Melfalan Prednisona

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

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2017.

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2017.



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados que son candidatos y no candidatos a trasplante autólogo de células madre la terapia de inducción con los regímenes a base de bortezomib son más eficaces y seguros comparado con regímenes que no contienen bortezomib?

P	Pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados que son candidatos y no candidatos a trasplante autólogo de células madre
I	Regímenes que contienen bortezomib para la terapia de inducción Bortezomib + dexametasona Bortezomib + doxorubicina + dexametasona Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona Bortezomib + talidomida + dexametasona Bortezomib + lenalidomida + dexametasona
C	Regímenes que no contienen bortezomib y el esquema convencional para la terapia de inducción: Talidomida + Dexametasona Talidomida + Doxorubicina + Dexametasona Ciclofosfamida + talidomida + dexametasona Vincristina + doxorubicina + Dexametasona Lenalidomida + Dexametasona Melfalan + prednisona Melfalan + prednisona+ talidomida
O	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 Haynes⁴ 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

⁴ 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.



Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta abril 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	(("multiple myeloma/therapy"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields])) : 3752 Filtros: Randomized Controlled Trial: 121 Meta-Analysis, Systematic Reviews: 108	<u>3 RS</u> Scott_2016 Nooka_2013 Sonneveld_2013 <u>6 ECAs</u> Estudio GIMEMA Estudio HOVON Estudio IFM Estudio PETHEMA Estudio VISTA Estudio SWOG

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los trastornos de células plasmáticas incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (sus siglas en inglés MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar



posteriormente a una fase denominada "mieloma múltiple indolente o asintomático" (sus siglas en inglés SMM) y finalmente al "mieloma múltiple sintomático" (MM).⁵

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de un único clon de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina monoclonal. Este clon de células plasmáticas prolifera en la médula ósea y con frecuencia resulta en una extensa destrucción ósea con lesiones osteolíticas, osteopenia y / o fracturas patológicas. Otras complicaciones relacionadas con la enfermedad incluyen hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia e infecciones.^{6,7}

Epidemiología

Un estimado de 102.000 personas en el mundo fue diagnosticado con mieloma en el 2008, representando aproximadamente el 1% de todos los cánceres diagnosticados y el 12% de todos los tumores malignos hematológicos (Ferlay 2010).⁸

La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años, es así que en el futuro, el tratamiento seguramente se adecuará a nuevos criterios pronósticos.⁴

En el Perú se tiene una incidencia de 1,6 x 100 000 en los hombres y de 0,8 x 100 000 en las mujeres, teniendo una incidencia de 1,2 x 100 000 para ambos sexos y una mortalidad de 1,1 x 100 000 habitantes.⁹

Verificación del diagnóstico⁵ - El primer paso para abordar un posible nuevo paciente con MM es verificar el diagnóstico ya que las etapas premalignas del mieloma, como la gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y el mieloma múltiple asintomático (SMM), no requieren terapia y pueden ser fácilmente mal diagnosticadas como MM. A diferencia de las personas con MGUS y SMM, los pacientes con MM requieren tratamiento. Sin tratamiento eficaz, los pacientes sintomáticos mueren dentro de una mediana de seis meses.

El criterio más importante que distingue esta entidad es la aparición de lesiones orgánicas provocadas por la infiltración de células plasmáticas o por la inmunoglobulina anormal (cadenas pesadas o livianas de la gammopatía monoclonal). Estas lesiones son conocidas por el acrónimo CRAB (Calcio elevado, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa):

El diagnóstico de MM requiere la presencia de:

- Proteína monoclonal presente en suero u orina.
- Células plasmáticas monoclonales $\geq 10\%$ en médula ósea y/o biopsia de plasmocitoma.

⁵ Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2015

⁶ S Vicent Rajkumar, MD. Overview of the management of multiple myeloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁷ Best Practice. Multiple Myeloma. [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

⁸ 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.

⁹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú. Guías de Práctica Clínica Oncológica. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN

- Difusión orgánica relacionada a mieloma
 - ✓ Calcio elevado en suero (calcio sérico > 11 mg / dL [$> 2,75$ mmol / litro]).
 - ✓ Insuficiencia renal (es decir, depuración de creatinina < 40 ml / min o creatinina sérica > 2 mg / dL [$177 \mu\text{mol}$ / litro]).
 - ✓ Anemia (hemoglobina < 10 g/dL [< 100 g / L] o > 2 g / dL [> 20 g / L] por debajo de la normal)
 - ✓ Lesiones óseas (es decir, una o más lesiones osteolíticas en la radiografía esquelética (survey óseo), tomografía computarizada [TC] o tomografía por emisión de positrones [PET] / CT)

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes son estratificados por categoría de riesgo utilizando el Sistema de estadiaje Internacional (ISS, por sus siglas en inglés), así como los hallazgos del cromosoma metafásico convencional y el análisis FISH.

Sistema de Estadiaje Internacional (ISS)¹⁰. Basado en el estudio inicial y validación de una cohorte internacional de 10.750 pacientes (edad media de 60 años). La ISS, derivada del análisis multivariado de las características clínicas presentes en el momento del inicio del tratamiento, utiliza la beta 2-microglobulina sérica y la albúmina sérica para clasificar a los pacientes con estadio I (mediana de sobrevida 62 meses), estadio II (mediana de sobrevida 44 meses) o estadio III (mediana de sobrevida 29 meses).

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

Estratificación del riesgo¹¹ - Los casos individuales pueden estratificarse en MM de riesgo alto, riesgo intermedio o riesgo estándar basado en los resultados de la hibridación in situ fluorescente (FISH) para translocaciones y / o deleciones específicas o citogenética convencional. Esta estratificación del riesgo afecta al tratamiento

Los pacientes con t (14; 16), t (14; 20) o del 17p13 son considerados por FISH como MM alto riesgo y representan aproximadamente el 15% de MM y tienen una mediana de sobrevida de aproximadamente dos a tres años a pesar del tratamiento estándar. También se consideran MM de alto riesgo los pacientes con lactato deshidrogenasa (LDH) \geq 2 veces el límite superior de la normal y aquellos con características de leucemia primaria de células plasmáticas. Los pacientes con t (4; 14) o 1q + por FISH o deleción 13 / hipodiploide se consideran que tienen mieloma de riesgo intermedio. Todos los demás pacientes con MM que carecen de cualquiera de las anomalías o rasgos citogenéticos de riesgo alto o intermedio, se considera que tienen riesgo estándar MM, esto incluye a los pacientes con trisomías t (11; 14) y t (6; 14).

¹⁰ Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23:3412-3420.

¹¹ S Vicent Rajkumar, MD. Overview of the management of multiple myeloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



Risk stratification of myeloma

High risk	Intermediate risk	Standard risk
17p13 deletion t (14;16) t (14;20) LDH ≥ 2 times institutional upper limit of normal Features of primary plasma cell leukemia* High risk gene expression profiling signature	t (4;14) Deletion 13 or hypodiploidy by conventional karyotyping Gain 1q	Trisomies (hyperdiploidy) t (11;14) t (6;14)

Myeloma patients are risk-stratified at initial diagnosis based on fluorescence in situ hybridization (FISH) studies on the bone marrow for t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+, and trisomies of odd numbered chromosomes. If FISH is unavailable, conventional cytogenetics can be used as an alternative, but is much less sensitive.

LDH: lactate dehydrogenase.
* Defined by either ≥ 2000 plasma cells/microL of peripheral blood, or ≥ 20 percent on a manual differential count.

Data modified from:
1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.

Graphic 78344 Version 9.0

Un estudio publicado por el panel internacional de expertos en mieloma múltiple, conocido como el "International Myeloma Working Group" IMWG¹² mostraba que combinando el estadiaje ISS con datos sobre anomalías cromosómicas por FISH y lactato deshidrogenasa sérica (LDH) podría mejorar significativamente la evaluación pronóstica en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). La mediana de la PFS fue de 66 meses para los pacientes con estadio R-ISS I, 42 meses para los pacientes con estadio R-ISS II y 29 meses para los pacientes con estadio R-ISS III. La OS de 5 años fue del 82% para estadio R-ISS I, del 62% para el estadio R-ISS II y del 40% para el estadio R-ISS III. La mediana de OS se alcanzó para los pacientes con estadio I, y fue de 83 y 43 meses para los pacientes con estadio II y III, respectivamente. El IMWG recomienda este modelo en futuros estudios clínicos para estratificar a los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados de manera efectiva con respecto al riesgo relativo de su supervivencia.

Table 1. Standard Risk Factors for MM and the R-ISS

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin ≥ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin ≥ 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.

¹² Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.



Tratamiento

El tratamiento actual para pacientes con mieloma múltiple sintomático se puede dividir en tratamiento de inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), de mantenimiento y cuidados médicos de soporte.¹³

La terapia inicial de los pacientes con MM sintomática varía en función del riesgo, estratificación, elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (sus siglas en inglés HCT) y los recursos disponibles.

Mieloma de alto riesgo¹⁴ - Los pacientes con MM de alto riesgo deben ser alentados a inscribirse en un ensayo clínico que investiga nuevas estrategias terapéuticas, ya que no cumplen con todas las opciones de tratamiento convencionales.

Mieloma de riesgo intermedio o estándar^{12, 13} - Para pacientes con MM de riesgo intermedio o estándar la quimioterapia en altas dosis, basada en Melfalán 200 mg/m², seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (HCT) prolonga la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MM, que han recibido previamente quimioterapia de inducción y sigue siendo considerado como terapia estándar para pacientes menores de 65 años con un estado general (performance status) adecuado. La información disponible de estudios clínicos sugiere que la mejor estrategia para conseguir altas tasas de respuesta completa (RC) y prolongar su duración (y supervivencia) sería: terapia de inducción con esquemas de 3 drogas seguido de trasplante autólogo, y posterior terapia de consolidación y /o mantenimiento

Terapia de inducción

La terapia de inducción consiste en 4 a 6 cursos de quimioterapia antes de la recolección de células hematopoyéticas, a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante y lograr la remisión completa.¹³

Todos los pacientes reciben terapia de inducción, aunque no hay acuerdo general en cuanto al régimen de inducción preferido. La duración de la terapia de inducción depende del régimen utilizado y si el paciente procederá con HCT¹³

La Sociedad Americana del Cáncer¹⁵ refiere que en pacientes con mieloma múltiple sintomático (activo) y que están en estadio II o más o que tienen amiloidosis de cadenas ligeras la selección de la terapia depende de la salud del paciente (incluyendo la función renal) y si se ha planeado o no un trasplante. Con frecuencia, se usa una combinación que contenga bortezomib, talidomida o lenalidomida, y dexametasona. Las combinaciones que contienen bortezomib son especialmente beneficiosas para pacientes con problemas renales y aquellos cuyas células del mieloma contienen alto riesgo de ciertas anomalías cromosómicas.

Se pueden considerar otras combinaciones, incluyendo vincristina, doxorubicina (Adriamicina) y dexametasona (VAD). Si no se espera que el paciente se someta a un trasplante, se puede usar quimioterapia con melfalán y prednisona (MP), y puede ser combinada con talidomida.

¹³ Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2015

¹⁴ S Vicent Rajkumar, MD. Overview of the management of multiple myeloma. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

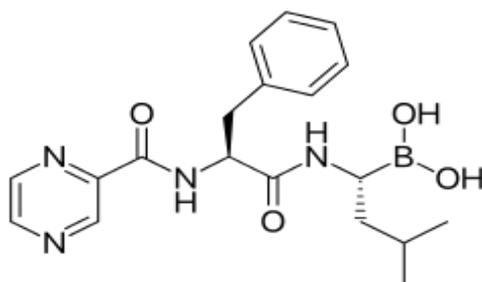
¹⁵ American Cancer Society. Treating Multiple Myeloma. [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <https://www.cancer.org/>

A menudo se comienza el tratamiento con bifosfonatos junto con quimioterapia. Se puede usar radioterapia, si las áreas de los huesos dañados continúan causando síntomas.

Los pacientes con mieloma múltiple también reciben tratamientos de apoyo, tales como transfusiones para tratar los bajos recuentos sanguíneos, antibióticos, y algunas veces inmunoglobulina intravenosa para combatir infecciones.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR ^{16,17,18}

BORTEZOMIB



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 osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción.

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

¹⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁷ European Medicines Agency (EMA). Bortezomib Accord® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁸ Therapeutic Goods Administration (TGA) VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <https://www.tga.gov.au/>



Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ en pacientes con mieloma múltiple ($n = 14$ en el grupo de tratamiento intravenoso, $n = 17$ en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUClast) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_{max} tras la administración subcutánea ($20,4 \text{ ng/ml}$) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUClast fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución.

La media del volumen de distribución (V_d) de bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de $1,0 \text{ miligramo/m}^2$ ó $1,3 \text{ miligramos/m}^2$ a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión in vitro a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Biotransformación

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

Eliminación

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

POSOLOGÍA

En pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.



Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate¹⁹: Realiza las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes con mieloma múltiple (MM) se estratifican basándose en la hibridación fluorescente in situ (FISH) y/o los hallazgos citogenéticos en el momento del diagnóstico en tres categorías de riesgo principales (riesgo estándar, riesgo intermedio y riesgo alto). Esta estratificación de riesgo tiene un valor pronóstico considerable y también ayuda a guiar la selección de la terapia inicial
- Todos los pacientes reciben terapia de inducción. La duración de la terapia de inducción depende del régimen utilizado y si el paciente continuará con el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT):
 - Los pacientes elegibles para HCT reciben terapia de inducción durante dos a cuatro meses antes de la recolección de células madre, dependiendo de la intensidad del régimen de inducción, con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y la sangre periférica, disminuir los síntomas y mitigar el daño orgánico. Durante este tiempo, se pueden hacer arreglos específicos para el posterior HCT para facilitar la transición de la terapia. Los regímenes que contienen melfalan deben ser evitados en este grupo de pacientes.
 - Los pacientes no elegibles para HCT que reciben regímenes a base de lenalidomida más Dexametasona (Rd) como tratamiento de inducción generalmente continúan el tratamiento de Rd hasta la progresión a menos que haya una toxicidad significativa. Por el contrario, los que reciben regímenes que no contienen Rd se tratan durante aproximadamente 12 a 18 meses y luego se observan hasta la progresión.
- Mieloma de riesgo estándar - Para los pacientes de riesgo estándar que son candidatos para HCT, sugieren el tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd). Esta preferencia se basa en los informes iniciales de un ensayo aleatorizado de fase 3 que demostró sobrevida superior con VRd en comparación con lenalidomida más dexametasona (Rd)

¹⁹ S Vicent Rajkumar, MD. Selection of initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



Dado que la VRd está asociada con una mayor toxicidad que Rd, Rd es una alternativa aceptable para los adultos frágiles, especialmente aquellos con neuropatía preexistente, y los pacientes de 75 años o más que se espera tengan mayores tasas de toxicidad con VRd. VRd no se ha comparado con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd). La VCd puede ser preferida en los países en los que la lenalidomida no está aprobada para el tratamiento inicial y en los pacientes que tienen un riesgo tromboembólico mayor. Además, la opción de usar VRd y Rd en pacientes no elegibles a trasplante significa terapia a largo plazo hasta la progresión. Por el contrario, la VCd se administra durante un tiempo limitado seguido de un intervalo libre de tratamiento, y tendería a ser menos costoso.

Los pacientes con riesgo estándar que son candidatos para HCT se les puede ofrecer una opción entre HCT temprana y tardía, si es factible.

- Mieloma de riesgo intermedio - Para los pacientes de riesgo intermedio que son candidatos para HCT, recomiendan el tratamiento inicial con un régimen que contenga inhibidores de proteosoma. Prefieren bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) dado el beneficio de sobrevida observado cuando es comparado con Rd. Se consideró que estos pacientes tenían una enfermedad de alto riesgo, pero el tratamiento con regímenes que contienen inhibidores de proteosoma ha dado como resultado efectos que se aproximan a los de los pacientes de riesgo estándar.

