



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO



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

Mayo, 2019

 **EsSalud**

IETSI
EsSalud INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
6. Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWIG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MM	Mieloma múltiple
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARFILZOMIB	14
III. METODOLOGÍA	17
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	17
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	18
IV. RESULTADOS.....	19
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	22
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	22
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	26
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	29
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES.....	43
VII. RECOMENDACIONES	45
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	50





RESUMEN EJECUTIVO

- El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas de causa desconocida. En Perú, se habrían presentado 995 casos de MM en 2018, representando el 1.7 % del total de casos de cáncer para ese año. Durante el curso de la enfermedad, es esperable que el paciente con MM presente recaída o refractariedad a la terapia específica para la enfermedad, existiendo alternativas terapéuticas que incluyen al trasplante de células hematopoyéticas, uso de nuevos regímenes de tratamiento a los que el paciente no haya estado expuesto previamente, repetir régimen quimioterapéutico utilizado anteriormente, o una terapia experimental ofrecida como parte de un ensayo clínico.
- En EsSalud, se dispone de lenalidomida 5 mg para el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y para pacientes postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, lenalidomida 25 mg para pacientes con MM que fracasaron a primera y segunda línea de tratamiento y para pacientes postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; también se dispone de talidomida 100 mg con indicación de uso en hematología y oncología médica y bortezomib 3.5 mg para el paciente con MM con compromiso renal y para el paciente con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Si bien se dispone de estos productos farmacéuticos, existe interés por terapias para el MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento, por lo que algunos médicos especialistas solicitan evaluación de uso de carfilzomib, producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, asociado a lenalidomida y dexametasona, para la mejora en la sobrevida global (SG) de estos pacientes.
- Carfilzomib es un tetrapéptido de actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América en 2012, para ser utilizado junto a dexametasona o asociado a lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento, asimismo fue aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) en 2015, para ser utilizado junto a dexametasona o asociado a lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento. Carfilzomib no cuenta con autorización de comercialización por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID).



- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparada con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo (bortezomib y lenalidomida o talidomida).
- Tras una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta abril de 2019, se identificaron ocho documentos: cuatro guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por las instituciones National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018), Mayo Clinic 2017, European Society for Medical Oncology (ESMO, 2017) e International Myeloma Working Group (IMWG, 2016); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las agencias National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2017) e Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, 2018); y dos artículos (Stewart et al. y Siegel et al.) con resultados de un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) denominado ASPIRE. El ensayo ASPIRE es el único ECA encontrado como evidencia directa para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, este es utilizado como parte de la evidencia de las GPC y ETS mencionadas previamente.
- Las GPC de NCCN, IMWG y Mayo Clinic recomiendan el empleo del esquema triple de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona en pacientes con MM en recaída, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. Específicamente, IMWG y Mayo Clinic lo recomiendan en los casos de recaída y refractariedad a lenalidomida y dexametasona (doble refractariedad), mientras que NCCN no brinda detalles de la recomendación. Adicionalmente, NCCN y IMWG recomiendan el esquema terapéutico de lenalidomida más dexametasona (disponible en EsSalud) en pacientes ancianos o frágiles, o en casos de enfermedad indolente, respectivamente. Además, recomiendan repetir un régimen (e.g. lenalidomida más dexametasona) si este fue utilizado como terapia de inducción y la recaída se dio posterior a los seis meses. Por su parte, ESMO recomienda otros esquemas de tratamiento que no forman parte de la presente evaluación.
- Sobre las ETS, NICE no recomienda el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona. Si bien la agencia encuentra un beneficio adicional en la sobrevida libre de progresión (SLP) para pacientes con MM con dos líneas de terapia previa, señala que las estimaciones de la razón de costo-efectividad incremental estaría por encima de £ 41 400 por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés *Quality Adjusted Life Year*) ganado, lo que hace que el uso de esta tecnología no sea costo-efectiva y por lo tanto no se represente un



buen uso de los recursos del servicio nacional de salud. Por su lado, IQWiG señala que el uso de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona comparado con lenalidomida más dexametasona ofrece un beneficio adicional en la SG en los pacientes <65 años con MM que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Sin embargo, esta conclusión se basó en un análisis de subgrupo exploratorio, por lo que estas estimaciones deben ser corroboradas con evidencia empírica proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y diseñados para evaluar dicha población. Por último, NICE e IQWiG mencionan que no habría diferencias en la seguridad entre el esquema triple con carfilzomib y el esquema doble con lenalidomida más dexametasona.



