



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE BORTEZOMIB EN COMBINACIÓN
CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMARIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Gerencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Juan Navarro Cabrera - Medico Hematólogo, Jefe del Departamento de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-Essalud. Seguridad y eficacia del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

ABREVIATURAS

LCP Leucemia de células plasmáticas

LCPp Leucemia de células plasmáticas primaria

LCPs Leucemia de células plasmáticas secundaria

MM Mieloma múltiple

RG Respuesta global

RC Respuesta completa

vgRP Muy buena respuesta parcial

RP Respuesta parcial

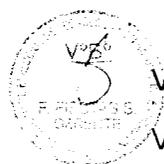
SG Sobrevida global

SLP Sobrevida libre de progresión



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES	7
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BORTEZOMIB	8
III. METODOLOGÍA.....	9
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	9
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	9
IV. RESULTADOS	10
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	10
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	12
i. Guías de práctica clínicas	12
ii. Estudios observacionales.....	13
V. DISCUSIÓN.....	17
VI. CONCLUSIONES.....	19
VII. RECOMENDACIONES.....	20
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	21
IX. ANEXOS	23
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	23



I. RESUMEN

- La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una forma rara pero agresiva del mieloma múltiple caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas circulantes en la sangre periférica. La LCP se puede originar de novo (forma primaria) o ser secundaria a la transformación leucemia del mieloma múltiple (forma secundaria). El pronóstico de la LCP es pobre; con una mediana de sobrevida entre 6 y 11 meses. La sobrevida es más corta (entre dos y siete meses) cuando la LCP es secundaria y aparece en el contexto de un caso recurrente o refractario de MM.
- Respecto al tratamiento de la LCP, no existen ensayos prospectivos que hayan investigado la eficacia y seguridad de un tratamiento específico. Las recomendaciones actuales se basan primariamente en información proveniente de series pequeñas de casos recogidos de manera retrospectiva.
- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se identificó evidencia de muy baja calidad respecto a los efectos de los regímenes que contienen bortezomib versus los regímenes sin bortezomib en pacientes con LCP primario.
- En general, la mediana de la sobrevida global observada en los estudios disponibles fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron regímenes con bortezomib respecto a los regímenes sin bortezomib; llegando a ser superior a los 12 meses en una serie de casos. Aunque con un nivel de evidencia baja, el uso de regímenes en base a bortezomib sugiere la prolongación de la sobrevida, comparada con la quimioterapia convencional.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de regímenes en base a bortezomib para el tratamiento de pacientes con LCP primario es aún limitada, se establece que el efecto del tratamiento con el esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de LCP primario se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de dos años para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona respecto a su uso en pacientes con diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dr. Denis Arana Jurado Martha a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Almenara. Así, la Red Asistencial Almenara, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del medicamento bortezomib según la siguiente pregunta PICO:

P	Mujer de 30 años con leucemia primaria de células plasmáticas, variante clínica muy agresiva del mieloma, sin co-morbilidades y elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)
I	Bortezomib + lenalidomida +dexametasona
C	ciclofosfamida + lenalidomida +dexametasona
O	<ul style="list-style-type: none"> • Clearance total de células plasmáticas a la cuarta semana de tratamiento • Remisión previa al PTH • Prolongación significativa de la mediana de tiempo de sobrevida global

Para poder dar respuesta a casos similares al caso de la paciente que inspiró la pregunta PICO señalada, se ajustaron los constructos de tal manera que permita realizar una estrategia de búsqueda de la literatura amplia y exhaustiva. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es

P	Paciente con leucemia primaria de células plasmáticas y elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)
I	Bortezomib + lenalidomida +dexametasona
C	Ciclofosfamida + lenalidomida +dexametasona
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Aclaramiento de las células plasmáticas en sangre periférica • RC, vgRP, RP • Sobrevida libre de progresión

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una forma rara pero agresiva del mieloma múltiple caracterizado por niveles elevados de células plasmáticas circulantes en la sangre periférica. La LCP se puede originar de novo (forma primaria) o ser secundaria a la transformación leucemia del mieloma múltiple (forma secundaria) (1,2).