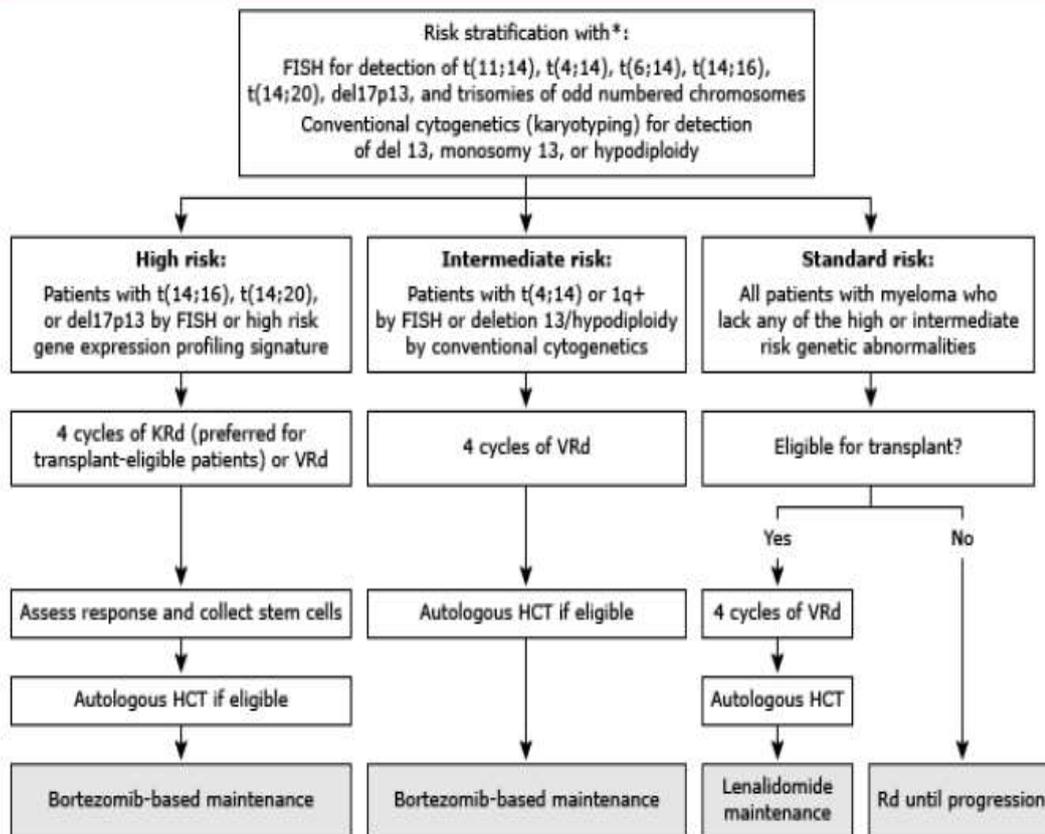
A modo de ejemplo, en un ensayo aleatorizado de fase 3 de bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) comparado con MP en 682 pacientes con MM recién diagnosticado, los pacientes con mieloma de alto riesgo (n = 26) tratados con VMP tuvieron la misma tasa del tiempo hasta la progresión y la sobrevida global que aquellos con enfermedad de riesgo estándar en el análisis del subconjunto. Bortezomib parece eliminar t (4; 14), t (14; 16) y del (17p) como factores pronósticos.

Recomiendan el tratamiento de mantenimiento basado en bortezomib en aquellos pacientes con mieloma de riesgo intermedio que no son candidatos para HCT, por un mínimo de un año.

- Mieloma de riesgo alto - Aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con MM sintomática se categorizan como enfermedad de alto riesgo. El resultado de estos pacientes no ha mejorado significativamente incluso con la llegada de nuevos agentes. La mediana de sobrevida es de aproximadamente dos a tres años a pesar del tratamiento estándar. La mejor opción sería inscribirse en un ensayo clínico ya que los resultados son deficientes con las opciones de tratamiento existentes. Para pacientes de alto riesgo que no pueden participar en un ensayo, sugieren la administración de un régimen de inducción basado en un inhibidor de proteasoma, dirigiéndose a la respuesta completa como objetivo de tratamiento (Grado 2C). En este contexto, prefieren el uso off-label de carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd) para los pacientes elegibles para el trasplante y VRd para los pacientes no elegibles para trasplante

Para los pacientes de alto riesgo que son elegibles para HCT, a continuación, proceder a la recolección de células madre y HCT. Todos los pacientes reciben bortezomib como terapia de mantenimiento

Initial treatment of multiple myeloma by risk stratification



This algorithm illustrates our general approach to the treatment of a patient with newly diagnosed multiple myeloma. The clinician is expected to use his or her independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

FISH: fluorescence in situ hybridization; VRd: bortezomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone; KRd: carfilzomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone; Rd: lenalidomide plus low-dose dexamethasone; HCT: hematopoietic cell transplantation.

* All myeloma patients are risk-stratified at initial diagnosis based on FISH studies on the bone marrow. If FISH is unavailable, conventional cytogenetics can be used as an alternative but is much less sensitive.

Best Practice²⁰ El Best Practice indica que entre el 5% y el 10% de los pacientes con MM tienen un curso indolente, sin síntomas o daños en el órgano final, y no requieren terapia inmediata; El inicio del tratamiento en estos pacientes puede ser aplazado hasta la aparición de la enfermedad activa. Sin embargo, si el paciente presenta MM activa, el tratamiento está indicado en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir la remisión y prolongar la supervivencia del paciente, preservando la calidad de vida. Todos los pacientes se someten a terapia inductiva antitumoral. Si se determina que un paciente es candidato para la quimioterapia de alta dosis seguido de trasplante se basa en la edad y las comorbilidades

²⁰ Best Practice. Multiple Myeloma. [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



Candidatos a trasplante

En pacientes adultos < 65 – 70 años de edad que son candidatos potenciales para el trasplante no deben recibir agentes alquilantes como el melfalán, para evitar la toxicidad de las células madre.

Terapia de inducción:

- Los regímenes utilizados como terapia de inducción inicial se basan en agentes no quimioterapéuticos y quimioterapéuticos.
- Las opciones no quimioterapéuticas incluyen dexametasona combinada con terapia dirigida tales como talidomida, lenalidomida o bortezomib. Estos inducen más del 60% de las tasas de respuesta sin mayores toxicidades. Sin embargo, dosis altas de melfalán seguido del Trasplante de células madre autóloga ha demostrado mejorar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en comparación con el melfalán, prednisolona y lenalidomida. Regímenes con la combinación de tres fármacos, como la VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) o RVD (lenalidomida, bortezomib y dexametasona), demostraron ser seguras y lograron tasas de respuesta del 75% al 90% (hasta un 50% de tasas de respuestas completas). Recientemente, el carfilzomib se ha utilizado en combinación con lenalidomida y dexametasona con excelentes resultados.
- Estos nuevos regímenes están reemplazando a los regímenes basados en quimioterapia convencionales como VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona). Regímenes tales como VAD proporcionan altas tasas de respuesta (84%), pero la duración de la respuesta es corta (18 meses) y la tasa de toxicidad es alta.
- Si los pacientes no responden a la terapia de inducción inicial, debe probarse una combinación o régimen diferente.
- Las principales complicaciones tóxicas de las terapias iniciales son episodios infecciosos, raras veces sepsis; la trombosis venosa profunda; y neuropatía, dependiendo del régimen utilizado. En el caso de regímenes que contienen talidomida y lenalidomida, un tratamiento anticoagulante profiláctico con heparina de bajo peso molecular (LMWH) o aspirina es altamente recomendado. Se puede lograr una recolección óptima de células madre en un corto tiempo combinando el inhibidor de CXCR4 plerixafor con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

Acute

Patient group

newly diagnosed transplant candidates
(<65-70 years, good performance status)

Tx line

1st

Treatment

induction therapy

» Patients should be treated under consultant care.

Primary options

» thalidomide
-and-
» dexamethasone



» lenalidomide
-and-
» dexamethasone

OR

» bortezomib
-and-
» dexamethasone

OR

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

OR

» lenalidomide
-and-
» bortezomib
-and-
» dexamethasone

No candidatos a trasplante

Este grupo de pacientes se beneficia de diferentes regímenes. El melfalan y la prednisolona (MP) todavía se considera el estándar del cuidado en los pacientes más adultos con MM, induciendo el 50% a 60% de respuestas objetivas y 2 años de sobrevida libre de eventos de 27%. La adición de talidomida (MPT) indujo un 76% de la tasa de respuesta que se tradujo en un beneficio de sobrevida libre de eventos y es actualmente el nuevo estándar de atención. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado de fase III comparó el régimen de MPT con lenalidomida más dexametasona y demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión y beneficio en la sobrevida global en el brazo de lenalidomida más dexametasona, continuado hasta la progresión. Bortezomib en combinación con MP aumenta la tasa de respuesta hasta el 71% y prolonga significativamente la sobrevida global del paciente en comparación con MP solo. La administración de bortezomib también es segura en presencia de insuficiencia renal grave. Una opción alternativa es la combinación de lenalidomida o talidomida con dexametasona, que se ha demostrado que alcanza tasas de remisión de 60% a 80%. El ensayo UPFRONT comparó la terapia doble con bortezomib más dexametasona versus triple terapia con bortezomib más talidomida más dexametasona y bortezomib más melfalán más prednisolona. El ensayo demostró que la combinación de tres fármacos no ofrecía una ventaja significativa sobre la combinación de doble fármaco. Un estudio aleatorizado de fase III, SWONG S0777, comparó lenalidomida más dexametasona con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en pacientes previamente no tratados. El ensayo mostró una mejora en la sobrevida global y una sobrevida libre de progresión en el brazo de bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos aleatorios con el uso de otros agentes novedosos tales como pomalidomida y lenalidomida con MP, y combinaciones de 4 fármacos tales como MP combinadas con bortezomib y talidomida. La terapia triple con melfalán más prednisolona más lenalidomida (MPR) o ciclofosfamida más prednisolona más lenalidomida (CPR) no ha demostrado superioridad significativa en comparación con la doble terapia con lenalidomida más dosis baja de dexametasona (Rd). MPR seguido



por la terapia de mantenimiento de lenalidomida no ha mostrado ninguna diferencia significativa en términos de eficacia en comparación con MPT seguido de mantenimiento de talidomida; Sin embargo, se informó un mayor perfil de toxicidad durante el mantenimiento de la talidomida que durante el mantenimiento con lenalidomida

Las opciones de tratamiento alternativas que mostraron altas tasas de remisión incluyen combinaciones basadas en talidomida (talidomida y dexametasona con o sin ciclofosfamida), combinaciones basadas en bortezomib (bortezomib y dexametasona con lenalidomida o ciclofosfamida) y una combinación basada en lenalidomida (lenalidomida y dexametasona). Curiosamente, las estrategias de combinación de 4 drogas (bortezomib, talidomida, dexametasona y ciclofosfamida) se asocian con mayor toxicidad sin ningún aumento significativo en las tasas de remisión. El esquema de tratamiento óptimo debe definirse de acuerdo con la edad y el estado general del paciente.

Estos regímenes son fáciles de administrar, la mayoría de los fármacos son orales, y no inducen una citopenia profunda o larga, evitando la necesidad de apoyo transfusional.

Las principales complicaciones tóxicas de las terapias iniciales son episodios infecciosos, raras veces sepsis; la trombosis venosa profunda; y neuropatía, dependiendo del régimen utilizado. En el caso de regímenes que contienen talidomida y lenalidomida, es altamente recomendable un tratamiento anticoagulante profiláctico con heparina de bajo peso molecular (LMWH) o aspirina.

<p>newly diagnosed non-transplant candidates (>65-70 years and/or bad performance status)</p>	<p>1st</p>	<p>non-transplant therapy » Patients should be treated under consultant care.</p>
		<p>Primary options</p>
		<p>» melphalan -and- » prednisolone --AND-- » thalidomide -or-</p>
		<p>» bortezomib</p>
		<p>OR</p>
		<p>» thalidomide -or- » lenalidomide --AND-- » dexamethasone</p>



DYNAMED²¹ Realiza las siguientes recomendaciones para la quimioterapia inicial en pacientes con mieloma múltiple.

Quimioterapia inicial para pacientes elegibles a trasplante:

- En pacientes <65 años sin comorbilidades, se utiliza rutinariamente trasplante autólogo de células madre después de un breve curso de inducción (3-4 ciclos).
- Las recomendaciones del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) sobre la terapia de inducción antes de la terapia con dosis altas son:
 - No usar rutinariamente vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) o un solo agente dexametasona como terapia de inducción (BCSH Grado 1A).
 - Incluyen al menos un agente nuevo en regímenes de inducción, regímenes superiores a VAD (en términos de tasas de respuesta) incluyen (BCSH Grado 1A)
 - Ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD).
 - Talidomida, doxorubicina y dexametasona (TAD)
 - Bortezomib más Dexametasona
 - Bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD)
 - En la elección de la inducción para pacientes individuales, considere factores tales como la función renal, el riesgo trombótico y la neuropatía preexistente (BCSH Grado 2C).
- El tratamiento inicial de mieloma múltiple propuesto fuera de los ensayos clínicos para pacientes que son candidatos a trasplante de células madre autólogas incluyen.
- Inducción con regímenes a base de inmunomoduladores o bortezomib
 - Regímenes a base de inmunomoduladores con eficacia basados en ensayos aleatorios de fase III
 - Talidomida y Dexametasona
 - Talidomida, doxorubicina y dexametasona (TAD)
 - Ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD)
 - VTD
 - Lenalidomida más baja dosis dexametasona (Rd)
 - Regímenes a base de bortezomib con eficacia basados en ensayos aleatorios de fase III
 - Bortezomib más Dexametasona
 - Bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD)
 - Bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD)
 - Otros regímenes prometedores sin evidencia de ensayos aleatorios fase III
 - Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD)
 - Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD)
 - Bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (VDTPACE) como parte de Total Therapy 3 (TT3) protocolo que también incluye la terapia de mantenimiento con VTD o VRD
- Recolección de células madre
- Alta dosis de melfalan
- Infusión de células madre
- Si la respuesta parcial es muy buena seguida del trasplante de células madre las opciones incluyen:

²¹ Multiple Myeloma. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Sin tratamiento
- Consideración de consolidación con 1 de Talidomida; Bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) o Lenalidomida
- Si no hay una muy buena respuesta parcial después del trasplante de células madre las opciones incluyen: segundo trasplante y consolidación con talidomida u otra combinación de un agente novedoso.

Quimioterapia inicial para pacientes no elegibles a trasplante

- Las recomendaciones del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) sobre la terapia de inducción para pacientes mayores o no aptos a terapia de altas dosis y cuyo objetivo es lograr una respuesta máxima y duradera con mínima toxicidad relacionada al tratamiento:
 - Elegir cualquier régimen conteniendo
 - Talidomida más melfalán y prednisolona (MPT) o dosis atenuadas de CTD (CTDa) (BCSH Grado 2C).
 - Bortezomib más melfalán y prednisolona (BCSH Grado 1C)
 - El tratamiento inicial de mieloma múltiple propuesto fuera de los ensayos clínicos para pacientes que no son candidatos a trasplante de células madre autólogas
 - Si es una persona de edad avanzada o vulnerable
 - Dosis baja melfalán, prednisona y talidomida (MPT)
 - Dosis baja bortezomib.
 - Dosis baja melfalán y prednisona (MP).
 - Dosis baja dexametasona
 - Dosis baja lenalidomida y Dexametasona
 - Ciclofosfamida atenuado, talidomida y dexametasona (CTDa).
 - Ciclofosfamida y prednisona
 - Pacientes no elegibles debido a una complicación renal, eventos tromboembólicos o cardiovasculares actuales o recientes - régimen a base de bortezomib.
 - Pacientes no elegibles debido al mal riesgo Citogenético – regímenes a base de bortezomib o a base de lenalidomida.
 - Pacientes no elegibles debido a la historia de neuropatía periférica - régimen a base de lenalidomida.
 - Pacientes no elegibles debido a complicaciones específicas – regímenes basado en:
 - Bortezomib, melfalán y prednisona (VMP)
 - Melfalan, prednisolona, talidomida
 - CTDa
 - Lenalidomida más baja dosis dexametasona (Rd)
 - Otros regímenes con ensayos clínicos que sugieren eficacia en trasplantes no elegibles, pacientes recién diagnosticados
 - Talidomida, melfalan más dexametasona
 - Talidomida más dexametasona
 - Lenalidomida, melfalan más dexametasona



b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

La guía de práctica clínica de European Society of Medical Oncology (ESMO) (2017)²². Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de primera línea en mieloma sintomática.