- El estudio ASPIRE, fue un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado de fase III, que buscó evaluar el beneficio adicional en eficacia y seguridad entre los esquemas terapéuticos de carfilzomib con lenalidomida más dexametasona comparado con lenalidomida más dexametasona en pacientes adultos con MM en recaída que habían recibido de una a tres líneas de terapia previa. Cabe precisar que, si bien el 66 % de participantes habían recibido bortezomib, 20 % lenalidomida, 58 % algún agente inmunomodulador (talidomida, lenalidomida o pomalidomida) y 36 % bortezomib más algún agente inmunomodulador, con los datos publicados del estudio ASPIRE, no es posible determinar qué pacientes de los brazos de estudio presentaban recaída o refractariedad a bortezomib y a lenalidomida o talidomida en dos líneas de tratamiento previa para el MM y que no fueron candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- El desenlace primario del ensayo ASPIRE fue la SLP. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG, la calidad de vida y los eventos adversos. Las evaluaciones de eficacia se estimaron en la población evaluada mediante el análisis por intención a tratar, mientras que el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de los tratamientos en estudio. El protocolo del estudio estableció el uso de carfilzomib hasta el término del ciclo 18 de terapia (a los 18 meses de tratamiento). Posterior a ello, los pacientes de ambos brazos continuaron terapia con lenalidomida más dexametasona o pudieron emplear otras terapias para el MM de forma subsecuente.
- En los hallazgos del análisis final de SG del mismo ensayo, con una mediana de seguimiento de SG de 67.1 meses, se observó un *hazard ratio* (HR) de 0.79 (IC 95 %: 0.67 – 0.95; *p* unilateral = 0.0045, valor *p* que cruzó el valor del alfa ajustado de 0.023), no observándose una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de morir entre ambos grupos (grupo de carfilzomib: 246/396 muertes





- [62.1 %], grupo control: 267/396 muertes [67.4 %], (Riesgo Relativo [RR] = 0.92, IC 95 %: 0.83-1.02, $p = 0.118^1$). Además, no se encontró una diferencia clínicamente significativa en la calidad de vida entre ambos grupos de estudio (4.81 puntos, siendo la menor diferencia significativa esperable de 5 puntos) en el ciclo 18 de tratamiento.
- En cuanto al perfil de seguridad, los pacientes en el grupo carfilzomib presentaron un mayor número de eventos adversos serios² (RR = 1.15 [IC 95 %: 1.03 – 1.29, $p = 0.01$]). Si bien este hallazgo podría deberse a una mayor exposición al tratamiento en el grupo de carfilzomib comparado con el grupo control (mediana de duración de tratamiento: 88 semanas vs 57 semanas, respectivamente), también existió una gran incertidumbre en relación a la seguridad a largo plazo con carfilzomib ya que su uso fue evaluado hasta los 18 meses de tratamiento, mientras que según la etiqueta de EMA este régimen podría ser utilizado por plazos mayores (hasta la progresión).
 - Es de notar que no es posible determinar el porcentaje de la población del estudio ASPIRE que había recibido previamente las líneas de tratamiento previas de la población de la PICO de interés del presente dictamen (i.e., bortezomib y lenalidomida o talidomida) lo que limita la extrapolación de sus resultados. Por otro lado, el ensayo ASPIRE empleó un diseño de etiqueta abierta, y fue financiado por la compañía que comercializa el producto, lo cual incrementa el riesgo de sesgo, sobre todo en desenlaces no objetivos, lo que afectaría la validez interna de los resultados.
 - En conclusión, con la evidencia disponible en la actualidad sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona en la población de la pregunta PICO, no es posible determinar el beneficio neto de la adición de carfilzomib en desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente (e.g., SG y calidad de vida), siendo que además se identifica un mayor riesgo de eventos adversos serios asociados al tratamiento que incluye el carfilzomib. Dada esta incertidumbre respecto al balance riesgo-beneficio del tratamiento que incluye carfilzomib, frente al tratamiento que no lo incluye (i.e., lenalidomida más dexametasona), y considerando el alto costo de carfilzomib, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable en la adición de carfilzomib al tratamiento con lenalidomida y dexametasona. Hay que tener en consideración que el financiamiento de medicamentos que no cuentan con el sustento adecuado de eficacia y seguridad frente a las alternativas que se encuentran dentro del

¹ Calculado por el equipo técnico IETSI.