La mayoría de los casos de LCP (entre el 60 y 70%) son formas primarias, aunque la incidencia de casos secundarios está en aumento, quizá debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes con mieloma múltiple. La incidencia de LCP en Europa es aproximadamente de 4 casos por 10, 000,000 personas por año (3). Las formas secundarias de LCP ocurren como progresión de la enfermedad entre el 1 y 4% de todos los casos de mieloma múltiple (4). La forma primaria de LCP se presenta en personas ligeramente más jóvenes con edades promedio entre 55 y 66 años para las formas primarias y secundarias, respectivamente.

La clínica de presentación incluye los mismos observados en pacientes con mieloma múltiple, como disfunción renal, hipercalcemia, lesiones líticas óseas, dolor óseo y anemia; así como también clínica de otras leucemias, con leucocitosis, anemia trombocitopenia, infecciones, hepatomegalia y esplenomegalia. El diagnóstico de LCP debe ser considerado en pacientes con mieloma que presentan células plasmáticas en la evaluación del frotis sanguíneo con o sin elevación de la LDH, hepato-esplenomegalia y efusiones.

El pronóstico de la LCP es pobre; con una mediana de sobrevivencia entre 6 y 11 meses. La sobrevivencia es más corta (entre dos y siete meses) cuando la LCP es secundaria y aparece en el contexto de un caso recurrente o refractario de MM (4). Cerca del 28% de los pacientes morirán en el primer mes después del diagnóstico.

A pesar de ser aun sub-óptima, la SG ha mejorado modestamente con la extensión del uso de terapias con altas dosis y trasplante autólogo de células hematopoyéticas de rescate. Las razones del pobre pronóstico de esta variante rara de MM se relacionan con la inclusión de anomalías citogenéticas múltiples dentro de las células malignas, las cuales se asocian con el MM de rápida progresión o de alto riesgo.

Respecto al tratamiento de la LCP, no existen ensayos prospectivos que hayan investigado la eficacia y seguridad de un tratamiento. Las recomendaciones se basan principalmente en información proveniente de series pequeñas de casos retrospectivos, reporte de casos y extrapolación de datos provenientes de casos de mieloma múltiple. En general, los pacientes menores de 65 años con buen funcionamiento son tratados con tratamientos agresivos de inducción, como el VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido)

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: BORTEZOMIB

El bortezomib es un inhibidor altamente selectivo de proteosomas específicamente diseñado para inhibir actividad similar a quimotripsina del proteosoma 26S de las células. Este proteosoma es un complejo proteico grande que degrada proteínas innecesarias o dañadas y señaladas con ubiquitina. Esta inhibición conduce a la activación de cascadas que producen el cese del ciclo celular y la apoptosis. De acuerdo al resumen de las características del producto, bortezomib debe ser administrado por vía subcutánea o intravenosa a la dosis recomendada de 1.3 mg/m² de superficie corporal.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura respecto a la eficacia y seguridad del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con LCP, incluyó la búsqueda de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y estudios primarios. La búsqueda de GPC se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y el repositorio creado por la agencia para la investigación en salud y calidad (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)). Se utilizaron las bases creadas por NICE, SIGN y Cochrane para la búsqueda de evaluaciones de tecnología sanitaria. La búsqueda de las revisiones sistemáticas y los estudios primarios fueron realizados en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos en desarrollo o que se hayan realizado y no estén publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