Pacientes adultos (<65 años o pacientes < 70 años en buena condición clínica). Para pacientes en buena condición clínica, la terapia de inducción seguida por terapia de altas dosis de melfalan y trasplante autólogo de células madre (ASCT) es el tratamiento estándar [II, B]. Dos ensayos de fase III recientes que comparaban el ASCT como primera línea frente al ASCT en el momento de la primera recaída mostraron que el PFS mejoraba en el brazo ASCT de primera línea. La tasa de respuesta a la terapia de inducción se ha incrementado significativamente mediante el uso de combinaciones de nuevos agentes. Bortezomib-dexametasona, que es superior al régimen VAD clásico (vincristina, adriamicina y altas dosis de dexametasona) [II, B], se ha convertido en la columna vertebral de la terapia de inducción antes del ASCT. La adición de un tercer agente a bortezomib-dexametasona, por ejemplo talidomida (VTD), doxorubicina (DVD o PAD), lenalidomida (RVD) o ciclofosfamida (VCD), ha mostrado mayores tasas de respuesta en ensayos de Fase II. Tres estudios prospectivos ya han demostrado que VTD es superior a TD o bortezomib-dexametasona [I, A]. Dos ensayos han comparado prospectivamente VCD versus PAD [II, B] y VTD versus VCD [II, B]. El primero mostró que VCD y PAD eran igualmente eficaces en términos de respuesta, y que el VCD era menos tóxico. El segundo demostró que el VTD es el régimen más eficaz comparado con el VCD en términos de muy buenas tasas de respuesta parcial, pero se asoció con una mayor tasa de neuropatía periférica. Basándose en las tasas de respuesta, profundidad de respuesta y PFS como marcadores subrogados para el resultado, tres combinaciones de fármacos que incluyen al menos bortezomib y dexametasona son actualmente el estándar de atención antes de ASCT. En Europa, VTD y VCD son los regímenes preferidos. RVD, cuando se apruebe, probablemente será ampliamente utilizado. Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), actualmente se encuentra en curso una evaluación de un ensayo de fase III, se asocia con altas tasas de respuesta, pero actualmente sólo está aprobado para el tratamiento de la recaída MM. Recomiendan cuatro a seis cursos de inducción antes de proceder a la recolección de células madre. Melfalan (200 mg / m² i.v.) es el régimen de preparación estándar antes de ASCT [II, B]. Las células progenitoras de sangre periférica son la fuente preferida de células madre, en lugar de la médula ósea [III, B].

Pacientes de edad avanzada (no candidatos a trasplante). Las siguientes dos opciones son recomendadas en base a ensayos aleatorizados de fase III [I, A]: Bortezomib (administrado por vía subcutánea)/melfalán/prednisona (VMP) o lenalidomida más dosis baja de dexametasona (Rd); Tanto VMP como la Rd son aprobadas en este contexto por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Rd está aprobado hasta la progresión de la enfermedad. Melfalan/prednisona/talidomida (MPT) también está aprobado por la EMA, pero es inferior a Rd en términos de sobrevida libre de progresión (sus siglas en inglés PFS) y sobrevida global (sus siglas en inglés OS). Bortezomib ciclofosfamida y dexametasona (VCD) no está aprobado por la EMA (ningún dato controlado), pero es ampliamente utilizado e induce altas tasa de respuesta y SPF prolongada. Rd

²² European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guideline on diagnosis, treatment and followup of multiple myeloma. Annals of Oncology 0: 1–11, 2017

recientemente se ha comparado prospectivamente con Rd más bortezomib (VRd), y la adición de bortezomib mejoró significativamente la PFS y OS y presentó un perfil de riesgo-beneficio aceptable. Sin embargo, esta triple combinación no está aún aprobada por la EMA. Bendamustina más prednisona es otro régimen aprobado por la EMA en pacientes que tienen neuropatía clínica en el momento del diagnóstico excluyendo el uso de talidomida según el régimen de MPT o bortezomib según el régimen de VMP [II, C]

Las combinaciones orales de melfalán/prednisona/lenalidomida (MPR) fueron evaluados en dos estudios aleatorizados prospectivos comparados con melfalan y prednisona (MP) y MPT, pero MPR no fue superior a las otras combinaciones con un número fijo de ciclos [II, C]. Esta triple combinación fue aprobada por la EMA pero no se utiliza rutinariamente y no puede ser considerado como un estándar de atención.

Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD) también se ha comparado con MP y es superior en términos de tasas de respuesta, pero no induce una clara ventaja de la sobrevida sobre MP.

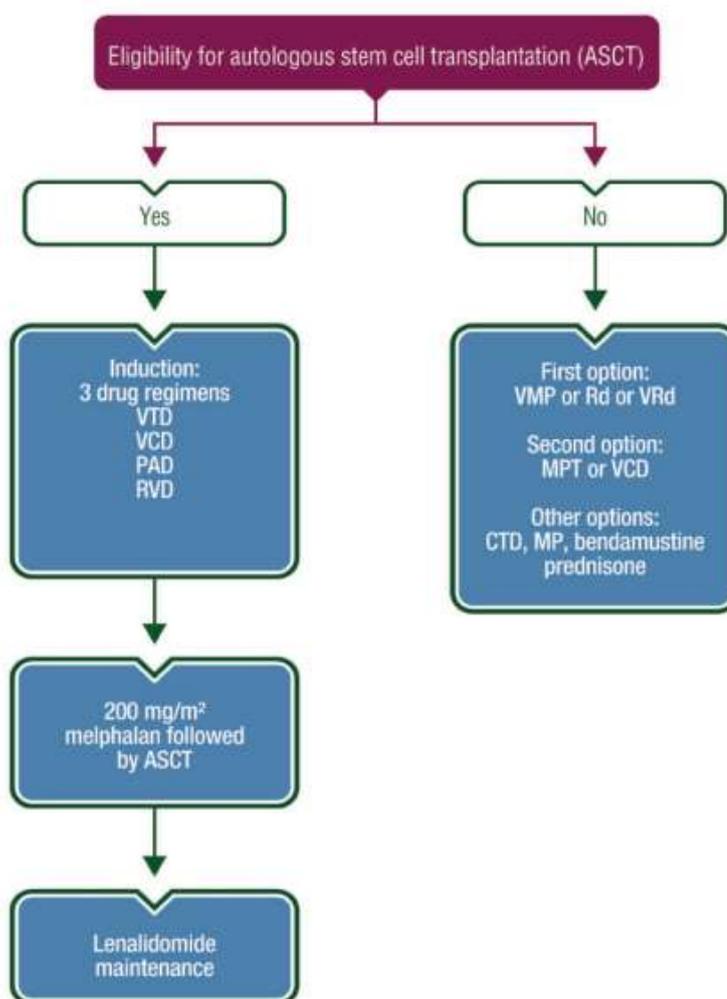


Figure 1. Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials. CTD, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; MP, melphalan, prednisone; MPT, melphalan, prednisone, thalidomide; PAD, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; Rd, lenalidomide plus low-dose dexamethasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; VMP, bortezomib, melphalan, prednisone; VRd, lenalidomide plus low-dose dexamethasone plus bortezomib; VTD, bortezomib, thalidomide, dexamethasone.



REINO UNIDO

La Guía de Práctica Clínica de la National Collaborating Centre for Cancer. Mieloma: diagnóstico y Tratamiento. NICE Guideline 35 (2016)²³. Realiza las siguientes recomendaciones:

Bortezomib como una opción para el tratamiento de inducción de adultos con mieloma múltiple no tratados anteriormente, que son elegibles para la quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre hematopoyéticas. El régimen autorizado es Bortezomib en combinación con dexametasona o con dexametasona y talidomida

Talidomida en combinación con un agente alquilante y un corticosteroide como una opción para el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple para quienes la quimioterapia en altas dosis con trasplante de células madre es considerado inapropiado.

Se recomienda Bortezomib en combinación con un agente alquilante y un corticosteroide como una opción para el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple si:

- Quimioterapia en altas dosis con el trasplante de células madre es considerado inapropiado y
- La persona no tolera o tiene contraindicaciones a la talidomida

Estas recomendaciones fueron formuladas por las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (NICE technology appraisal guidance 311 y 228) e incorporadas en esta guía de acuerdo con los procedimientos de la NICE para el desarrollo de guías clínicas.

La Guía del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (2014)²⁴. Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de mieloma múltiple.

- Recomendaciones de tratamiento específicas para la terapia de inducción antes de la quimioterapia con dosis altas (HDT)
 - No deben utilizarse de forma rutinaria como terapia de inducción VAD o dexametasona sola (Grado A1).
 - Los regímenes de inducción deben contener al menos un agente nuevo (Grado A1).
 - Ejemplos de regímenes de inducción que son superiores a la VAD en términos de tasas de respuesta incluyen: (Grado A1).
Ciclofosfamida / talidomida / dexametasona (CTD), Talidomida / dexametasona (TD), Talidomida / doxorubicina / dexametasona (TAD), Bortezomib / dexametasona (VD) y Bortezomib / doxorubicina / dexametasona (PAD).
 - Las decisiones relacionadas al tratamiento de inducción requerirán la evaluación individual del paciente considerando una serie de factores, como la función renal, el riesgo trombótico y la neuropatía preexistente, aunque se aprecia que algunos agentes no reciben financiación habitual como terapia inicial en el Reino Unido. CTD es la combinación del cual se tiene más experiencia clínica. (Grado C2).

²³National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. February 2016.

²⁴ Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al; Haematology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014.



- Recomendaciones de tratamiento específico para pacientes mayores y / o menos aptos en los que no se ha planificado la terapia inicial con HDT
 - La terapia de inducción debe consistir en:
 - un régimen que contiene talidomida en combinación con un agente alquilante y un esteroide tal como MPT o CTDa (Grado C2) o
 - bortezomib en combinación con melfalan y prednisolona (Grado C1).

ESTADOS UNIDOS

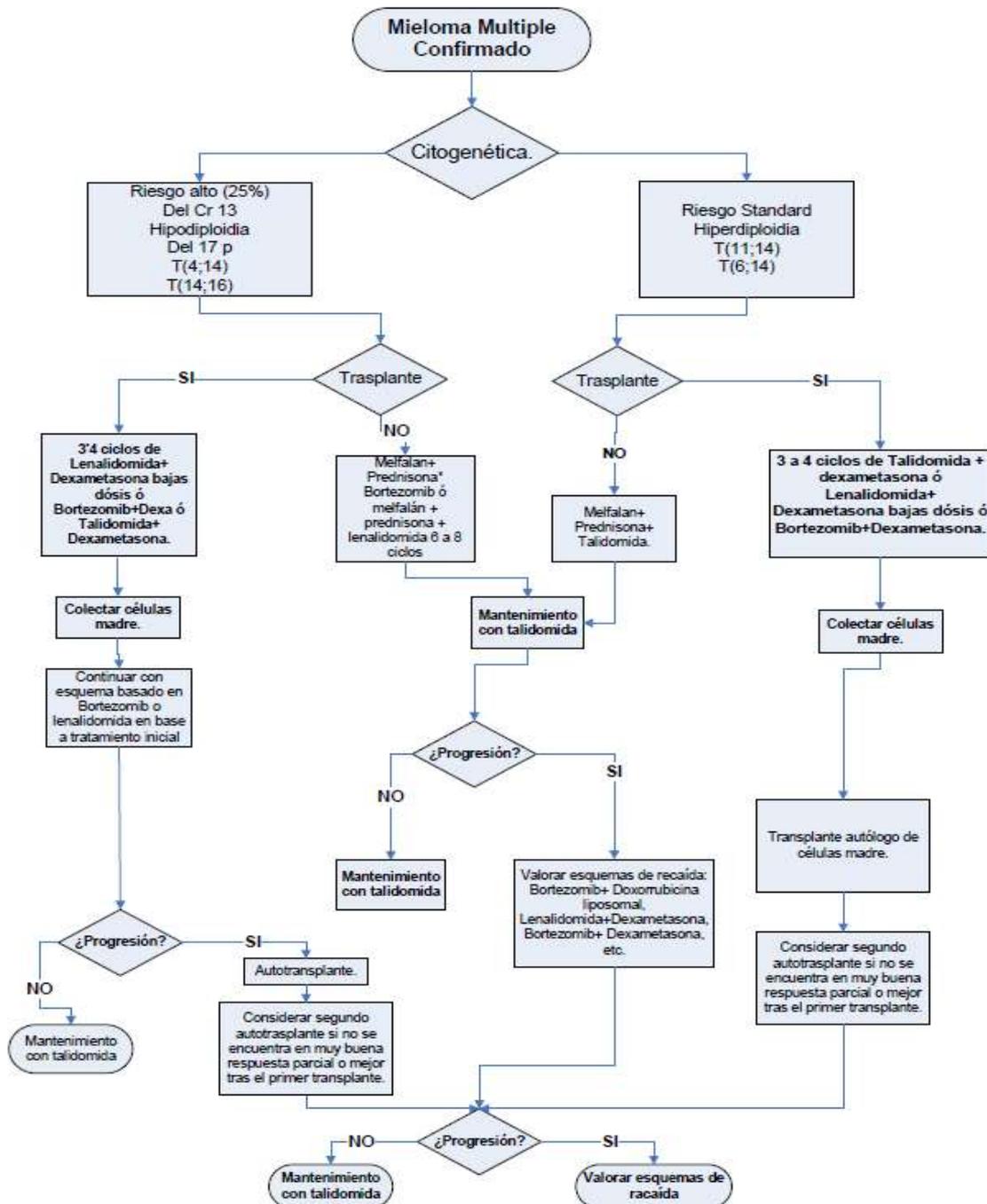
La Guía de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple Myeloma (2016)²⁵. Recomendanda

 National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 3.2017 Multiple Myeloma	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
MYELOMA THERAPY¹⁻⁴			
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.			
Primary Therapy for Transplant Candidates (assess for response after 2 cycles)			
Preferred Regimens:		Other Regimens:	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide⁵/dexamethasone (category 1) 		<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib^{9,10}/lenalidomide⁵/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide⁵/dexamethasone • Lenalidomide⁵/dexamethasone (category 1)⁶ 	
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (assess for response after 2 cycles)			
Preferred Regimens		Other Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)^{6,7} 		<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone⁶ • Carfilzomib¹⁰/lenalidomide/dexamethasone (category 2B) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone 	
Maintenance Therapy			
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Lenalidomide⁸ (category 1) 			
¹ Selected, but not inclusive of all regimens. ² Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors. ³ Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy. ⁴ Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis. ⁵ Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide. ⁶ Triplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.		⁷ Continuously until progression. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Continuous lenalidomide and low-dose dexamethasone demonstrates a significant PFS and OS advantage in transplant ineligible NDMM patients. The FIRST: MM-020/IFM0701 [oral]. Oral presented at: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013; December 7-10. ⁸ There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients. ⁹ Optimal dosing in this regimen has not been defined. ¹⁰ Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.	
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.			
Version 3.2017, 11/28/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.			
			MYEL-D (1 OF 2)

²⁵ NCCN clinical practice guidelines in oncology: Multiple Myeloma.2016

MEXICO

La Guía de Práctica Clínica de Mieloma múltiple y tumore malignos de células plasmáticas del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) - C900 (2010)²⁶. Realiza las siguientes recomendaciones:



²⁶Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple. México: Secretaría de Salud, 2010



TRATAMIENTO

A. Terapia de Soporte. Como terapia se soportan los bifosfonatos están indicados en el manejo de pacientes que presentan lesiones líticas u osteopenia demostrada por estudios de gabinete. Se recomienda la infusión de pamidronato 90 mg en 2 horas ó ácido zoledrónico 4 mg en 15 min cada 3 a 4 semanas.

La Eritropoyetina 40 000 U SC semanales o Darbopoyetina 200 microgramos SC cada 2 semanas se recomiendan en pacientes con menos de 10 g/dl de Hb y debe descontinuarse cuando la cifra llegue a 11 g/dl. Se recomienda tener precaución por el alto riesgo que presentan los pacientes en tratamiento con EPO de presentar trombosis, especialmente en el uso concomitante con talidomida.

B. Tratamiento antineoplásico para Candidatos a Trasplante.

1) El esquema de Talidomida /Dexametasona es el más utilizado en la actualidad por costo beneficio ha mostrado superioridad sobre Dexametasona altas dosis como agente único con 63% de respuestas completas y parciales contra 40 %, además de un tiempo de progresión de 22 meses contra 6.5 meses. Talidomida/Dexametasona es un esquema de bajo costo, fácil administración y con un grado de respuesta aceptable para el tratamiento de MM.

2) El esquema Lenalidomida/dexametasona ha mostrado respuestas de 79% y 68% con altas y bajas dosis de dexametasona respectivamente.

El esquema de bajas dosis ha mostrado supervivencia de 96% contra 86% de los pacientes en dosis altas.

La toxicidad grado 3 y 4 (trombosis e infecciones) es en promedio 10% menor en el grupo de dosis bajas. Se recomienda el esquema de inducción con Lenalidomida/dexametasona a dosis bajas para tratamiento inicial

en pacientes con mieloma múltiple, por su alta efectividad y baja toxicidad.