² Calculado por el equipo técnico IETSI.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LINEAS DE TRATAMIENTO PREVIO



petitorio farmacológico institucional ponen en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados. Así, con la evidencia identificada no se puede sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento.

- En consecuencia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. Así, el médico hematólogo Dr. José Luis Untama Flores del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico carfilzomib, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:



Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente adulto, ECOG <2, con mieloma múltiple refractario a >2 líneas de tratamiento incluyendo IMiDs* y bortezomib
I	Carfilzomib (20 mg/m2/dosis en días 1 y 2 del primer ciclo, luego 27 mg/m2), 6 dosis por ciclo (días 1, 2, 8, 9, 15, 16), lenalidomida 25 mg en días 1 – 21, dexametasona 40 mg en días 1, 8, 15 y 22. Duración de cada ciclo 28 días
C	Lenalidomida + dexametasona
O	Tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global

*IMiDs: inmunomoduladores.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica especialista en hematología, Dra. Celina Herrera Cunti y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:



Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que ha recibido al menos dos líneas de tratamiento previo*
I	Carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona
C	Lenalidomida y dexametasona
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

*Bortezomib y un agente inmunomodulador (lenalidomida y talidomida).

B. ASPECTOS GENERALES

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas. Esta enfermedad se acompaña de disfunción de órganos (expresada como anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infección y lesiones del esqueleto) atribuida a la proliferación del clon maligno. A la fecha, la causa del MM es desconocida, siendo una enfermedad que puede ser tratada pero que aún no tiene cura (Bird et al. 2011, Raab et al. 2009).

A nivel mundial, se estima unos 154 000 casos y 101 000 muertes por año por MM (Cowan et al. 2018, Fitzmaurice et al. 2017). Para los Estados Unidos, el MM representa el 1 a 2 % de todos los tipos de cáncer y el 17 % de los tumores malignos hematológicos, con una incidencia anual de 4 a 5 por 100 000 habitantes (Kyle, Therneau, Rajkumar, Larson, Plevak, and Melton 2004, Kyle, Therneau, Rajkumar, Larson, Plevak, and Melton III 2004), siendo esta incidencia similar en Europa (Phekoo et al. 2004, Sant et al. 2010, Smith et al. 2011). El MM se presenta en todas las razas y está ampliamente distribuido geográficamente (Fitzmaurice et al. 2017). En cuanto al sexo, el MM es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (relación de 1.4: 1). El riesgo de desarrollar MM incrementa proporcionalmente al índice de masa corporal (Lauby-Secretan et al. 2016, Kyrgiou et al. 2017). Para Perú, la proyección de nuevos casos de MM a nivel nacional fue de 995 para el 2018, lo que representó el 1.7 % del total de pacientes con cáncer en el país para el mismo año (Globocan 2018).

Al momento del diagnóstico, la anemia suele ser de tipo normocítica (73 % al momento del diagnóstico), el dolor óseo suele reportarse en la espalda o pecho (60 % de pacientes), el nivel de creatinina sérica se encuentra incrementado (mitad de pacientes al momento de diagnóstico) y se presenta hipercalcemia en el 28 % de los pacientes. Los signos neurológicos suelen ser menos frecuentes (<5 % al diagnóstico) (Kyle et al. 2003a, Winearls 1995). Además, los pacientes con MM tienen una mediana de edad de 66 años, donde el 38 % tiene más de 70 años (Kyle et al. 2003b). Asimismo, el 34 % de pacientes están asintomáticos. El cuadro clínico del paciente con MM suele incluir dolor óseo, dolor en la espalda, huesos largos y pelvis, fracturas patológicas, fatiga, y pérdida de peso. Adicionalmente, se pueden presentar parestesias, siendo la más común el síndrome de túnel carpiano, fiebre, síntomas relacionados a la hipercalcemia (anorexia, náusea, vómitos, somnolencia y polidipsia), además de infecciones recurrentes (condicionadas por la leucopenia) (Rajkumar and Kyle 2005, Nau and Lewis 2008). Los signos neurológicos suelen ser menos frecuentes (<5 % al diagnóstico) (Kyle et al. 2003a, Winearls 1995).