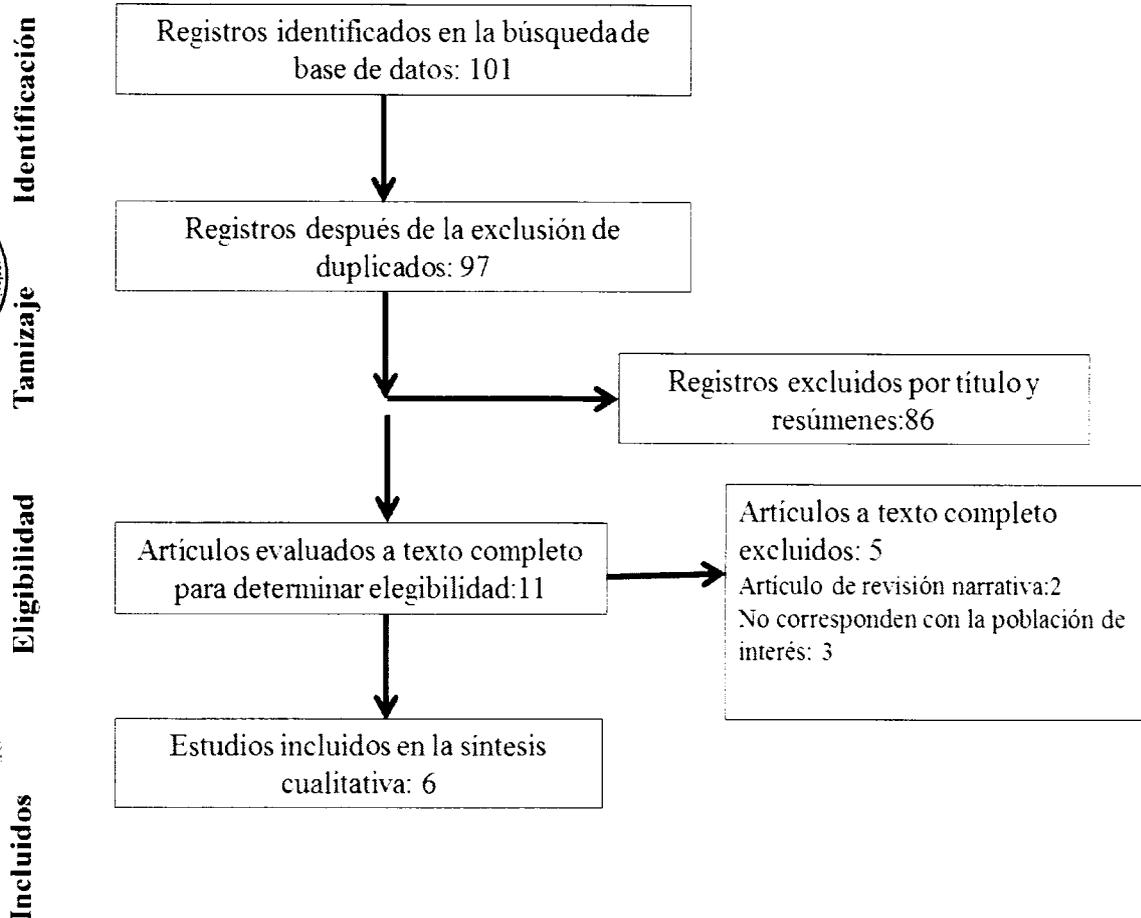
Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "plasma cell leukaemia", "leukemia, plasma cell", "primary plasma cell leukemia", "bortezomib", "chemotherapy".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron las guías de práctica clínica que hayan elaborado recomendaciones para los pacientes afectados de LCPp. Además, se seleccionaron revisiones sistemáticas, estudios controlados aleatorizados o estudios observacionales que hayan evaluado los efectos de regímenes que incluyeran la combinación de bortezomib, dexametasona y lenalidomida en personas con diagnóstico de LCPp.

IV. RESULTADOS

Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso del bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con LCPp. Solo se identificaron dos estudios de series de casos retrospectivos y cuatro reportes de caso.

Guías Clínicas: la búsqueda identificó una guía desarrollada por el Centro Nacional Colaborador para el cáncer y la NICE para el diagnóstico y tratamiento del mieloma publicado en febrero del 2016.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: no se identificó alguna evaluación del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria.

Revisiones sistemáticas: no se identificó alguna revisión sistemática que evaluara los efectos de beneficio y de daño del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria

Ensayos clínicos: no se identificó algún ensayo clínico que evaluara los efectos del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria.

Otros estudios: se incluyeron dos estudios retrospectivos de series de casos y cuatro reportes de casos de pacientes con LCP. En estos estudios se utilizaron diversos regímenes conteniendo bortezomib.

Ensayos Clínicos registrados en www.clinicaltrials.gov: no se identificaron estudios registrados que tengan como objetivo evaluar los efectos del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. Guías de práctica clínica

GPC de la National Collaborating Centre for Cancer. Mieloma: diagnóstico y tratamiento. Nice Guideline 35. Febrero 2016 (5)

El objetivo de esta guía fue desarrollar recomendaciones para el diagnóstico y manejo del mieloma en áreas clínicas controvertidas, con alta variabilidad en el manejo y para las cuales existe escasa evidencia.