3) El Bortezomib se ha utilizado en inducción mostrando hasta 90 % de respuesta inicial en un estudio de cohorte, con 67% de supervivencia a 4 años.

Aún no existe un estudio comparativo que demuestre superioridad contra lenalidomida/ dexametasona.

El esquema Talidomida /Bortezomib /Dexametasona ha mostrado respuestas de 94% en comparación con 79% de pacientes en Tx con Talidomida dexametasona. Bortezomib parece anular el mal pronóstico ocasionado por anomalías citogenéticas desfavorables.

Bortezomib es seguro en pacientes con insuficiencia renal.

Se recomiendan esquemas que incluyan Bortezomib como agente de primera línea, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y con citogenética de pronóstico adverso. El uso de bortezomib ha demostrado ser un medicamento costo-efectivo y que mejora la calidad de vida de los pacientes.

La obtención de células para trasplante autólogo debe realizarse al terminar 4 ciclos de quimioterapia con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente después o hasta la recaída.

C. Tratamiento antineoplásico para Pacientes NO Candidatos a Trasplante.

1) En un estudio 289 ancianos con MM fueron aleatorizados a melfalan-prednisona vs Talidomida-dexametasona. Se mostró supervivencia de 49.4 meses en el grupo de Melfalan Prednisona en comparación con 41.5 en el grupo Talidomida-Dexametasona.

2) En un estudio 255 pacientes fueron aleatorizados para comparar Melfalan Prednisona (MP) contra Melfalan- Prednisona-Talidomida (MPT), este estudio mostro 72% de respuestas en MPT contra 48% MP y una supervivencia total a 3 años de 80% vs 64%.

3) El esquema de Bortezomib Melfalan Prednisona se comparó con Melfalan prednisona en un estudio aleatorizado. La respuesta fue de 45% vs 10% respectivamente, pero 44% de los pacientes en el grupo de Bortezomib presentaron neuropatía periférica vs sólo 5% en el grupo de Melfalan Prdenisona.

Se recomienda el uso de Melfalan Prednisona Talidomida como tratamiento inicial en pacientes que no son candidatos a trasplante hasta contar con nuevos estudios que demuestren un beneficio de agregar nuevos medicamentos. Pacientes que son de alto riesgo citogenético se recomienda utilizar bortezomib, melfalan prednisona.

**c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (NACIONALES)**

La Guía de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2013)²⁷. Realiza las siguientes recomendaciones:

7.2. TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se recomiendan esquemas que incluyan Bortezomib como agente de primera línea, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y con citogenética de pronóstico adverso. El uso de Bortezomib ha demostrado ser un medicamento costo-efectivo y que mejora la calidad de vida de los pacientes.

Un esquema alternativo en caso de no contar con terapia novel o contraindicaciones al uso de la misma es Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona.

La obtención de células para trasplante autólogo debe considerarse al terminar 4 ciclos de quimioterapia con el esquema elegido inicialmente de acuerdo a los resultados de la respuesta lograda.

7.4.1. MIELOMA MULTIPLE SINTOMATICO**TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE (MENORES DE 65 AÑOS):**

REGÍMENES PREFERIDOS	OTROS REGÍMENES
Bortezomib/Dexametasona	Dexametasona
Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona	Doxorrubicina Liposomal/ Vincristina/ Dexametasona (DVD)
Bortezomib/Doxorrubicina/Dexametasona	Talidomida/Dexametasona
Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona	
Bortezomib/Talidomida/Dexametasona	
Lenalidomida/Dexametasona	
Ciclofosfamida/Talidomida/Dexametasona	

7.3. TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se recomienda el uso de Melfalan-Prednisona asociado a Bortezomib o Lenalidomida o Talidomida, como tratamiento inicial en pacientes que no son candidatos a trasplante. Otra opción comparable en resultados al uso de 3 drogas es utilizar Lenalidomida + Dexametasona a bajas dosis de manera continua. Pacientes que son de alto riesgo citogenético se recomienda utilizar Bortezomib-Melfalan-Rednisona.

7.4.2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA NO CANDIDATOS A TRASPLANTE:

REGÍMENES PREFERIDOS	OTROS REGÍMENES
Bortezomib/Dexametasona	Dexametasona
Lenalidomida/Dexametasona a bajas dosis	Adriamicina Liposomal / Vincristina / dexametasona (DVD)
Melfalán/Prednisona/Bortezomib	Melfalán/Prednisona
Melfalán/Prednisona/Lenalidomida	Talidomida/Dexametasona
Melfalán/Prednisona/Talidomida	Vincristina/Doxorrubicina/Dexametasona VAD

²⁷Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú. Guías de Práctica Clínica Oncológica. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN.



d. SINOPSIS

PRESCRIBIR (2015)²⁸ En la revista *prescrire* se publicó un análisis de la evidencia sobre la terapia de inducción con bortezomib antes del trasplante autólogo de células hematopoyéticas. La conclusión de la evaluación fue que bortezomib es "Eventualmente útil" con la siguiente explicación: El dossier de evaluación clínica de bortezomib se centró en tres ensayos controlados aleatorios, abiertos, en pacientes que no habían sido tratados previamente. Un ensayo en 482 pacientes comparó bortezomib por vía intravenosa (IV) + dexametasona frente a vincristina + doxorubicina + dexametasona. Dos ensayos con un total de 731 pacientes comparó bortezomib IV + Talidomida + dexametasona frente a talidomida + dexametasona. En estos ensayos, la mediana de seguimiento fue de aproximadamente 3 años, corto en esta enfermedad hematológica, la supervivencia global fue similar en ambos grupos, alrededor del 80%. El tiempo de supervivencia libre de progresión, ni la muerte fue estadísticamente prolongada en el grupo de bortezomib en ambos ensayos en comparación con la talidomida + dexametasona. En un ensayo, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 56 meses en el grupo de bortezomib frente a 28 meses en el grupo de control. En el otro ensayo, no se alcanzó la mediana y se espera sus resultados finales en el año 2015 según los datos del registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov. En el ensayo, la supervivencia libre de progresión no fue prolongado para bortezomib versus doxorubicina + vincristina. Las combinaciones a base de bortezomib han dado como resultado respuestas completas y casi completa después de la terapia de inducción, un criterio para realizar el trasplante de células madre (variable principal de evaluación).

PRESCRIBIR (2013)²⁹ En la revista *prescrire* se publicó un análisis de la evidencia sobre bortezomib para el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con mieloma múltiple que no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas con las siguientes conclusiones en el tratamiento de primera línea:

- **Bortezomib como primera línea** "No aporta nada nuevo" no se ha demostrado que el bortezomib sea más eficaz o sea mejor tolerado que la talidomida.

La evaluación inicial del bortezomib en tratamiento de primera línea del mieloma múltiple recae en un solo ensayo comparativo aleatorizado, abierto, el ensayo Vista, que comparó bortezomib + melfalan + prednisona versus melfalan + prednisona entre 682 pacientes. La mitad de los pacientes fueron seguidos menos de 16,3 meses: la adición de bortezomib aumentó estadísticamente la tasa de supervivencia global: 87% versus el 77%.

Ensayo Vista: Una perspectiva adicional sobre el ensayo Vista después de una duración de seguimiento de 60 meses por lo menos para la mitad de los pacientes. La tasa de supervivencia en 3 años fue del 68,5 % con la asociación bortezomib + melfalan + prednisona versus el 54 % con melfalan + prednisona, es decir una diferencia estadísticamente significativa

Comparación indirecta versus talidomida: La búsqueda bibliográfica no ha documentado comparación directa frente a la talidomida.

²⁸ bortezomib (VELCADE®) en association dans le myélome multiple. *Un intérêt différent selon la situation clinique*. La Revue Prescrire Mars 2015/Tome 35 N° 377 • Page 182-183

²⁹ bortezomib (VELCADE®) avec recul. *Myélome: après échec du thalidomide*. La Revue Prescrire Décembre 2013/Tome 33 N° 362 • Page 897-1



La eficacia de la talidomida fue evaluada en cinco ensayos que compararon con la adición de talidomida a melfalán + prednisona en 1697 pacientes. Dos ensayos encontraron un aumento en el tiempo de sobrevida global de un año, otros no mostraron aumento en el tiempo de la sobrevida. Un metanálisis de los cinco ensayos no demostró que la adición de talidomida aumente la sobrevida global. Un ensayo de comparaciones indirectas con un bajo nivel de evidencia, donde se adicionó a melfalán + prednisona el bortezomib frente a la talidomida no tuvo un impacto diferente en términos de sobrevida global. La tasa de respuesta completa pareció ser mayor cuando el tratamiento incluía bortezomib. Estos resultados no son concluyentes ya que provienen de muchos ensayos de talidomida en comparación con un único ensayo de bortezomib. A finales del 2013, en ausencia de comparación directa, que todavía no está probado en tratamiento de primera línea, bortezomib es más eficaz que la talidomida.

e. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La Evaluación de la Tecnología Sanitaria del **National Institute for Health and Care Excellence 311 (NICE 311)**³⁰ *Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation*. Recomienda bortezomib en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida como una opción para el tratamiento de inducción de adultos con mieloma múltiple no tratados previamente, que son elegibles para la quimioterapia de dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.

Evidencia para la efectividad clínica

El Comité observó que el fabricante presentó evidencia sobre la eficacia clínica del bortezomib de los ensayos PETHEMA, GIMEMA, HOVON e IFM, pero debido a que el ensayo HOVON incluía el régimen de bortezomib, doxorubicina y dexametasona, que no se incluía en la autorización de comercialización con bortezomib, decidió excluirlo de sus discusiones clínicas y costo-efectividad.

Estos ensayos incluían diferentes regímenes de bortezomib y tenían diferentes diseños de estudio. En el ensayo GIMEMA los pacientes sólo recibieron 3 ciclos de bortezomib, talidomida y dexametasona, mientras que en el ensayo PETHEMA los pacientes recibieron 6 ciclos, acorde con la autorización de comercialización. Además, el Comité observó que los ensayos PETHEMA y GIMEMA difieren en el número de trasplantes de células madre administrados y en el tipo de terapia de consolidación y de mantenimiento que no era la práctica clínica estándar en el Sistema Nacional de Salud. Por otra parte, el ensayo IFM incluyó una comparación de bortezomib y dexametasona con vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD), que ya no se utiliza en el Reino Unido.

El Comité fue consciente de que ninguno de los ensayos incluía una comparación con ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD), que es la práctica clínica habitual en Inglaterra. En los ensayos PETHEMA y GIMEMA, VTD fué asociado con un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta global después de la inducción, comparado con TD (84,6% frente a 61,4% $p < 0,001$ en el estudio

³⁰ 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



PETHEMA y 93,2% comparado con 78,6%, $p < 0,0001$ en el estudio GIMEMA) y se mantuvo después del trasplante de células madre (77,7% frente a 56,7%, $p < 0,001$ en el estudio PETHEMA y 93,2% frente al 84,5%, $p < 0,0025$ en el ensayo GIMEMA). El Comité también observó que en el ensayo IFM, las personas que recibieron bortezomib en combinación con dexametasona mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta global después de la inducción en comparación con VAD (77,1% frente al 60,7% $p < 0,001$), pero esta diferencia no se mantuvo después del trasplante de células madre (79,6% comparado con el 74,4%, $p = 0,179$).

Los pacientes que recibieron Bortezomib en PETHEMA y GIMEMA también mostraron altas tasas de respuesta completas post inducción y post-trasplante que los que recibieron regímenes con talidomida. En el estudio PETHEMA, el 35,4% en el grupo de tratamiento con VTD tuvo una respuesta completa (RC) postinducción en comparación con 13,4% del grupo TD ($p < 0,001$). En el ensayo GIMEMA, la RC post-inducción fue 18,6% en el grupo con VTD en comparación con el 4,6% en el grupo de TD ($p < 0,0001$). En el período post-trasplante, diferencias estadísticamente significativas se mantuvieron para el grupo VTD en ambos estudios ($P < 0,001$ y $p = 0,0004$ respectivamente). Tanto los ensayos PETHEMA como GIMEMA reportaron una menor proporción estadísticamente significativa de pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad cuando se trataron con VTD en comparación con los pacientes tratados con TD en el período posterior a la inducción (6,2% y 23,6%, $p = 0,0004$ en el ensayo PETHEMA; Y 0% y 5,0%, $p < 0,0005$ en el GIMEMA).

El Comité observó que la mediana de la sobrevida global no se alcanzó en el ensayo PETHEMA (VTD en comparación con TD, HR 0,80, IC95% 0,48 a 1,34, $p = 0,393$) o IFM (bortezomib y dexametasona comparados con VAD, HR 0,8, IC95%: 0,54 a 1,19, valor p no informado) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global entre los brazos de tratamiento en cada estudio

El Comité llegó a la conclusión de que no había evidencia directa disponible para comparar la eficacia del VTD o el bortezomib y la dexametasona contra la CTD, comparador considerado como la atención estándar actual en el Reino Unido y por lo tanto el comparador más relevante para la toma de decisiones del Comité.

El fabricante y los especialistas clínicos mencionaron que la duración de los ensayos fue demasiado corta para permitir que se observaran diferencias en la sobrevida global entre los grupos de tratamiento. El comité concluyó que aunque había incertidumbre en la magnitud del aumento de la sobrevida global asociada con el bortezomib, era rescatable que el impacto de bortezomib sobre la respuesta de inducción podría estar asociado con una sobrevida global mejorada.

Evidencia para el costo efectividad

El Comité fue consciente de que el modelo solamente proporcionó comparaciones para VTD contra TD y para el bortezomib y dexametasona contra VAD, lo cual no estaba acorde con la práctica clínica actual en el Reino Unido, y que el régimen con VAD estaba fuera del alcance de esta evaluación. El Comité reconoció que no había evidencia directa disponible para comparar los regímenes de VTD y VD con CTD, y pidió al fabricante que siguiera estudiando esta posibilidad realizando una



comparación indirecta adicional utilizando brazos individuales procedentes de los ensayos clínicos relevantes.

VTD comparados con TD, el caso base del fabricante que utilizaba los datos del MRC Mieloma VII como fuente el ICER de sobrevida a largo plazo dio como resultado un ICER de £ 17.800 por QALY ganado. El Comité fue consciente de que la incorporación de datos de los estudios de Alvares y NMSC5/94 preferidos del Grupo de Revisión de la Evidencia (GRE) resultó en ICERs de £ 22.700 y £ 39.600 por QALY ganado respectivamente.

Para el bortezomib y la dexametasona comparado con CTD, utilizando las fuentes de datos de los estudios MRC Myeloma VII, Alvares y NMSG 5/94 para informar sobre la sobrevida global en el modelo, las ICER fueron £ 20.600, £ 24.300 y £ 33.400 por QALY ganado respectivamente. El Comité llegó a la conclusión de que las ICER basadas en datos de sobrevida de los estudios de MRC Myeloma VII y Alvares fueron apropiadas para su toma de decisiones.

La Evaluación de la Tecnología Sanitaria del **National Institute for Health and Care Excellence 228 (NICE 228)**³¹ *Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma*, Recomendación:

1. Talidomida en combinación con un agente alquilante y un corticoesteroide como una opción de primera línea costo-efectiva para el tratamiento de mieloma múltiple en personas para quienes la quimioterapia en altas dosis con trasplante de células madre es considerado inapropiado.
2. Bortezomib en combinación con un agente alquilante y un corticoesteroide como una opción de primera línea para el tratamiento de mieloma múltiple si:
 - La quimioterapia en altas dosis con trasplante de células madre es considerado inapropiado.
 - La persona no tolera o tiene contraindicaciones a talidomida.

El comité no aceptó la afirmación del fabricante de bortezomib que el régimen de bortezomib (VMP) fue costo-efectivo comparado con el régimen de talidomida (MPT). Sin embargo, el comité considera que regímenes a base de bortezomib pueden ser costo-efectivos para personas que no toleran o tienen una contraindicación a talidomida.

Evidencia para la efectividad clínica

El Comité tomó nota de que el GRE había deducido el HR para la sobrevida global de la talidomida de dos estudios sin tratamiento de mantenimiento. El comité aceptó que fue apropiado que el GRE excluyera de su análisis datos de sobrevida de estudios que incluyeron participantes que habían recibido terapia de mantenimiento.

El Comité tomó nota de que la evidencia para la efectividad de bortezomib en combinación con un agente alquilante y un corticoesteroide se derivó de un solo estudio (el estudio VISTA).

Tanto los regímenes de talidomida como el régimen de bortezomib se usan en la práctica clínica para el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple.