Ante la sospecha de MM, se debe estudiar los antecedentes clínicos y familiares del paciente y debe pasar por una evaluación física completa incluyendo una evaluación neurológica detallada. El diagnóstico confirmatorio de la enfermedad suele estar basado en la presencia de proteínas monoclonales séricas (proteínas M) o en orina, o por la presencia de clones de células plasmáticas o presencia de plasmocitoma en la biopsia (Nau and Lewis 2008, Bird et al. 2011). Entre los criterios diagnósticos, la presencia de un clon de células plasmáticas mayor o igual al 10 % en la médula ósea o la presencia de un plasmocitoma en la biopsia deben estar presentes. Adicionalmente, se debe confirmar la afectación de órgano (daño de órgano terminal) demostrada por la presencia de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas o la presencia de biomarcadores asociados a una inevitable progresión del daño de órgano terminal (Rajkumar et al. 2014, Rajkumar, Merlini, and San Miguel 2012, Rajkumar, Larson, and Kyle 2011).

En cuanto al manejo del paciente con MM, inicialmente, se requiere de una estratificación del riesgo, para definir una categoría de mieloma de alto riesgo o de riesgo estándar (Caers et al. 2008). Posterior a esta clasificación, se evalúa si el paciente con MM es candidato a recibir un trasplante de células hematopoyéticas siendo que la evidencia reporta una prolongación del tiempo libre de enfermedad y de la sobrevida de los pacientes con MM que recibieron este procedimiento concomitantemente a la quimioterapia comparado con los que únicamente recibieron quimioterapia (Caers et al. 2008, Fonseca et al. 2009). El tratamiento del paciente con MM inicia con una terapia de inducción seguida de una terapia de mantenimiento, debiendo ajustarse la terapia según la estratificación de riesgo, elegibilidad para recibir o no un trasplante de células hematopoyéticas y los recursos que disponga el sistema sanitario (Caers et al. 2008).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO

El *International Mieloma Workshop Consensus panel* propone las siguientes definiciones para clasificar la respuesta a la terapia en pacientes con MM: i) enfermedad sin respuesta, que implica fracaso en lograr una respuesta mínima o desarrollo de enfermedad progresiva mientras se está en terapia; ii) mieloma refractario, el que no responde mientras está en tratamiento primario o de rescate, o progresó dentro de los 60 días posteriores al último tratamiento; iii) mieloma refractario primario: sin respuesta en pacientes que nunca han logrado una respuesta mínima o mejora con alguna terapia; iv) mieloma recidivante y refractario: sin respuesta durante la terapia de rescate, o progresó dentro de los 60 días de la última terapia en pacientes que han alcanzado una respuesta mínima o mejora en algún momento anterior antes de que luego progrese el curso de la enfermedad; v) mieloma recidivante (en recaída): mieloma tratado previamente que progresó y requiere el inicio del tratamiento de rescate, pero no cumple con los criterios para el mieloma refractario primario o mieloma recidivante y refractario (Rajkumar et al. 2011).

Para el paciente con MM en recaída o refractario, las alternativas terapéuticas incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), el uso de nuevos regímenes de tratamiento a los que el paciente no haya estado expuesto previamente, la repetición del régimen quimioterapéutico utilizado anteriormente, o una terapia experimental ofrecida como parte de un ensayo clínico. En general, se disponen de seis clases de medicamentos para la terapia de pacientes con MM en recaída: agentes inmunomoduladores (incluyendo talidomida y lenalidomida), inhibidores del proteosoma (bortezomib), inhibidores de la histona desacetilasa, anticuerpos monoclonales (daratumumab), agentes alquilantes (ciclofosfamida) y glucocorticosteroides. Para pacientes candidatos a TCH pero que no se sometieron a TCH como parte de su tratamiento inicial, se recomienda la quimioterapia de dosis alta seguida de TCH autólogo. Para los pacientes que recaen más de un año después de la quimioterapia probablemente respondan a un curso repetido de la terapia anterior. Por el contrario, si la recaída ocurre a menos de un año después de interrumpir el régimen de quimioterapia inicial o si ocurre una recaída/resistencia mientras el paciente se encuentra en la terapia inicial, se sugiere la administración de un régimen que sea diferente al utilizado inicialmente.