En relación al mejor tratamiento para los pacientes con LCP, la guía hace dos recomendaciones.

- 1) recomienda considerar tanto las combinaciones en base a bortezomib, o en base a lenalidomida como quimioterapia de inducción.
- 2) recomienda considerar el trasplante autólogo basado en altas dosis de melfalán cuando el paciente sea el adecuado.

Aunque la evidencia utilizada para estas recomendaciones corresponde a descripción de series de casos, considerados como de baja calidad; el comité elaborador de la guía considero como desenlaces muy importantes a la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión para la formulación de las recomendaciones. En función a estos desenlaces, la dirección de la recomendación está a favor del uso de estos regímenes, pero la fuerza de la recomendación es débil en función al nivel bajo de evidencia. Esto se correlaciona con la inclusión de la palabra “considere” en la recomendación.

Por otro lado, debido a la heterogeneidad de los tratamientos de inducción en la mayoría de los estudios seleccionados, no fue claro qué régimen era el más efectivo, por lo que el comité elaborador de la guía solo pudo recomendar en general regímenes en base a bortezomib o en base a lenalidomida sin hacer mención a un régimen específico.

La recomendación consideró el trasplante autólogo en vez del alogénico en base a la evidencia disponible. El comité elaborador consideró que la información era limitada y contradictoria respecto a la seguridad y eficacia del trasplante alogénico en casos de LCPp. Además, aunque el comité elaborador consideró que potencialmente un subgrupo de pacientes pudiese beneficiarse con este tratamiento, le fue difícil definir que pacientes serian incluidos en este grupo en función a la evidencia disponible. Por lo tanto, no se hicieron recomendaciones sobre el uso del trasplante alogénico.

En resumen, los regímenes en base a bortezomib o lenalidomida pueden ser considerados para el tratamiento de pacientes con LCP debido a un beneficio potencial del aumento de la SG y SLP, aunque con una fuerza de recomendación débil.

ii. Estudios observacionales

Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con LCP. Se identificaron únicamente dos reportes retrospectivos se series de casos (D'Arena 2012 y Katoditrou 2014) y cuatro reportes de casos únicos (Ozasa 2012, Sekiguchi 2012, Ueda 2013 y Tamura 2014).

- Series de casos

El estudio de **D'Arena et al., 2012 (6)** incluyó la revisión de 29 pacientes con LCPp procedentes de 19 centros de hematología de Italia. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 62 años (rango 42 a 82 años). Catorce pacientes (48%) tenían algún grado de daño renal y siete (24%) enfermedad extra medular concomitante. No todos los pacientes fueron evaluados con la prueba FISH. De los 17 evaluados, 14 presentaban anormalidades citogenéticas. No se aportó información respecto a la capacidad funcional de los pacientes según la escala de ECOG.

Bortezomib fue administrado en combinación con una, dos o más drogas, generalmente a la dosis estándar de 1.3 mg/m². En nueve pacientes se combinó con talidomida y dexametasona; en siete pacientes con dexametasona; en nueve con doxorubicina y dexametasona; en dos pacientes con mefalán y prednisona; en dos con doxorubicina y dexametasona y vincristina; uno con mefalán, prednisona y talidomida; y uno con ciclofosfamida y dexametasona. Se administraron un total de 104 ciclos (promedio de 3.7, rango 1-9) de regímenes en base a bortezomib.

Después de una mediana de seguimiento de 24 meses (no se describe el rango), 13 pacientes fallecieron (45%), y 16 (55%) permanecían vivos. De estos 16 sobrevivientes, 12 permanecieron en remisión y cuatro progresaron después de 4, 11, 16 y 31 meses, respectivamente. No se evaluó la calidad de vida en esta serie de casos. De acuerdo a la información presentada en un gráfico, la mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 20 meses aproximadamente. El reporte del estudio no aportó información respecto a sus intervalos de confianza. En esta serie de casos de LCPp que usaron regímenes en base a bortezomib, se observó que un poco más de la mitad de los pacientes (55%) permanecían vivos después de dos años, y a los 20 meses la mitad de los pacientes habían progresado. Se desconoce la calidad de vida de los pacientes.