³¹ Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A et al. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma: a multiple technology appraisal (February 2010). Last modified July 2011



Los especialistas clínicos indicaron que un régimen de talidomida se consideraría más apropiado para el 70-75% de los pacientes y que su elección preferida de régimen era talidomida en combinación con ciclofosfamida y dexametasona atenuada (CTDa) (debido al modo de administración oral). Afirmaron que consideraban que los dos regímenes de talidomida (CTDa y MPT) eran equivalentes en términos de seguridad y eficacia. El Comité recibió el comentario del grupo de especialistas clínicos quienes mencionaron que para aquellas personas que no toleran o tenían contraindicaciones a la talidomida, el régimen de bortezomib (VMP) es considerado el tratamiento más apropiado.

El Comité fue persuadido por el asesoramiento de los especialistas clínicos de que los dos regímenes de talidomida (CTDa y MPT), eran equivalentes en términos de seguridad y eficacia. La evidencia de la eficacia clínica de VMP se derivó de un solo estudio (VISTA). El Comité observó que las tasas de sobrevida con bortezomib fueron similares a las de la talidomida. Sin embargo, los dos regímenes no se compararon cabeza a cabeza. El Comité llegó a la conclusión de que es probable que el régimen con bortezomib mejoraría los resultados de grado similar al régimen con talidomida.

El Comité tomó en cuenta el testimonio de los especialistas de que las personas que son intolerantes a la talidomida, o tenían trombosis previa o deterioro de la función renal, se les administre el régimen de bortezomib (VMP). Por lo tanto, concluyó que es probable que el régimen con bortezomib sea una opción costo-efectiva para este grupo de pacientes

El Comité concluyó que talidomida, melfalan y prednisona mejoró los resultados en comparación con MP en personas con mieloma múltiple para quienes la quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre se considera inapropiada. Señaló que las tasas de sobrevida con bortezomib fueron similares a las de la talidomida, pero que los dos regímenes no se habían comparado cabeza a cabeza debido a las diferencias en las características de los participantes, administración del comparador y la duración del seguimiento.

Evidencia para costo-efectividad

Los fabricantes de talidomida y bortezomib presentaron modelos de costo-efectividad. El GRE desarrolló su propio modelo económico y criticó los modelos económicos presentados por los fabricantes

El Comité tomó nota de la variación de los ICER presentados por el fabricante y el GRE de MPT, CTDa y VMP en comparación con MP y MPT en comparación con VMP. El Comité aceptó que la variación fue el resultado de los siguientes factores: Dosis y número de ciclos de talidomida, número de viales de bortezomib, la inclusión de estudios con mantenimiento de talidomida en la estimación del HR de la sobrevida global para talidomida y costos para la segunda y tercera línea de tratamiento.

Los factores clave del costo-efectividad de VMP en comparación con MPT fueron la inclusión de datos de los estudios con tratamiento de mantenimiento y el número de viales de bortezomib utilizados.

El Comité examinó los ICER del caso-base para el régimen con talidomida de los análisis económicos del GRE. El GRE calculó un ICER de £ 9170 por QALY ganado para la combinación de MPT en comparación con MP y £ 33.200 por QALY ganado para la combinación de CTDa en comparación con MP. El Comité aceptó que si la seguridad y la eficacia de los dos regímenes de talidomida se consideraban



equivalentes, el ICER de £ 9170 para MPT era probablemente la estimación más robusta porque se basaba en estudios sin tratamiento de mantenimiento con talidomida. El Comité está de acuerdo que la preferencia del fabricante por modelar 31,5 viales debe considerarse la estimación más optimista para la práctica clínica. El Comité tomó nota de que el escenario del GRE que suponía cuatro ciclos (equivalente a 31 viales utilizados) daba un ICER de £ 19,000 por QALY ganado para VMP en comparación con MP y £ 320,000 por QALY ganado para VMP en comparación con MPT.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Scott et al (2016)³² Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar los efectos del tratamiento con bortezomib en comparación con otras terapias, diferentes dosis, administración del tratamiento y horarios de bortezomib, sobre la sobrevida global (OS) sobrevida libre de progresión (PFS) tasa de respuesta (RR) La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), los eventos adversos (AE) y la muerte relacionada con el tratamiento (TRD).

Tipos de intervenciones: Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon:

- Bortezomib versus no bortezomib con la misma terapia de fondo en cada brazo.
- Bortezomib versus no bortezomib con diferentes tratamientos de fondo en cada brazo o en comparación con otros agentes y
- comparaciones de dosis de bortezomib y comparaciones de diferentes administraciones y horarios de tratamiento.

En el análisis de subgrupos – En el contexto de la terapia

En este análisis de subgrupos para el contexto de la terapia de mieloma se consideraron el tratamiento de inducción, consolidación y mantenimiento que incluyó seis ensayos. También se realizaron análisis de subgrupos para OS, PFS, CRR y ORR

Los estudios que se incluyeron en el subgrupo de inducción fueron estudios de fase III aleatorizados sin cegamiento: GIMEMA-MMY-3006 Study, GEM05MENOS65 Study, IFM 2005-01 Study, HOVON-65/GMMG-HD4 Study

De acuerdo a los resultados los autores concluyen que se observó un beneficio estadísticamente significativo para el bortezomib en todos los resultados y subgrupos, excepto en la sobrevida global después del tratamiento de consolidación. Las pruebas de heterogeneidad entre subgrupos no fueron significativas para todos los resultados.

³² 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 3. Subgroup Analyses - Therapy Setting

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Overall Survival	5		Peto Odds Ratio (95% CI)	Subtotals only
1.1 Induction	3	1783	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.81 [0.67, 0.96]
1.2 Consolidation	2	844	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.02 [0.71, 1.47]
1.3 Maintenance	2	1338	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.76 [0.64, 0.91]
2 Progression Free Survival	5		Peto Odds Ratio (95% CI)	Subtotals only
2.1 Induction	3	1783	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.75 [0.66, 0.85]
2.2 Consolidation	2	844	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.70 [0.58, 0.84]
2.3 Maintenance	2	1338	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.70 [0.61, 0.79]
3 Complete Response Rate	6		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Induction	4	1999	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.04 [1.65, 2.53]
3.2 Consolidation	2	839	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.77 [1.34, 2.33]
3.3 Maintenance	2	1330	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.82 [1.44, 2.31]
4 Overall Response Rate	6		Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
4.1 Induction	4	1999	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.33 [1.82, 2.99]
4.2 Consolidation	2	839	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.21 [1.20, 4.06]
4.3 Maintenance	2	1330	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.90 [1.38, 2.62]

Nooka et al (2013)³³ Realizaron una metaanálisis de ensayos (Fase III) cuyo objetivo fue probar la hipótesis de que la adición de bortezomib a la terapia de inducción mejora la profundidad de la respuesta completa, la sobrevida sin progresión tras el trasplante (PFS) y la sobrevida global (OS) en pacientes con mieloma múltiple. En esta revisión sistemática se incluyeron 4 ensayos sin cegamiento que asignaron al azar a pacientes recién diagnosticados y elegibles para trasplante con mieloma para recibir un régimen de inducción que contenía bortezomib (BCIR) o un régimen de inducción sin bortezomib (NBCIR)

Para la síntesis de datos, se adaptaron de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), y se utilizó un programa de meta-análisis completo para informar los datos agrupados como cocientes de riesgo o odds ratios bajo un modelo de efectos aleatorios.

TABLE 2. Treatment Regimens and Schema for Individual Studies

Study: Reference	Treatment Regimen	Treatment Schema
IFM: Harousseau 2010 ¹¹		
BCIR	BD	BD × 4 → GCSF → DCEP × 2 → ASCT Mel200 → Rm/placebo
NBCIR	VAD	BD × 4 → GCSF → ASCT Mel200 → Rm/placebo VAD × 4 → GCSF → DCEP × 2 → ASCT Mel200 → Rm/placebo; or VAD × 4 → GCSF → ASCT Mel200 → Rm/placebo
GIMEMA: Cavo 2010 ¹²		
BCIR	VTD	VTD × 3 → Cy + GCSF → ASCT Mel200 → TD → ASCT Mel200 → VTD × 2 → Dm
NBCIR	TD	TD × 3 → Cy + GCSF → ASCT Mel200 → TD → ASCT Mel200 → TD × 2 → Dm
PETHEMA: Rosinol 2012 ¹³		
BCIR*	VTD VBMCP/VBAD/B	VTD × 6 → GCSF → ASCT Mel200 → IFNα2bm/Tm/VTm × 3 y VBMCP/VBAD × 4 → V × 2 → GCSF → ASCT Mel200 → IFNα2bm/Tm/VTm × 3 y
NBCIR	TD	TD × 6 → GCSF → ASCT Mel200 → IFNα2bm/Tm/VTm × 3 y
HOVON-GMMG: Sonneveld 2012 ¹⁴		
BCIR	PAD	PAD × 3 → CAD + GCSF → ASCT Mel200 → Vm × 2 y
NBCIR	VAD	VAD × 3 → CAD + GCSF → ASCT Mel200 → Tm × 2 y

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; BCIR, bortezomib-containing induction regimen; CAD, cyclophosphamide, doxorubicin, and dexamethasone; Cy, cyclophosphamide; DCEP/none, randomized to receive dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin or none; Dm, dexamethasone maintenance; GCSF, granulocyte colony-stimulating factor; GIMEMA, Italian Group for Hematologic Diseases in Adults; HOVON/GMMG, Hemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands/German-Speaking Myeloma Multicenter Group; IFM, French Myeloma Intergroup; IFNα2bm/Tm/VTm, randomized to receive either interferon α-2b maintenance versus thalidomide versus thalidomide plus bortezomib; Mel200, melphalan 200 mg/m²; NBCIR, nonbortezomib-containing induction regimen; PAD, bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone; PETHEMA, Program for Study and Therapeutics of Malignant Hemopathies; Rm/placebo: randomized to receive either lenalidomide maintenance or placebo according to French Myeloma Intergroup study 2005-02; TD × 2, thalidomide and dexamethasone consolidation; Tm, thalidomide maintenance; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; VBAD/B, vincristine, carmustine, doxorubicin, dexamethasone/bortezomib consolidation; VBMCP, vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone; VD, bortezomib and dexamethasone; Vm, bortezomib maintenance; VTD × 2, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone consolidation.

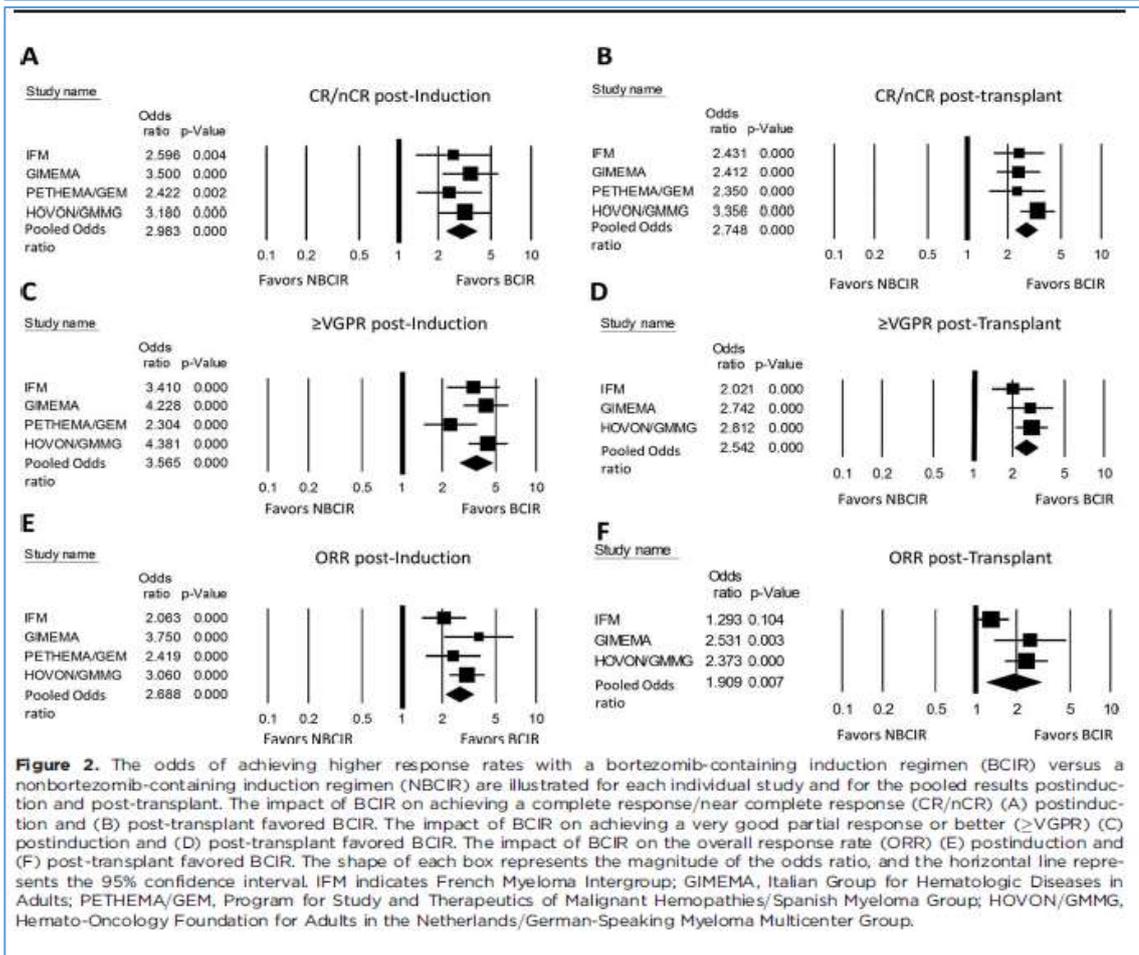
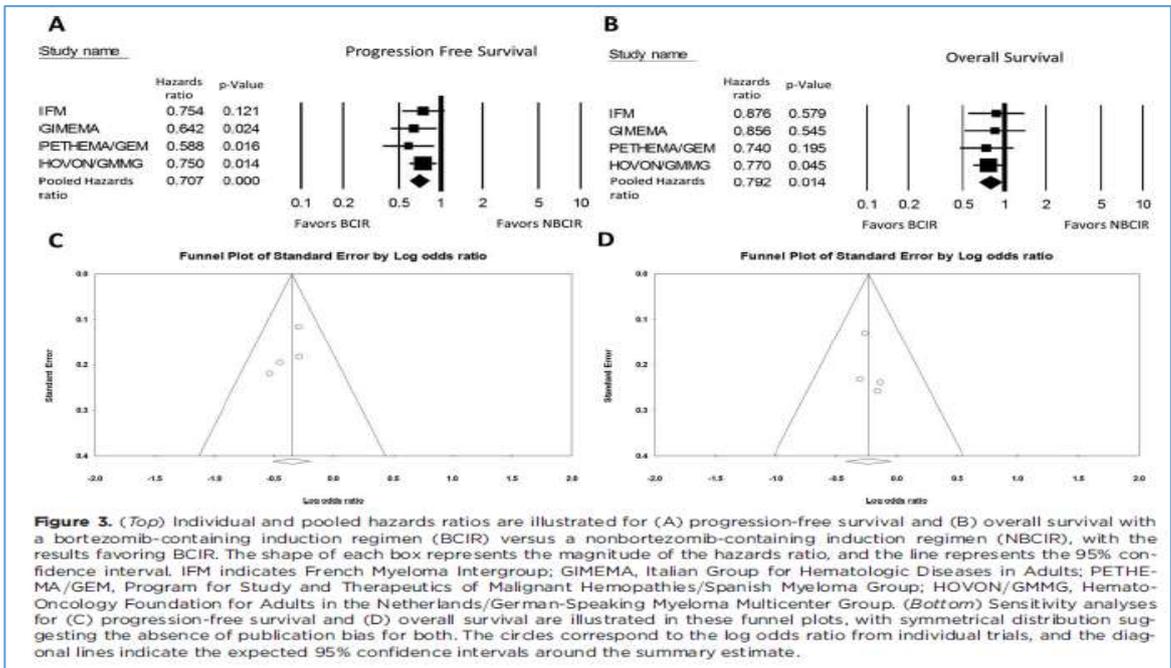
* In the PETHEMA/GEM trial, the 2 BCIR arms were combined, and aggregate results are presented.

³³ 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



Resultados:

- 3 años de sobrevida libre de progresión (HR para la progresión 0.71 IC95% 0.6-0.83) en un análisis de todos los estudios
- 3 años de sobrevida global (HR para mortalidad 0.79 IC95% 0.66-0.96) en un análisis de todos los estudios.