A nivel institucional (EsSalud), se dispone de lenalidomida 5 mg para el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y para paciente postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y lenalidomida 25 mg para pacientes con MM que fracasaron a primera y segunda línea de tratamiento y para paciente postrasplante autólogo de médula ósea. Se dispone también de talidomida 100 mg con indicación de uso en hematología y oncología médica. Adicionalmente, se dispone de bortezomib 3.5 mg para el paciente con MM con compromiso renal y para el paciente con MM recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos (usos aprobados mediante dictámenes preliminares). A pesar de la disponibilidad de estos productos farmacéuticos,



existe el interés de brindar terapias en pacientes que presenten MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. Por ello, los médicos solicitan la aprobación de uso de carfilzomib, producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, asociado a lenalidomida y dexametasona con el fin de lograr una mejora en la sobrevida global en comparación con el uso de lenalidomida y dexametasona, que es el esquema disponible en EsSalud que recibiría este grupo de pacientes

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo (bortezomib y lenalidomida o talidomida).



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARFILZOMIB

Carfilzomib (KYPROLIS®), producido por la compañía Amgen Inc., es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S (núcleo proteolítico del proteosoma 26S) y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. La inhibición generada por carfilzomib produce actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos (EMA 2018).



Carfilzomib fue aprobado en 2012 por la *Food and Drug Administration* (FDA). En la última versión de información sobre el producto, FDA indica su uso en conjunto a dexametasona o junto a lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento y como monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que han recibido una o más líneas de tratamiento (FDA 2019). Asimismo, en 2015, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso de carfilzomib. En la última versión de información sobre el producto (octubre 2018) indica su uso en conjunto a dexametasona o junto a lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (EMA 2018).

Carfilzomib en conjunto a lenalidomida y dexametasona se administra por vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos, en dos días consecutivos para cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28). En la terapia con carfilzomib se considera un ciclo a un período de 28 días.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
 MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
 HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO



Las dosis de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona se dan según el siguiente esquema que implica una administración a dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si hay tolerancia al producto, el día 8 del ciclo 1 la dosis se debe aumentar a 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg). A partir del ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de carfilzomib se omiten (EMA 2018).

Tabla 1. Esquema terapéutico por semana y ciclo de carfilzomib.

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente										-	-
	Ciclos 2-12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente										-	-
	Ciclos 13 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Carfilzomib (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente										-	-

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO



Carfilzomib no cuenta con autorización para su comercialización en el Perú por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID). Carfilzomib no está incluido dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME 2018). Asimismo, Carfilzomib no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

La página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), no reporta precio de referencia para carfilzomib. Como referencia, el portal Kairos reporta que, para la República Argentina, el precio del producto en moneda local sería de 128 075.74 pesos argentinos por una ampolla con polvo liofilizado de 30 mg y 256 151.88 pesos argentinos para la presentación de 60 mg, lo que al cambio de moneda a soles (tipo de cambio: 1 peso argentino=0.085 soles peruanos para el 26 de febrero del 2019) representaría S/ 10,875.14 por frasco de 30 mg del compuesto y S/ 21,750.32 por el de 60 mg. Para un paciente con una superficie corporal de 1.72 m² y con buena tolerancia al producto, se requeriría seis frascos de 60 mg del producto por cada uno de los primeros 12 ciclos de tratamiento (1 ciclo = 28 días de tratamiento). Esto equivaldría a un costo de S/ 1'566,023.04. A partir del ciclo 13 de tratamiento, el paciente requeriría cuatro frascos de 60 mg de carfilzomib por ciclo de tratamiento, lo que representa un costo de S/ 87,001.28 soles cada 28 días por paciente.





III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparada con lenalidomida y dexametasona para pacientes con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.

Para identificar documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en hematología y oncología. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health y en el sitio web PROSPERO del Centre for Reviews and Dissemination de la University of York.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se emplearon términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados en PubMed y Scopus, posterior al 11 de febrero de 2019 (fecha original de las búsquedas en bases de datos).

Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas 1 - 4 de la sección Material Suplementario.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin meta-análisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos deben responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujo de selección de bibliografía en la sección de resultados (Figura 1).