La tasa global de respuesta fue del 79%. Específicamente, ocho pacientes lograron RC (28%), 3 muy buena RP (10%) y 12 obtuvieron RP (41%). Los valores de creatinina retornaron a valores normales en 10 (71%) de los pacientes con algún daño renal. Después del tratamiento, 12 (41%) recibieron TCH.

Respecto a la seguridad, se observaron eventos adversos de grado 3 y 4 pero ningún caso de síndrome de lisis tumoral. Cinco pacientes (20%) sufrieron toxicidad

hematológica, seis (21%) neurotoxicidad (no se especifica cual), cuatro (16%) sufrieron infecciones, y un paciente (4%) nefrotoxicidad. Cerca de la quinta parte de los pacientes experimentaron reacciones adversas importantes

Se observó gran variación de los tratamientos en base a bortezomib en una pequeña muestra de pacientes con insuficiente información de la gravedad de la enfermedad. Bortezomib se combinó con una, dos o tres medicamentos diferentes. La prueba de FISH no se hizo a todos los pacientes, no se agregó información respecto a la funcionabilidad (según ECOG). Sin embargo, debido a la baja incidencia de esta enfermedad con pobre pronóstico, los reportes de casos retrospectivos constituyen una fuente de información importante.

No obstante, se hace necesario el uso de registros prospectivos de este tipo de pacientes con ocurrencia baja, en los que se incluyan desenlaces importantes como la calidad de vida, aparte de la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión.

El estudio de **Katodritou et al., 2014** (7) recogió información retrospectiva de 42 pacientes, incluyendo a 25 pacientes con LCPp y 17 con LCPs diagnosticados en varios centros de Grecia. El rango de edad fue de 64 a 66 años. Según la valoración ECOG de la funcionabilidad, solo un paciente tenía ECOG=0, 29 pacientes tenían ECOG entre 1 y 2, y 12 pacientes ECOG>2. La evaluación de las anomalías citogenéticas mediante la prueba FIS estuvo disponible para 25 pacientes (60%). El 75% de los pacientes evaluados presentaron anomalías de alto riesgo.

De los 42 pacientes incluidos, 29 pacientes recibieron regímenes en base a bortezomib (18 (62%) con LCPp y 11 (38%) con LCPs), y 13 recibieron regímenes sin bortezomib. Los regímenes con Bortezomib utilizaron el esquema doble con dexametasona; así como esquemas triples con adriamicina, dexametasona, o con dexametasona y talidomida, o con mefalán y prednisona, o con ciclofosfamida y dexametasona. Bortezomib, también se combinó con dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino en un esquema de 5 drogas. La quimioterapia convencional incluyó los esquemas de: a) vincristina, adriamicina y dexametasona, b) mefalán y prednisona, c) dexametasona, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino, d) ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona, e) mitoxandrona, citarabina, f) dexametasona, citarabina y cisplatino y g) mefalán intravenoso. Los esquemas administrados fueron muy diversos, tanto en el tipo de medicamento como el número de drogas. Se administraron un promedio 6 de los ciclos de los esquemas con bortezomib (rango 4 a 9), mientras que el promedio de ciclos administrados de esquemas sin bortezomib fue de 4 (rango 1 a 8)

Después de una mediana de seguimiento de 51 meses (rango 2-80 meses), la mediana de la SG para los pacientes que recibieron regímenes en base a bortezomib fue de 13 meses (IC 95% 10.3–15.6), mientras que para aquellos que recibieron regímenes sin bortezomib la mediana de SG fue de 2 meses (IC 95% 1.3-2.7) (p=0.007). No se evaluó la calidad de vida en esta serie de casos. Solo se presentaron datos del tiempo hasta la



progresión para los pacientes con LCPp (mediana: 13 meses, IC 95% 7.7-18.2). Se desconoce la estimación del Tiempo hasta la progresión de los grupos que recibieron regímenes con bortezomib y de aquellos con regímenes convencionales. Se desconoce si el tiempo hasta la progresión fue diferente entre los pacientes que recibieron regímenes con bortezomib y aquellos que recibieron régimen convencional, aunque se observó que el tratamiento con regímenes en base a bortezomib aumento la SG en esta serie de casos.