Sonneveld et al (2013)³⁴ Realizaron un metaanálisis con el objetivo de caracterizar la eficacia y la seguridad de los regímenes de inducción basados en bortezomib versus no basados en el bortezomib mediante un análisis integrado de los datos de los estudios de fase III en pacientes con mieloma no tratados previamente elegibles para el trasplante. Se incluyeron en el análisis integrado 04 estudios con un total de 1572 pacientes. Los estudios incluidos fueron IFM 2005-01, HOVON-65/GMMG-HD4, PETHEMA GEM05MENOS65 y GIMEMA MM-BO2005.

Resultados:

Con 388 pacientes (49%) y 453 pacientes (58%) en el grupo de inducción basados en bortezomib y no basados en bortezomib, respectivamente, quienes experimentaron progresión de la enfermedad o muerte.

Las tasas de sobrevida global (SG) a 3 años fueron 79,7% y 74,7%, respectivamente (HR 0,81; IC95% 0.66 a 0.99; P = .0402).

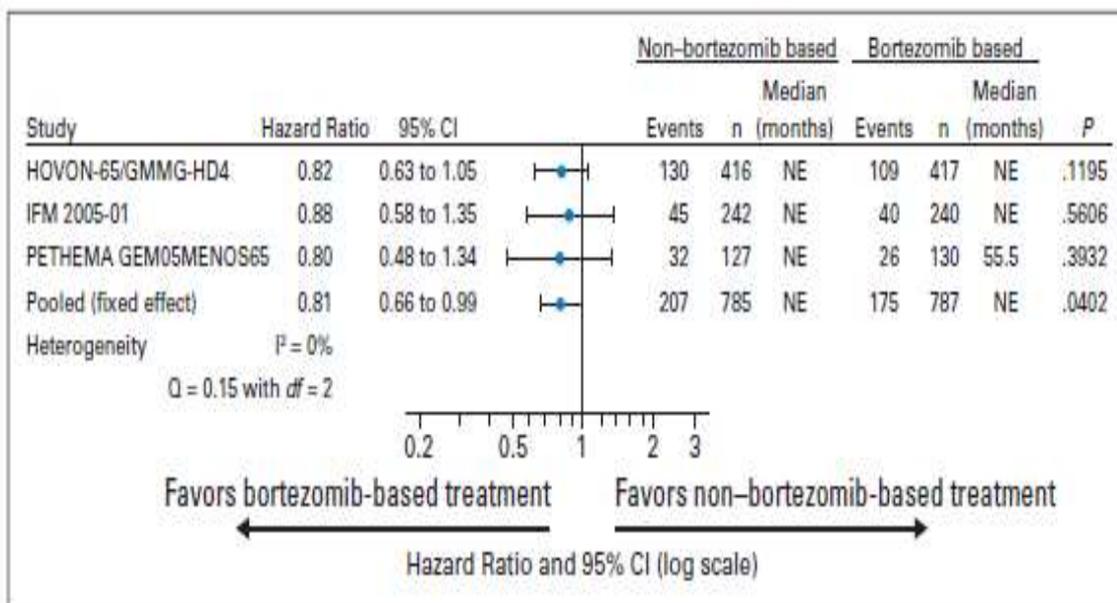


Fig A3. Forest plot of hazard ratios for overall survival, for the individual studies and the integrated analysis. The I^2 values indicate limited heterogeneity between studies. Hazard ratios were similar between studies and consistent with the integrated analysis. Although there was a significant overall survival benefit between the bortezomib-based and nonbortezomib-based induction groups in the integrated analysis, because of the immaturity of the survival data and the small sample sizes, none of the individual studies showed a significant survival advantage. GMMG, German-Speaking Myeloma Multicenter Group; HOVON, Dutch Hemato-Oncology Group; IFM, Intergroupe Francophone du Myélome; n, No. of patients; PETHEMA, Spanish Cooperative Group for Hematological Malignancies Treatment.

La mediana de la Sobrevida libre de progresión (PFS) fue 35,9 meses (IC95%, 32,8 a 39,2) frente a 28,6 meses (IC95% 26.4 a 31.7). El HR fue 0,75 (IC 95%, 0,65 a 0,85; P <0,001), lo que representa un riesgo reducido del 25% de progresión de la enfermedad o muerte con terapia de inducción basada en bortezomib y tasas de PFS de 3 años fueron 50,0% y 41,1%, respectivamente.

³⁴ Sonneveld, P. et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. J Clin Oncol 31:3279-3287

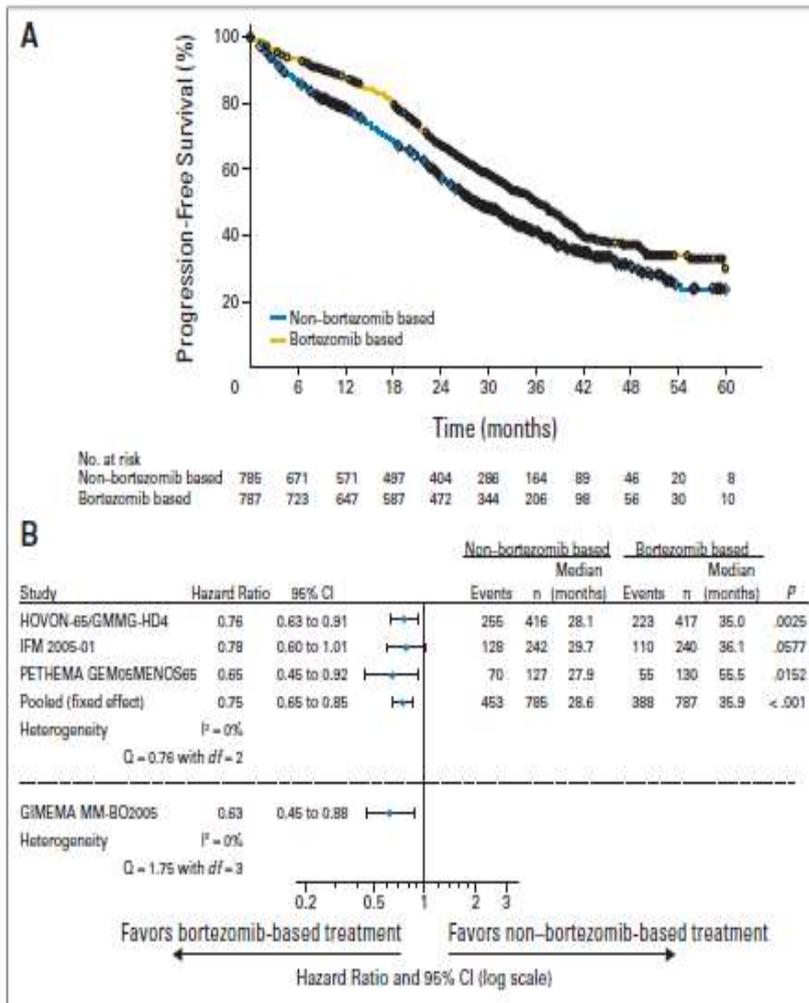


Fig 3. (A) Kaplan-Meier distribution curve (intent-to-treat analysis) for the key efficacy end point of progression-free survival. (B) Forest plot of hazard ratios for progression-free survival, for the individual studies and the integrated analysis, plus for the published study GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto) MM-BO2005. The P values indicate limited heterogeneity between studies. GMMG, German-Speaking Myeloma Multicenter Group; HOVON, Dutch Hemato-Oncology Group; IFM, Intergroupe Francophone du Myelome; n, No. of patients; PETHEMA, Spanish Cooperative Group for Hematological Malignancies Treatment.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

b.1 Pacientes candidatos a trasplante

Bortezomib + Dexametasona (VD)

El **Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 2005-01)**³⁵ realizó un estudio de fase III, abierto para comparar la eficacia y seguridad de Bortezomib más dexametasona (VD) y Vincristina, doxorubicina más dexametasona (VAD) como terapia de inducción antes de administrar HDT-ASCT y evaluar el impacto de la terapia de consolidación post-inducción. 482 pacientes (<65 años de edad) fueron asignados al azar en 4 grupos: VAD (n=121); VAD más dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP) como terapia de consolidación (n=121); VD (n=121); y VD más DCEP (n=119). La mediana de seguimiento fue 32.2 meses

Resultados:

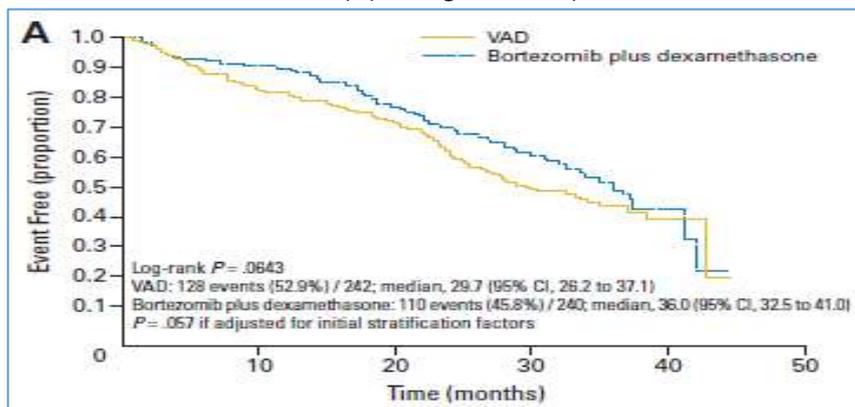
- Primario: Tasa de respuesta completa/respuesta completa cercana (RC/nRC post inducción).

³⁵ Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(30):4621-9.

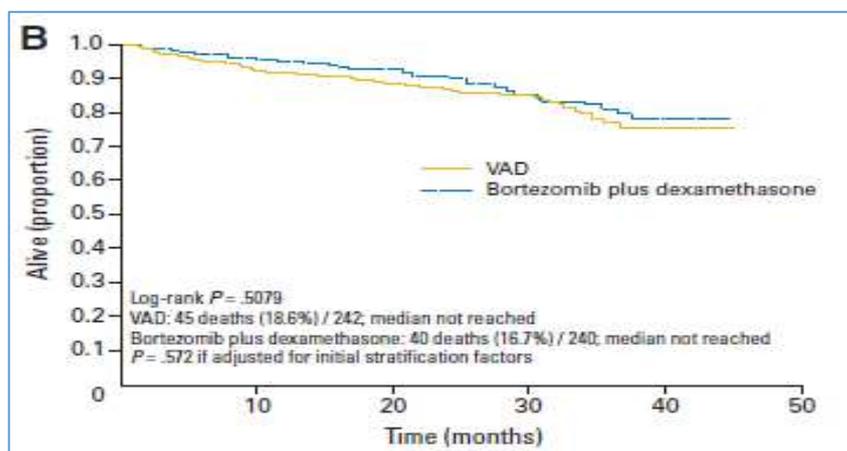
- Secundario: Tasa de respuesta global después de la inducción; CR / nRC con y sin consolidación del DCEP; CR / nCR y al menos VGPR después del primer trasplante; proporción de pacientes que requieren segundo trasplante; Seguridad y toxicidad.

Comparando VD vs VAD

- La tasa de respuesta global (calculado como la proporción total de pacientes que tuvieron una respuesta parcial o mejor) de la terapia post-inducción y consolidación fue 78.5% vs 62.8% ($p < 0.001$), NNT 6
- La RC/nRC fue 14,8% vs 6.4% ($P = 0.004$) y VGPR de 37,7% vs 15,1 ($p < 0.001$)
- La tasa de respuesta global post- primer trasplante fue 80.3% vs 77.1% ($p = 0.401$) (No significativo)
- Post primer trasplante RC/nRC fue 35,0% vs 18,4% ($p < 0.001$) y una VGPR de 54,3% vs 37,2%. ($p < 0.001$)
- La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de VD en comparación con VAD fue de 36,0 meses frente a 29,7 meses ($p = 0.064$ o $p = 0.057$ Si se ajustan los factores de estratificación iniciales) (No significativo)



- A 3 años las tasas de sobrevida fueron del 81,4% y el 77,4% respectivamente (no significativo). La mediana de sobrevida global no fue alcanzada por ninguno de los 2 grupos después de un seguimiento con una mediana de 32.2 meses habiendo fallecido 45 (18.6%) de 242 pacientes en el grupo de VAD y 40 (16.7%) de 240 pacientes en el grupo de VD ($p = 0.508$ ó $p = 0.572$ si se ajustan los factores de estratificación inicial).





Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (PAD)

El estudio de fase III **HOVON-65/ GMMG-HD4**³⁶. Es un estudio aleatorizado, abierto en la que 827 pacientes adultos (18 a 65 años) con mieloma múltiple sintomática recientemente diagnosticados fueron asignados aleatoriamente para recibir la terapia de inducción con Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (PAD) o Vincristina, doxorubicina, dexametasona (VAD) con TCH autóloga planificada seguida por mantenimiento con talidomida (después de VAD) o mantenimiento con bortezomib (después de PAD)

- Terapia de inducción con bortezomib 1.3mg/m²/día IV en los días 1,4,8 y 11 más doxorubicina 9mg/m²/día los días 1-4 más dexametasona 40mg/día por vía oral los días 1-4 , 9-12 y 17-20 cada 28 días durante 3 ciclos seguido de mantenimiento con bortezomib 1.3mg/m²/día IV una vez cada 2 semanas durante 2 años (grupo PAD)
- Terapia de inducción con vincristina 0,4 mg / día IV los días 1-4 más doxorubicina 9 mg / m²/ día los días 1-4 más dexametasona 40 mg / día en los días 1-4, 9-12 y 17-20 cada 28 días durante 3 ciclos seguido de mantenimiento con talidomida 50 mg / día durante 2 años (grupo VAD)

Todos los pacientes recibieron altas dosis de melfalan y trasplante de células madre autólogas como parte de la terapia de inducción

Resultados:

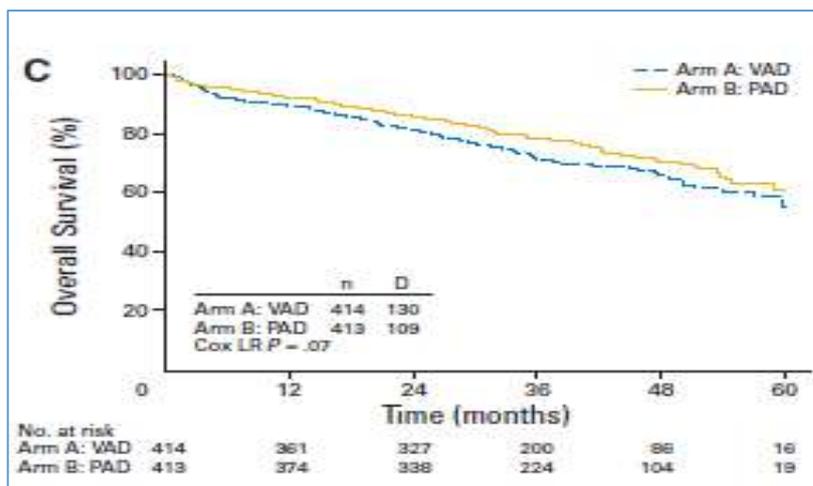
Primaria: Sobrevida libre de progresión.

Secundaria: Tasa de respuesta; Sobrevida libre de progresión sin censurar a los pacientes con ASCT; Sobrevida libre de progresión de la última dosis alta de melfalán; supervivencia global; seguridad; toxicidad.