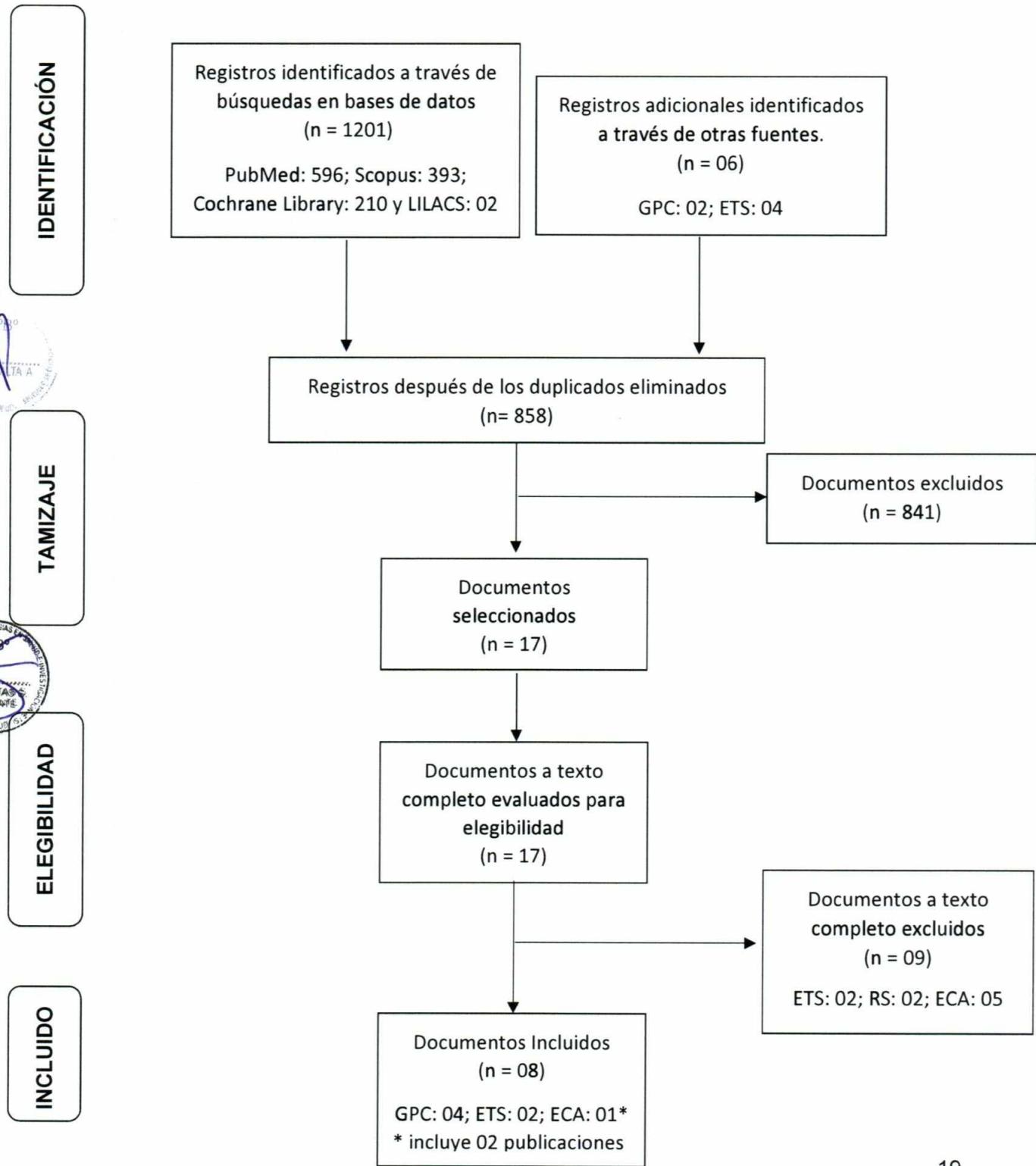
Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos. Los protocolos disponibles en el sitio web PROSPERO fueron usados para buscar posibles revisiones sistemáticas sobre el tema que pudieran no haber sido identificadas en la búsqueda bibliográfica previamente descrita.





IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NCCN. "NCCN Guidelines® Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018 " (NCCN 2018).
- Mayo Clinic, 2017 - "Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy" (Mayo Clinic 2017).
- ESMO – "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (ESMO 2017).
- International Myeloma Working Group, 2016 – "Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group" (International Myeloma Working Group 2016).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes guías no se incluyeron en el cuerpo de evidencias del presente documento debido a que no emplearon un sistema de gradación para las recomendaciones descritas o por ser síntesis de otras GPC, siendo que se revisó las GPC señaladas en los documentos para evaluar su inclusión en el presente dictamen:

- Gobierno Federal. Consejo de Salubridad General. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple (Gobierno Federal. Consejo de Salubridad General 2010).
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2013).
- ONCOSALUD. AUNA. Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM)(ONCOSALUD. AUNA 2018).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACUARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NICE. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma (NICE 2017).
- IQWiG. Carfilzomib (IQWiG 2018).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

No se incluyeron las siguientes ETS debido a que no evaluaron el uso de carfilzomib dentro de un esquema de terapia triple.

- SMC. Carfilzomib 10 mg, 30 mg, 60 mg powder for solution for infusion (Kyprolis®). SMC No. (1242/17) (SMC 2017).
- pCODR Final Recommendation. Carfilzomib (pCODR 2017).

Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes RS fueron utilizadas como fuente de estudios primarios que respondieran a la pregunta PICO establecida. En ambas RS se identificó al estudio ASPIRE como el único ECA que aporta información de interés para fines del presente dictamen. Este estudio se evaluó en la sección de ensayos clínicos.

- Shah et al. 2018 - Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials (Shah et al. 2018).
- Mushtaq et al. 2018 - Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review (Mushtaq et al. 2018).

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Stewart et al. 2015 - Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma (Stewart et al. 2015).
- Siegel et al. 2018 - Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (Siegel et al. 2018).



Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov number, NCT01080391.
- Se complementó el reporte de resultados de seguridad descrita en la sección de ensayos clínicos con el reporte de eventos adversos serios comunicado en clinicaltrials.gov.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Mayo Clinic, 2017 - Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy (Mayo Clinic 2017)

Esta GPC contó con la participación de más de 25 médicos de la *Mayo Clinic*. Para el desarrollo de esta guía, los autores realizaron una búsqueda en la literatura sobre desenlaces de interés en MM. Si la evidencia no estaba disponible, se estableció un consenso para establecer recomendaciones.

El nivel y grado de recomendación de la evidencia utilizado en el desarrollo de esta guía es el siguiente:

Tabla 2. Nivel de evidencia en la GPC de *Mayo Clinic*

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
I	Evidencia obtenida de un meta-análisis de múltiples ensayos clínicos controlados, bien diseñados.
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado.
III	Evidencia obtenida de estudios quasi experimentales bien diseñados, tales como no aleatorizado, grupo único controlado, pre-post, cohorte, series de tiempo, o de casos y controles pareado.
IV	Evidencia de estudios bien diseñados, no experimentales, como comparativos y estudios descriptivos correlacionales y estudios de casos.
V	Evidencia como casos clínicos y ejemplos clínicos.



Tabla 3. Grado de recomendación en la GPC de Mayo Clinic

A	Evidencia tipo I o hallazgos consistentes de múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	Evidencia tipo II, III o IV, con hallazgos consistentes en general
C	Evidencia tipo II, III o IV, pero hallazgos inconsistentes
D	Evidencia empírica mínima o no sistemática

La guía menciona que la evidencia indicaría que los esquemas de terapia triple son la mejor alternativa terapéutica para pacientes diagnosticados por primera vez y para pacientes con recaída en terapia para el MM.

Para pacientes con una segunda o posterior recaída, con refractariedad doble (refractarios a lenalidomida y bortezomib), Mayo Clinic recomienda esquemas de terapia triples incluyendo carfilzomib más lenalidomida más dexametasona (Nivel de evidencia II, grado B o C). Para brindar la recomendación de empleo de carfilzomib, la guía señala como evidencia al estudio ASPIRE (estudio evaluado en la siguiente sección del presente dictamen).

De este modo, la GPC recomienda el empleo del esquema de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona para pacientes con MM que presentan una segunda o posterior recaída, si hubo refractariedad a bortezomib y lenalidomida. Dentro de las recomendaciones de la guía no se menciona el uso de terapias dobles (e.g. lenalidomida más dexametasona) en los pacientes con MM en recaída.

NCCN, 2018 - NCCN Guidelines® Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018 (NCCN 2018)

Esta GPC actualizada y elaborada por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) brinda información sobre la terapia en pacientes con MM recientemente diagnosticados o para pacientes con MM en recaída/refractariedad. Debido al número diverso de agentes y grupos farmacológicos disponibles para el MM, la NCCN establece una clasificación con las siguientes categorías: "preferida", "otra alternativa recomendada" y "útil bajo ciertas circunstancias".