La tasa global de respuesta en los pacientes que recibieron regímenes con bortezomib fue del 69%, mientras que aquellos que recibieron regímenes sin bortezomib la TG fue del 31% ($p=0.04$). En el grupo que recibió esquemas con bortezomib, ocho pacientes (27.5%) consiguieron RC o vgRP, y 12 pacientes obtuvieron RP. Después del tratamiento con regímenes a base de bortezomib, 9 pacientes (41%) recibieron TCH, mientras que 8 recibieron regímenes sin bortezomib recibieron TCH (62%). La tasa de RG en los pacientes que recibieron regímenes a base de bortezomib fue superior a la obtenida por los que recibieron regímenes sin bortezomib, aunque con un valor de significancia marginal.

Respecto a la seguridad, se observó mielo supresión de grado 3 y 4 en 17 pacientes (40.5%). También aparecieron casos de neurotoxicidad en 4 (9.6%), nefrotoxicidad en 2 (4.8%) y hepatotoxicidad en un paciente (2.4%). Doce pacientes (28.6%) presentaron infección neutropénica. En los pacientes que recibieron regímenes con bortezomib, se observó mielo supresión de grado 3 o 4 en 12 pacientes (41.4%). La proporción de pacientes que recibieron regímenes con bortezomib y que sufrieron mielo supresión grado 3 o 4, fue similar al observado en todos los casos. No se presentó de manera separada la descripción de los eventos adversos en el grupo de pacientes que recibieron regímenes sin bortezomib.

A pesar que en este análisis retrospectivo de casos se muestra que la SG fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron regímenes con bortezomib en comparación con aquellos que no incluyeron a bortezomib en sus esquemas de tratamiento, se debe considerar importantes riesgos de sesgo de selección y confusión. Se desconoce los criterios por los que los pacientes con LCP fueron seleccionados para recibir regímenes con o sin bortezomib. Pueden existir características importantes relacionadas con la respuesta al tratamiento y que no fueron medidas y no estar balanceadas en ambos grupos. Por otro lado, a pesar que se examina algunas variables como predictoras de riesgo de muerte en un regresión multivariada de Cox, no se presentan las tablas y tampoco los valores de Hazard ratio (HR). Es decir no se presentan los valores de HR de los que reciben Bortezomib versus los que no lo reciben ajustado por las variables predictoras. El método de Kaplan-Meier calcula la significancia por medio del log rank, pero no permite que se tomen en consideración variables explicativas.

Reporte de casos

Los casos presentados como reporte de caso corresponden a pacientes con LCPp, pero presentan gran variabilidad en la gravedad de la presentación clínica inicial, el tipo e intensidad de los tratamientos recibidos y en los desenlaces finales. Ozasa et al 2012 (8) presento el caso de un paciente de 37 años con insuficiencia respiratoria, el paciente recibió bortezomib, adriamicina y dexametasona, pudiendo recibir TCH. El paciente permaneció estable después de 12 meses del diagnóstico. Sekiguchi et al., 2012 (9) describió a un paciente de 70 años que luego de obtener vgRP con un régimen convencional, desarrolló derrame pleural y ascitis, por lo que recibió dos curso de bortezomib sin respuesta favorable. El paciente falleció de insuficiencia respiratoria. Ueda et al., 2013 (10) reporto un paciente de 49 años quien con el tratamiento con bortezomib, dexametasona y luego con bortezomib, dexametasona y lenalidomida, logro RC y permanecer en remisión por 20 meses desde el diagnostico. Por último, Tamura et al., 2014 (11) describió un caso de 76 años complicado con falla renal e hipertensión pulmonar. El paciente recibió bortezomib, dexametasona y lenalidomida. En la evolución el paciente desarrollo insuficiencia respiratoria y luego neumonía por MARSA, trombocitopenia y anemia de grado 3. A pesar de la mala evolución, el paciente logro RC y permaneció en remisión por 8 meses después del diagnóstico.

La información proveniente de reportes de casos no puede contribuir de manera adecuada a la evidencia debido a las limitaciones metodológicas y heterogeneidad de los casos y tratamiento. No obstante, es importante su registro y publicación ya que constituyen la primera aproximación en el conocimiento de la presentación, clínica y evolución de una enfermedad rara como la LCP.