Comparando PAD vs VAD

- La mediana de la sobrevida libre de progresión (PFS) fue 35 meses vs 28 meses Cuando la PFS fue ajustado para ISS se observa que hay diferencia estadísticamente significativa (HR, 0,75, IC95%, 0,62 a 0,90, P = 0,002) (análisis primario) y también en el análisis multivariado (HR, 0.74; 95% CI, 0.62 to 0.89; p= 0.001)
- La sobrevida global estimada a los 5 años fue 61% vs 55% Cuando la SG fue ajustado para ISS se observó un (HR 0.81, IC95%, 0,63 a 1,05, P <0,11) que no fue estadísticamente significativo, en el análisis multivariado (HR, 0,77, IC95%, 0,60 a 1,00, P=0,049). Ninguno de los grupos alcanzó la mediana de SG a los 66 meses
- La respuesta completa (RC) o cercana a la completa (nRC) seguida de la terapia de inducción fue 31% vs 15% (p< 0.001) NNT = 7
- La respuesta completa (RC) o cercana a la completa (nRC) seguida de la terapia de mantenimiento fue 49% vs 34% (p< 0.001) NNT = 7

³⁶ Sonneveld P et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J. Clin. Oncol. 2012. 30(24); 2946-55 PMID: 22802322



Kaplan-Meier curvas de supervivencia entre los pacientes con mieloma múltiple, de acuerdo con el tratamiento asignado al azar brazo. (C) supervivencia global. Adj. ISS, ajustado para la etapa del Sistema Internacional de Estacionamiento; Cox LR, regresión logística de Cox; D, número de muertes; F, número de fracasos de tratamiento (es decir, progresión, recaída o muerte); PAD, bortezomib, doxorubicina y dexametasona; VAD, vincristina, doxorubicina y dexametasona

Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD)

No se encontraron estudios que comparen VCD con regímenes sin bortezomib como TD, Talidomida, Doxorubicina y Dexametasona, Ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; Vincristina, doxorubicina y Dexametasona; Lenalidomida y Dexametasona

Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTd)

El estudio de fase III **GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto)**³⁷. Es un estudio aleatorizado, abierto en la que se incluyeron 480 pacientes adultos (18 a 65 años) con mieloma múltiple sintomáticos no tratados previamente con enfermedad medible. El estudio fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de 3 ciclos de bortezomib, talidomida y dexametasona con 3 ciclos de talidomida y dexametasona como tratamiento de inducción antes del trasplante autólogo de células madre. También evaluó el tratamiento posterior de consolidación consistente en 2 ciclos de bortezomib, talidomida y dexametasona, o talidomida y dexametasona. El tratamiento de mantenimiento con dexametasona se continuó hasta la progresión de la enfermedad o la recaída.

Cada ciclo de terapia de inducción consistió en 1,3 mg / m² de bortezomib los días 1, 4, 8 y 11, con 100 mg de talidomida diariamente durante los primeros 14 días y 200 mg después. Dexametasona 40 mg se administró los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.

En lugar de la dosis recomendada en el resumen de las características del producto, los pacientes asignados al azar al grupo de bortezomib, talidomida y dexametasona inducción recibieron sólo 3 ciclos de Tratamiento basado en bortezomib.

La mediana de seguimiento fue 36 meses.

Resultados medidos:

- Primaria: tasa de respuesta completa más respuesta casi completa después de la inducción.

³⁷ Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. Lancet 376:2075-2085, 2010



- Secundaria: tasa de respuesta completa más la tasa de respuesta casi completa a la terapia de doble trasplante y consolidación, tiempo de progresión o recaída, sobrevida libre de progresión, sobrevida general y seguridad.

Comparando VTD vs TD

- Respuesta completa o casi completa después de la terapia de inducción fue 31% frente al 11% ($p < 0,0001$, NNT 5)
- Mediana del tiempo hasta la mejor respuesta completa o casi completa fue 9 meses frente a 14 meses ($p < 0,0001$).
- Progresión o recaída estimada a 3 años fue 29% vs 39% ($p = 0,0061$, NNT 10).
- Sobrevida libre de progresión estimada a 3 años fue 68% frente a 56% ($p = 0,0057$, NNT9).
- Sobrevida global estimada a 3 años 86% frente a 84% ($p = 0.30$) (no significativa)

El estudio de fase III **PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma)**³⁸. Es un estudio aleatorizado, abierto.

Se incluyeron 386 pacientes adultos (≤ 65 años) con mieloma múltiple sintomático no tratados previamente que fueron aleatorizados a 1 de 3 brazos de terapia de inducción por 24 semanas:

- Talidomida más dexametasona (TD): consistió en 200 mg de talidomida al día (dosis cada vez mayores en el primer ciclo: 50 mg en los días 1 a 14 y 100 mg en los días 15 a 28) y dexametasona 40 mg por vía oral los días 1-4 y 9-12 en intervalos de 4 semanas durante 6 ciclos. (130 pacientes)
- Bortezomib más talidomida más dexametasona (VTD): el brazo VTD fue idéntico a TD más bortezomib 1,3 mg / m² en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo (127 pacientes)
- Vincristina, BCNU, melfalan, cyclofosfamida, prednisona/vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona/bortezomib (VBMCP/VBAD/B) consistió de un total de 4 ciclos alternativo de VBMCP y BAD a dosis y horarios como se describió anteriormente seguido de 2 ciclos de bortezomib (1,3 mg / m² los días 1, 4, 8 y 11 a intervalos de 3 semanas).(129 pacientes)

Post ASCT, aleatorizados a uno de los 3 brazos de terapia de mantenimiento (266 Pacientes) (3 años)

- Talidomida más bortezomib: talidomida oral 100mg por día más 1 ciclo de bortezomib en el día 1,418 y cada 3 meses.(89 pacientes)
- Sólo talidomida: talidomida oral 100mg por día. (878 pacientes)
- Interferon alfa 2-b SC 3MU 3 veces por semana. (90 pacientes)

Resultados

- Se planificó para todos los pacientes que recibieran altas dosis de melfalán y trasplante de células madre autólogas (en realidad se realizaron en 283 pacientes que no perdieron el seguimiento, la progresión o la muerte).
- Tasa de respuesta completa para la terapia de inducción (eliminación completa de células de mieloma) en

³⁸ Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase III PETHEMA/GEM study. Blood 120:1589-1596, 2012



- 35% con VTD ($p = 0.0001$ vs. TD)
- 14% con TD
- 21% con VBMCP/VBAD/B ($p = 0.01$ vs. VTD)

Table 2. Response rate to induction therapy according to treatment arm

	QT + V, n = 129	TD, n = 127	VTD, n = 130
CR, %	21*	14*	35*
VGPR, %	15	15	25
PR, %	39	33	25
SD, %	12	12	6
PD, %	12†	23	7‡
Early deaths, %	1	1	2

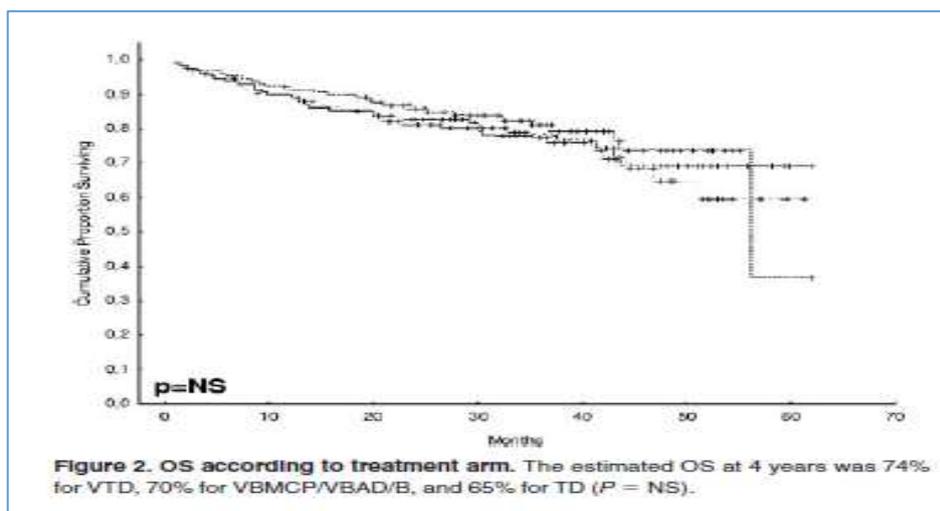
QT + V indicates chemotherapy + bortezomib; TD, thalidomide/dexamethasone; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; SD, stable disease; and PD, progressive disease.

*VTD vs QT + V, $P = .01$; VTD vs TD, $P = .0001$.

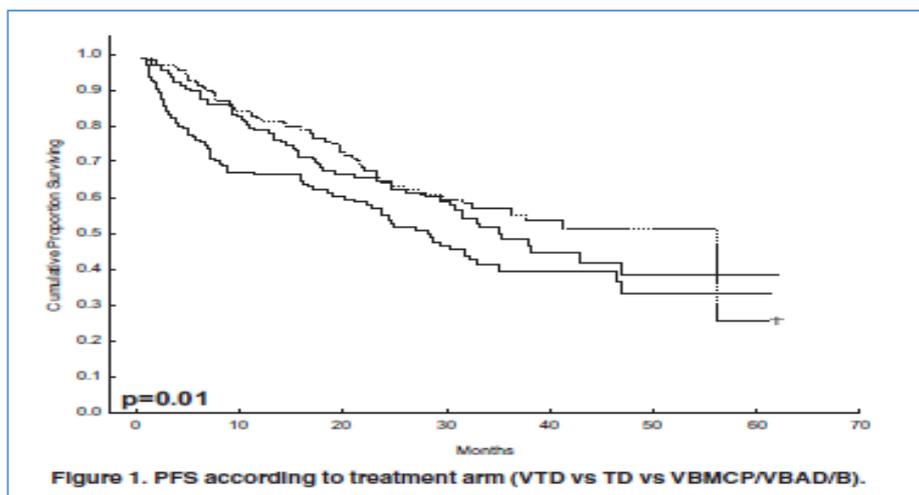
†QT + V vs TD, $P = .02$.

‡VTD vs TD, $P = .0004$.

- Sobrevida global estimada a los 4 años ($P = NS$) (no hubo diferencia significativas entre los grupos) en
 - 74% con VTD
 - 65% con TD
 - 70% con VBMCP/VBAD/B



- Después de una mediana de seguimiento 35 meses. La mediana de la supervivencia libre de progresión estimada fue prolongada para VTD ($p = 0.01$ por tendencia).
 - 56.2 meses con VTD
 - 35.3 meses con TD
 - 28.2 meses con VBMCP/VBAD/B



- La citogenética de alto riesgo asociada con la reducción de la progresión libre y la sobrevida global independientemente de los tratamientos

b.2 Pacientes no candidatos a trasplante

El tratamiento estándar para los pacientes con mieloma múltiple que no son candidatos para la terapia de dosis alta es el melfalán y la prednisona

Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)

El estudio de fase III **SWOG S0777 (Southwest Oncology Group)**³⁹. Es un estudio aleatorizado, abierto cuyo objetivo fue estudiar si la adición de bortezomib a lenalidomida y dexametasona mejoraría la sobrevida libre de progresión y proporcionaría mejores tasas de respuesta en pacientes con mieloma múltiple previamente no tratados quienes no están planificados para el inmediato trasplante autólogo de células madre.

Se incluyeron 525 pacientes adultos (> 18 años) que fueron aleatorizados a recibir 6 meses de terapia de inducción con ya sea bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) o Lenalidomida y dexametasona (Rd) cada uno seguido por Rd de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La asignación al azar se estratificó basándose en el International Staging System (ISS) (I, II o III) y trasplante (sí vs no).

- El régimen de VRd se administró como ocho ciclos de 21 días. Bortezomib se administró por vía intravenosa a razón de 1,3 mg/m², a los días 1, 4, 8 y 11, combinados con lenalidomida oral 25 mg diarios en los días 1-14 más 20 mg de dexametasona oral diariamente en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
- El régimen de Rd se administró como seis ciclos de 28 días. El régimen estándar de Rd consistió en 25 mg de lenalidomida oral una vez al día durante los días 1-21 más 40 mg de dexametasona oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22.

El criterio principal de valoración fue la sobrevida libre de progresión utilizando un Prueba estratificada de log Rank unilateral pre-especificada a un nivel de significancia de 0.02.

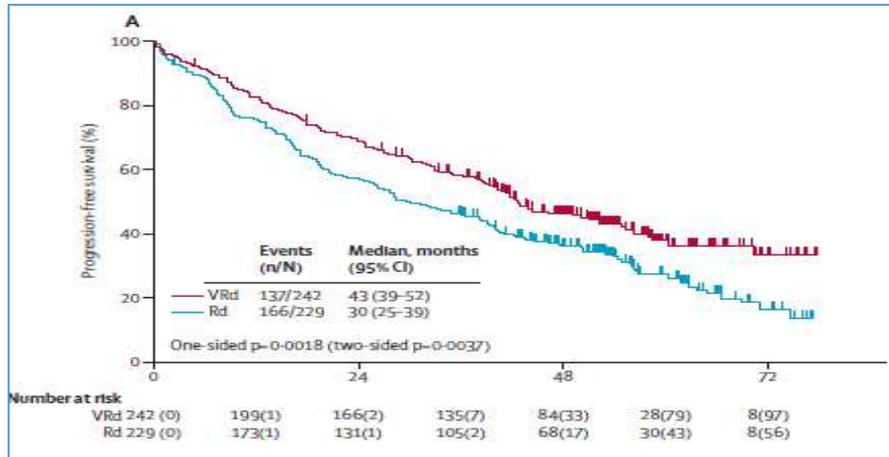
Los análisis fueron por intención de tratar.

³⁹ Durie BG, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 519–527.

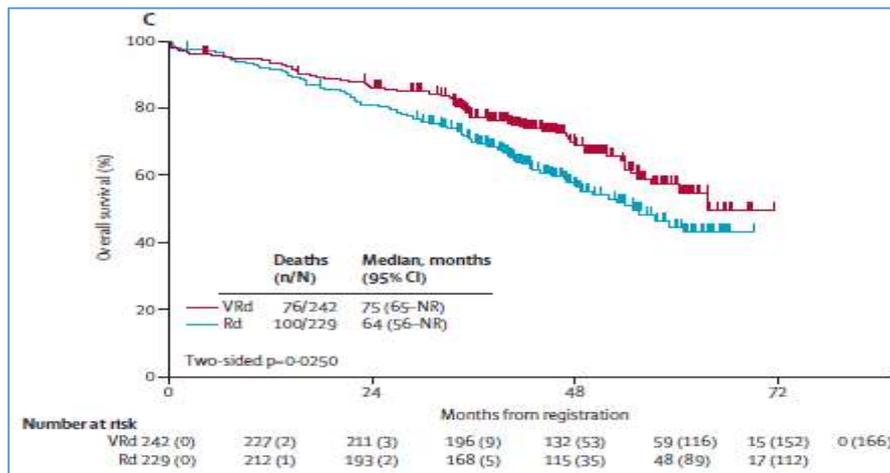
Resultados:

En una mediana de seguimiento de 55 meses, comparando VRd con Rd:

- Tasas de respuesta global (respuesta parcial o mejor): 81.5% vs 71.5%
- Respuesta completa: 15.7% vs 8.4%
- La mediana de la sobrevida libre de progresión fue 43 meses vs 30 meses (HR 0.71; IC95% 0.56-0.91; unilateral; $p = 0.0018$).



- La mediana de la sobrevida global fue 75 meses vs 64 meses (HR 0.71; IC95% 0.52-0.96; bilateral; $p = 0.0250$)



El estudio de fase III **VISTA**⁴⁰. Es un estudio aleatorizado, abierto en la que se incluyeron 682 pacientes adultos (48 a 92 años) con mieloma múltiple no tratados previamente y recién diagnosticados no elegibles para la terapia de dosis alta debido a la edad (≥ 65 años) o comorbilidad que fueron aleatorizados a melfalán más prednisona con bortezomib (VMP) vs sin bortezomib (MP) durante 54 semanas (nueve ciclos de 6 semanas)

- Melfalán 9 mg/m^2 y prednisona 60 mg/m^2 administrados en los días 1-4 de cada ciclo.
- Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ dado en los días 1, 4, 11, 22, 25, 29 y 32 en los ciclos 1-4 y en los días 1, 8, 22 y 29 en los ciclos 5- 9.

⁴⁰ San Miguel, JF; Schlg R; et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma (VISTA Trial). N Engl J Med 2008; 359:906-17.