V. DISCUSIÓN

La evidencia respecto a los efectos de beneficio o daño del régimen de bortezomib, lenalidomida y dexametasona, comparada con el régimen de ciclofosfamida, lenalidomida y dexametasona en pacientes con LCPp es de muy baja calidad. Los datos provienen de dos estudios de series de casos retrospectivos de muestras pequeñas, y de algunos reportes de casos únicos. No se identificaron estudios que hayan comparado directamente el esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona, con el régimen de ciclofosfamida, lenalidomida y dexametasona. En su lugar, el estudio de D'Arena 2012 presento los resultados en pacientes con LCPp que recibieron diferentes combinaciones con bortezomib. A los 24 meses el 55% de los pacientes permanecían vivos. El estudio de Katodritou et al., 2014 comparo los efectos del tratamiento de diferentes combinaciones de bortezomib versus combinaciones sin bortezomib en pacientes con LCPp y LCPs. La mediana de la SG para los pacientes que recibieron regímenes en base a bortezomib fue de 13 meses (IC 95% 10.3–15.6) versus 2 meses (IC 95% 1.3-2.7) para aquellos que recibieron regímenes sin bortezomib. Debido a las limitaciones del diseño de los estudios, la confianza en estos estimados presentados es muy baja.

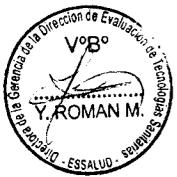
Sin embargo, la LCPp es una enfermedad rara de pobre pronóstico. La incidencia de LCP en Europa es aproximadamente de 4 casos por 10, 000,000 personas por año. En el Perú, no existen registros nacionales de casos, pero según referencias de clínicos locales se estima que se presenten aproximadamente 1 a 2 casos en un año. Asimismo, la sobrevida de los pacientes con LCPp es corta. Los datos históricos de series de casos muestran una mediana de sobrevida entre 6 y 11 meses para los pacientes con LCP con terapia convencional. La pobre sobrevida de la LCP se debe a su presentación agresiva con complicaciones graves y a la falta de efectividad de la terapia en lograr respuesta sostenida. Desafortunadamente, la mejora de la sobrevivencia observada en el mieloma múltiple no se ha visto en la LCP (12).

Aunque aún es sub-óptima, la sobrevivencia de los pacientes con LCP ha ido mejorado modestamente con el trasplante autólogo de células hematopoyéticas y la disponibilidad de nuevos medicamentos como el bortezomib y lenalidomida. Esto se ilustra mejor con el análisis del registro de vigilancia, epidemiología de 445 pacientes con LCPp diagnosticados entre 1973 y 2009, el cual reporto medianas de sobrevida global de 5, 6, 4, y 12 meses para aquellos diagnosticados durante 1973-1995, 1996-2000, 2001-2005 y 2006-2009, respectivamente (13).

En vista de la rareza de la LCPp, no se han realizado ensayos clínicos y la información proviene solo de los estudios retrospectivos o series de casos. A pesar de la baja calidad de evidencia que aportan estos estudios, se considera que los beneficios del tratamiento con drogas nuevas como el esquema propuesto a base de bortezomib y lenalidomida, superan los efectos adversos asociados. El aumento de la sobrevida observada en los

estudios disponibles presentados en esta evaluación, está en concordancia con la observación de la escasa, pero progresiva mejoría de las series de pacientes según años de diagnóstico, descrito en el párrafo anterior.

De todos modos, se hace necesario realizar estudios en base a registros observacionales prospectivos, en los que los desenlaces de interés sean la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global y la calidad de vida. En la actualidad, no existe tratamientos estándares, en consecuencia existe gran heterogeneidad en los tratamientos administrados por lo que es difícil hacer una recomendación específica



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se identificó evidencia de muy baja calidad respecto a los efectos de los regímenes que contienen bortezomib versus los regímenes sin bortezomib en pacientes con LCP primario.
- Debido a la rareza de la LCP, la información disponible actual proviene reportes retrospectivos de pequeñas muestras de series de casos y reportes de casos únicos. Existió gran heterogeneidad en los tratamientos de inducción, que es difícil determinar un esquema específico. En su lugar, los estudios agrupan las distintas combinaciones de medicamentos como regímenes en base a bortezomib y regímenes sin bortezomib.
- La LCPp presenta un curso más agresivo que el mieloma múltiple, con pobre respuesta a la quimioterapia convencional y una esperanza de vida significativamente más corta, con una mediana de sobrevida entre 6 y 11 meses según datos históricos de series de casos.
- En general, la mediana de la sobrevida global observada en los estudios disponibles fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron regímenes con bortezomib respecto a los regímenes sin bortezomib; llegando a ser superior a los 12 meses en una serie de casos. Aunque con un nivel de evidencia baja, el uso de regímenes en base a bortezomib sugiere la prolongación de la sobrevida, comparada con la quimioterapia convencional.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de regímenes en base a bortezomib para el tratamiento de pacientes con LCP primario es aún limitada, se establece que el efecto del tratamiento con el esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de LCP primario se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de dos años para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado un esquema que contenga bortezomib, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015.

Cada informe debe incorporar la siguiente información en forma sistemática:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente:

1. Sobrevida global desde el inicio del tratamiento
2. Calidad de vida y estado general
3. Tiempo hasta progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento
4. Grado de respuesta alcanzado: respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial
5. Reacciones adversas



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: An evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83:1062–1068.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749–757.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
4. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22:1044.
5. National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. February 2016.
6. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: A retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012; 23:1499–1502
7. Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C, Kotsopoulou M, Delimpasi S, Kyrtsolis MC, et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol.* 2014 Feb; 89(2):145-50
8. Ozasa R, Hotta M, Yoshimura H, Nakanishi T, Tamaki T, Fujita S, et al. Therapeutic effect of bortezomib for primary plasma cell leukemia followed by auto/allo stem cell transplantation. *International medical case reports journal.* 2012; 5:39-43.
9. Sekiguchi Y, Shirane S, Imai H, Sugimoto K, Wakabayashi M, Sawada T, et al. Response to low-dose bortezomib in plasma cell leukemia patients with malignant pleural effusion and ascites: a case report and a review of the literature. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2012; 51(11):1393-8.
10. Ueda S, Kubo M, Matsuura N, Matsunaga H, Kataoka S, Maeda T, et al. Stringent complete remission of primary plasma cell leukemia with reduced-dose bortezomib, lenalidomide and dexamethasone: a case report and review of the literature. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2013; 52(11):1235-8.
11. Tamura S, Koyama A, Shiotani C, Kurihara T, Nishikawa A, Okamoto Y, et al. Successful bortezomib/dexamethasone induction therapy with lenalidomide in an elderly patient with primary plasma cell leukemia complicated by renal failure and pulmonary hypertension. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2014; 53(11):1171-5.



12. Ramsingh G, Mehan P, Luo J, et al. Primary plasma cell leukemia: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009; 115:5734–5739
13. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014; 124:907.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir bortezomib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

Diagnostico/ condición de salud	Leucemia de células plasmáticas primaria
Grupo etario	18 años o mayor
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Sin alteraciones significativas en otros órganos y sistemas diferentes a los afectados por la enfermedad de fondo
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio de medula ósea o biopsia de tejido - Hemograma con recuento de más de 1.000 células plasmáticas en sangre periférica - Evidencia de clonalidad con estudios inmunoproteicos con <ul style="list-style-type: none"> ○ Proteinograma electroforético y/o ○ Inmunofijación en suero, y/o ○ Inmunofijación en orina, y/o ○ Dosaje de inmunoglobulinas, y/o ○ Dosaje de cadenas ligeras libres - Evidencia de daño en algún órgano blanco: <ul style="list-style-type: none"> ○ Compromiso óseo y/o ○ Hipercalcemia, y/o ○ Compromiso renal, y/o ○ Anemia - Valoración de la calidad de vida
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de células plasmáticas en sangre periférica. - Grado de respuesta alcanzado (además de las valoraciones con inmunofijación en suero y orina, y otros exámenes como proteinograma electroforético y dosaje de inmunoglobulinas) - Sobrevida total desde el inicio del tratamiento - Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento - Evolución de la calidad de vida y estado general - Desarrollo de eventos adversos