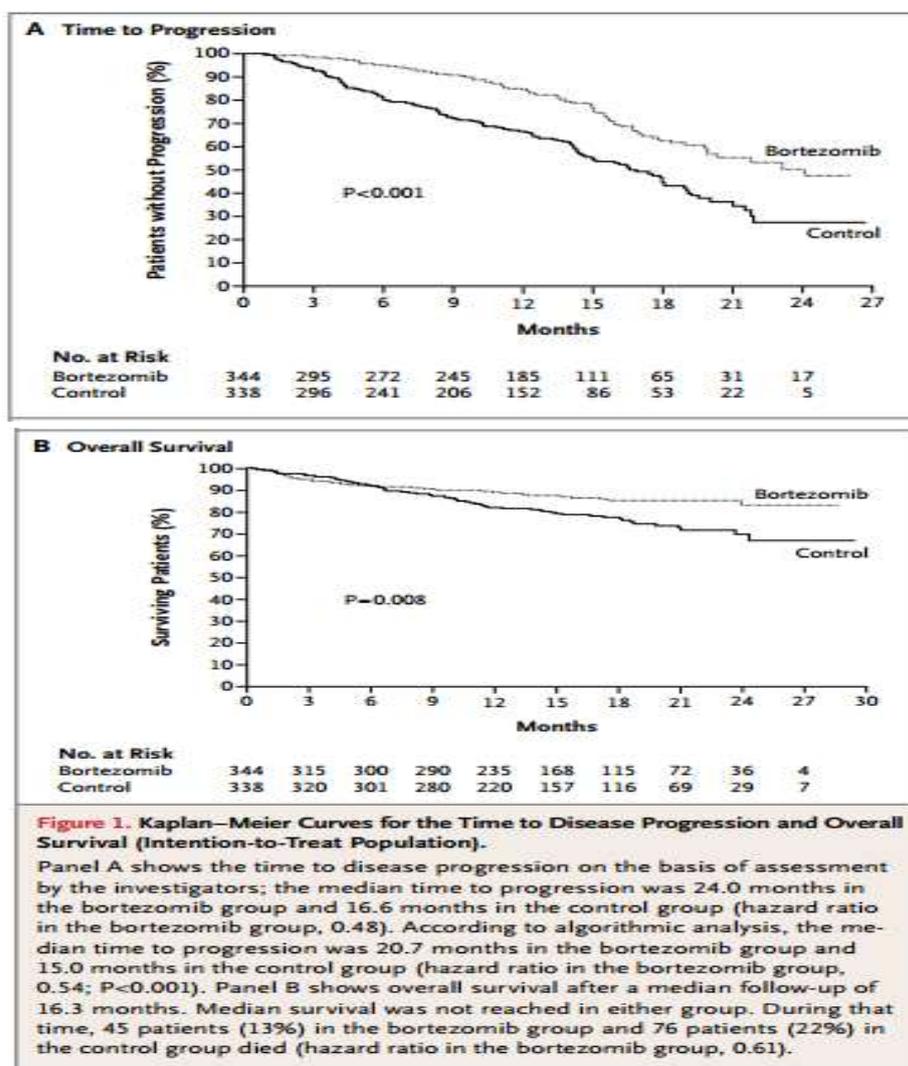


Resultados

- Primaria: Tiempo hasta la progresión de la enfermedad.
- Secundaria: Sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta completa y parcial, tasa de respuesta completa, duración de la respuesta; tiempo hasta la posterior terapia de mieloma,

Comparando VMP vs. MP

- La mediana del tiempo hasta la progresión fue 24 meses vs 16,6 meses ($p < 0,001$)
- La mediana de la duración de la respuesta 19,9 meses vs 13,1 meses ($p = 0,008$).
- Respuesta completa en el 30% vs el 4% ($p < 0,001$, NNT 4).
- En el grafico se observa la sobrevida global después de una mediana de seguimiento de 16.3 meses. La mediana de sobrevida no se alcanzó en ningún grupo. Durante este tiempo murieron 45 pacientes (13%) en el grupo de bortezomib y 76 pacientes (22%) en el grupo control (hazard ratio en el grupo de bortezomib, 0,61, $P = 0,008$).





Evaluación de la calidad metodológica de los estudios aplicando la escala de Jadad.

Ensayo	Autor y año	País	Número	Regimenes	Seguimiento	Aleatorización	Cegamiento	Ocultamiento de la asignación	Retiro y abandono	análisis por intención a tratat (ITT)	Puntuación Jadad
IFM 2005-01	Harousseau et al. 2010	Francia Bélgica Suiza	482	E: VAD * 4 cic ± DCEP + ASCT C: BD * 4 cic ± DCEP + ASCT	32.2	Si	No	Poco claro	Si	Si	3
HOVON-65/GMMG-HD4	Sonneveld et al. 2012	Alemania, Países Bajos, Bélgica	827	E: PAD * 3 cic + ASCT + P C: VAD * 3 cic + ASCT + T	41	Si	No	No	Si	Si	3
GIMEMA MM-BO2005	Cavo et al 2010	Italia	474	E: VTD * 3 cic + ASCT + VTD * 3 cic C: TD * 3 cic + ASCT + TD * 3 cyc	36	Si	No	No	Si	Si	4
PETHEMA/GEM	Rosiñol et al. 2012	España	257	E: VTD * 6 cic + ASCT + T C: TD * 6 cic + ASCT + T	56.2	Si	No	Poco claro	Si	Si	3
SWOG S0777	Durie et al. 2017	USA	525	E: VRd C:Rd	55	Si	No	Poco claro	Si	Si	3
VISTA	San Miguel et al. 2008	Europa America Asia	682	E: VMP *9 cic	60	Si	No	Poco claro	Si	Si	3



VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Nooka et al (2013)⁴¹ Eventos adversos reportados en este metaanálisis:

Los regímenes con bortezomib incrementaron

- Neuropatía periférica grado ≥ 3 (odds ratio 3.03, IC95% 1.97- 4.32; $p= 0.000$) en el análisis de todos los estudios.
- Reactivación del virus de la varicela zoster grado ≥ 3 (odds ratio 4.8, IC95% 1.88-12.3; $P=0.001$.) en el análisis de todos los estudios.
- El riesgo de trombocitopenia grado ≥ 3 con BCIR no fue significativo en el metaanálisis. Cuando el ensayo PETHEMA/GEM fue excluido del análisis, el OR para la trombocitopenia fue 2,16 (IC95%, 0,93-5,05; $P=0.07$), tendiendo hacia la significación. Se sabe que bortezomib induce transitoria y reversible trombocitopenia debido a la detención temporal en la megacariopoyesis.
- El riesgo de infecciones de grado ≥ 3 , anemia y neutropenia fueron similares entre los grupos.

Sonneveld et al (2013)⁴² Eventos adversos reportados: las tasas de neuropatía periférica durante la inducción fueron del 34% frente al 17% (grado ≥ 3 , 6% v 1%). En general, el 3% y el 4% de los pacientes fallecieron durante la inducción basada en bortezomib y sin bortezomib.

AEs	Bortezomib-Based Induction (n = 779)		Nonbortezomib-Based Induction (n = 776)	
	No.	%	No.	%
Any AE	746	96	727	94
Any treatment-related AE	684	88	650	84
Most common AEs				
Constipation	242	31	214	28
Anemia	211	27	222	29
Nausea	215	28	206	27
Thrombocytopenia	239	31	171	22
Leukopenia	196	25	206	27
Fatigue	158	20	161	21
Abnormal hepatic function	165	21	159	20
Pyrexia	153	20	159	20
Any grade ≥ 3 AE	491	63	455	59
Any treatment-related grade ≥ 3 AE	399	51	348	45
Most common grade ≥ 3 AEs				
Leukopenia	109	14	120	15
Anemia	55	7	77	10
Thrombocytopenia	63	8	27	3
Pneumonia	41	5	43	6
Neutropenia	35	4	47	6
Pyrexia	25	3	36	5
Any SAE	321	41	290	37
Any treatment-related SAE	225	29	170	22
AEs during induction resulting in discontinuation	49	6	40	5
AEs during induction resulting in death	20	3	26	3
Treatment related	14	2	16	2

Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious AE.

⁴¹ 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

⁴² Sonneveld, P. et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol* 31:3279-3287

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

El **Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 2005-01)**⁴³ La incidencia de efectos adversos graves fue similar entre los grupos, pero la toxicidad hematológica y las muertes relacionadas con la toxicidad (0 vs 7) fueron más frecuentes con VAD. Por el contrario, las tasas de efectos adversos de grado 2 (20,5% v 10,5%) y los de grados 3 a 4 (9,2% v 2,5%) neuropatía periférica fueron significativamente mayores con VD durante la inducción a través del primer trasplante.

El estudio de fase III **HOVON-65/ GMMG-HD4**⁴⁴. El tratamiento con PAD fue asociado con altas tasas de neuropatía periférica (40% vs 18%) (HR 1.50, IC95% 1.20 a 1.88; $p < 0.001$).

El estudio de fase III **PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma)**⁴⁵. En comparación con la TD, el VTD se asoció con tasas más altas de tromboembolismo severo (grado 3/4) (12% frente al 5%), infección (21% frente al 16%) y neuropatía periférica (14% frente al 5%), pero bajas tasas de malestar gastrointestinales (8% frente al 25%).

El estudio de fase III **GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto)**⁴⁶. Eventos adversos grado 3 o 4 en el 56% vs 33% ($p < 0,0001$, NNH 4). Neuropatía periférica en el 10% de pacientes con VTD frente al 2% con TD ($p = 0,0004$, NNH 13)

	VTD (n=236)	TD (n=238)	p value
Any serious adverse event	31 (13%)	30 (13%)	0.86
Any grade 3 or 4 adverse event	132 (56%)	79 (33%)	<0.0001
Any grade 3 or 4 non-haematological adverse event	120 (51%)	73 (31%)	<0.0001
Skin rash	24 (10%)	4 (2%)	0.0001
Peripheral neuropathy	23 (10%)	5 (2%)	0.0004
Deep vein thrombosis	8 (3%)	12 (5%)	0.53
Constipation	10 (4%)	7 (3%)	0.45
Infections excluding herpes zoster	7 (3%)	11 (5%)	0.35
Gastrointestinal events (excluding constipation)	5 (2%)	1 (<1%)	0.0982
Cardiac toxicity	5 (2%)	5 (2%)	0.99
Liver toxicity	4 (2%)	7 (3%)	0.37
Discontinuation during or after induction therapy	13 (6%)	26 (11%)	0.0319
Toxic effects	10 (4%)	7 (3%)	0.45
Disease progression	0	12 (5%)	<0.0001
Other reasons	2 (1%)	7 (3%)	0.21
Early death	1 (<1%)	0	0.31

Data are number (%). VTD=bortezomib with thalidomide plus dexamethasone. TD=thalidomide plus dexamethasone.

Table 5: Serious adverse events and grade 3 or 4 adverse events reported in at least 2% of patients during induction therapy

⁴³ Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(30):4621-9.

⁴⁴ Sonneveld P et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012. 30(24); 2946-55 PMID: 22802322

⁴⁵ Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase III PETHEMA/GEM study. *Blood* 120:1589-1596, 2012

⁴⁶ Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet* 376:2075-2085, 2010



El estudio de fase III **SWOG S0777 (Southwest Oncology Group)**⁴⁷ reportó:

- Los eventos adversos hematológicos más comunes (\geq grado 3 y al menos posiblemente atribuibles al tratamiento) fueron anemia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia.
- Los eventos adversos no hematológicos más comunes (\geq grado 3 y al menos posiblemente atribuibles al tratamiento) fueron: fatiga, neuropatía sensorial, hiperglucemia, trombosis o embolia, hipocaliemia, debilidad muscular, diarrea y deshidratación.
- Como era de esperar, los efectos tóxicos neurológicos de grado >3 fueron más frecuente en el grupo VRd que en el grupo Rd (33% vs 11%, $p < 0,0001$).
- 20 pacientes tuvieron un segundo cáncer primario (diez [4%] en el grupo VRd y diez [4%] en el grupo Rd).

El estudio de fase III **VISTA**⁴⁸ reportó eventos adversos grado 3 en el 53% vs 44% ($p < 0,02$, NNH 12) (diferencias principalmente en eventos gastrointestinales y neuropatía periférica). Mortalidad relacionada con el tratamiento 1% vs. 2% (no significativa).

Table 3. Adverse Events (Safety Population).^a

Events	Bortezomib Group (N=340)			Control Group (N=337)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Any event	338 (99)	181 (53)	96 (28)	326 (97)	148 (44)	92 (27)
Hematologic events[†]						
Thrombocytopenia	178 (52)	68 (20)	58 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	34 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leukopenia	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Lymphopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
Gastrointestinal events						
Nausea	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrhea	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipation	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vomiting	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Infections						
Pneumonia	56 (16)	16 (5)	6 (2)	36 (11)	13 (4)	4 (1)
Herpes zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Nervous system disorders						
Peripheral sensory neuropathy	151 (44)	43 (13)	1 (<1)	16 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Dizziness	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Other conditions						
Pyrexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatigue	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Asthenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Cough	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Insomnia	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
Peripheral edema	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Back pain	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dyspnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	3 (1)
Hypokalemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Arthralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
Deep-vein thrombosis	4 (1)	3 (1)	0	6 (2)	2 (1)	0

^a Listed adverse events were reported in at least 15% of patients, and grade 3 or 4 events were reported in at least 5% of patients. Other adverse events of particular clinical relevance are also listed. Patients could have more than one adverse event. Included are all patients who received at least one dose of a study drug.

[†] Rates of red-cell transfusions were 26% in the bortezomib group and 35% in the control group; rates of use of erythropoiesis-stimulating agents for treatment-related anemia were 30% and 39%, respectively.

⁴⁷ Durie BG, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519–527.

⁴⁸ San Miguel, JF; Schlg R; et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma (VISTA Trial). *N Engl J Med* 2008; 359:906-17.

**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

ESSALUD⁴⁹ refiere que durante el año 2016 ha gastado en la adquisición de bortezomib S/ 694 200 para atender 70 casos, y en lo que va del año ha gastado S/ 186 223 calculando que al término del año gastarán aproximadamente S/ 450 000. ESSALUD señaló que el precio de la última compra de Bortezomib 3.5mg inyectable fue S/ 389.00 (03/04/2017).

a. COSTOS

Se realiza la evaluación económica del régimen de bortezomib comparado con el régimen de ciclofosfamida en pacientes que son candidatos a trasplante autólogo de células madre.

Régimen de Bortezomib: Consiste en la combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) de acuerdo a la autorización de comercialización.^{50,51,52}

Tabla 4: Posología del tratamiento con Bortezomib Accord en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Bz+ Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
Bz (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Periodo de descanso		
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4				
Bz+Dx+T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4			
	Ciclos 2 a 4 ^b				
Bz (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso	
T 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario	
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4				

Bz= Bortezomib Accord; Dx=dexametasona; T=talidomida
^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.
^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

Régimen de Ciclofosfamida: Consiste en la combinación de ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) de acuerdo a la práctica clínica habitual del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas⁵³.

Cada ciclo de tratamiento de 4 semanas por 4-6 ciclos

- Ciclofosfamida: 500 mg/m²/día por 5 días cada 4 semanas (dismunir hasta 300mg/m² de acuerdo a la edad y comorbilidades)
- Talidomida 100 mg/día todos los días por 4 semanas
- Dexametasona: 40 mg 1 vez a la semana por 4 semanas

Se realizan los cálculos considerando el peso de un paciente de 65kg y una superficie corporal de 1,7 m². Se han tenido en cuenta los costes de todos los fármacos que forman parte del esquema evaluado en cada caso.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE ® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁵¹ European Medicines Agency (EMA). Bortezomib Accord ® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁵² Therapeutic Goods Administration (TGA) VELCADE ® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <https://www.tga.gov.au/>

⁵³ 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



REGIMEN		Costo unitario	Unidades por ciclo	Costo S/.	Costo régimen / ciclo S/	Costo régimen/ 4 ciclos
Bortezomib+ talidomida+ dexametasona (VTD)	Bortezomib 3.5mg inyectable	389.00 ⁵⁰	4 ampollas	1556.00	1619.60	6478.40
	Talidomida 100mg capsula	2.10 ⁵⁴	28 capsulas	58.80		
	Dexametasona 4mg tableta	0.06 ⁵⁵	80 tabletas	4.80		
Ciclofosfamida+ talidomida+ dexametasona (CTD)	Ciclofosfamida 50mg tableta	1.80 ⁵⁵	85 tabletas	153.00	214.20	856.80
	Talidomida 100mg capsula	2.10 ⁵⁵	28 capsulas	58.80		
	Dexametasona 4mg tableta	0.06 ⁵⁵	40 tabletas	2.40		

Como se observa en el cuadro adjunto, el coste de la terapia de inducción (4 ciclos) con el régimen a base de Bortezomib es de S/ 6,478.40 y con el régimen a base de Talidomida es de S/ 856.80. El uso del régimen a base de Bortezomib en lugar del régimen a base de talidomida representa un incremento en el costo de S/ 5,621.60 por paciente.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁵⁵	EMA ⁵⁶
BORTEZOMIB Inyectable 3.5mg	Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

⁵⁴ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

⁵⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). VELCADE® (Bortezomib) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁵⁶ European Medicines Agency (EMA). Bortezomib Accord® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



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

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos⁵⁷ En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento bortezomib 3.5mg en polvo para solución inyectable.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁵⁸ no se encuentra incluido el medicamento bortezomib 3.5mg como polvo para solución inyectable.

XI. CONCLUSIONES

1. En base a la revisión de la información científica disponible el Equipo Técnico acuerda incluir Bortezomib 3.5mg inyectable en la terapia de inducción en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo de células madre, sin tratamiento previo con bortezomib.
2. Otras condiciones de mieloma múltiple 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.

⁵⁷ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

⁵⁸ 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