Tabla 4. Categorías de evidencia y consenso para la NCCN.

Categoría 1	Evidencia de alto nivel. Existe un consenso uniforme sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 2A	Evidencia de bajo nivel. Existe un consenso uniforme sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 2B	Evidencia de bajo nivel. Existe un consenso sobre lo apropiado de la intervención
Categoría 3	Evidencia de cualquier nivel. Existe desacuerdo sobre lo apropiado de la intervención

Dentro de las recomendaciones para pacientes con MM en recaída, que han recibido tratamiento previo, la guía menciona, como una de las alternativas terapéuticas preferidas, al esquema combinado de carfilzomib más lenalidomida y dexametasona, siendo esta recomendación de categoría 1 (alto nivel de evidencia), señalándose que la evidencia para el empleo de esta tecnología está basada en estudios realizados en pacientes no previamente tratados o sensibles a la terapia con lenalidomida. La GPC de NCCN señala que la terapia triple sería preferida a la doble, recomendando esta última en caso de pacientes ancianos o frágiles (categoría 1). Otras alternativas recomendadas incluyen los esquemas dobles de bortezomib con dexametasona (categoría 1) y lenalidomida con dexametasona (categoría 1). Adicionalmente, NCCN sugiere repetir un régimen terapéutico previo (e.g. lenalidomida y dexametasona) si este fue utilizado como terapia de inducción y la recaída se dio posterior a los 6 meses. Sobre la evidencia utilizada para recomendar carfilzomib más lenalidomida y dexametasona, se indica el ensayo ASPIRE, estudio descrito al detalle en la sección de ensayos clínicos.

Como conclusión, NCCN recomienda el empleo de la terapia triple con carfilzomib más lenalidomida y dexametasona en pacientes adultos con MM en recaída que han recibido tratamiento previo. Además, la NCCN recomienda los esquemas de terapia doble (e.g. lenalidomida y dexametasona) en pacientes ancianos o frágiles, y sugiere repetir un régimen (e.g. lenalidomida y dexametasona) si este fue utilizado como terapia de inducción y se evidenció recaída después de los 6 meses.

ESMO – “Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (ESMO 2017)

La GPC de ESMO incluyó dentro de la metodología, la selección y evaluación de literatura sobre la terapia en pacientes con MM. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación empleados fueron adaptados del *Infectious Diseases Society of America*.



United States Public Health Service Grading System (IDSA 1979). Como criterio de calidad, esta GPC realizó una revisión anónima por pares.

Entre las recomendaciones de la guía, en pacientes <70 años, en buen estado clínico, ESMO recomienda como tratamiento estándar a la terapia de inducción seguida de la terapia a dosis altas más TCH autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESMO señala que la terapia en pacientes con MM en recaída debe tener en cuenta parámetros como la edad, desempeño, comorbilidades, el tipo, la eficacia y tolerancia a tratamientos previos, el número de líneas previas de tratamiento, las opciones terapéuticas que quedan disponibles, el intervalo de tiempo desde la última terapia y el tipo de recaída. ESMO recomienda que para el MM recidivante/refractario, los regímenes más comúnmente usados deben incluir inhibidores de proteosoma (como bortezomib) o lenalidomida. Respecto a las terapias triples (como carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona), menciona que estas incrementarían la SLP.

De acuerdo a su fluograma para el tratamiento del MM en recaída (sin gradación de recomendaciones), para la segunda o posterior recaída, ESMO recomienda esquemas basados en otros medicamentos que no forman parte de la evaluación del presente dictamen o el reclutamiento de los pacientes en ensayos clínicos.

De esta forma, para la población de interés del presente dictamen, ESMO no incluye dentro de sus recomendaciones al esquema triple con carfilzomib más lenalidomida más dexametasona ni al esquema doble con lenalidomida más dexametasona.

International Myeloma Working Group. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group (International Myeloma Working Group 2016)

Este documento contiene secciones acerca del tratamiento de MM recidivante, evaluación diagnóstica, determinantes en la terapia y abordaje general de pacientes con MM. El manuscrito proporciona un resumen de la evidencia de los ensayos clínicos acerca del tema, incluyendo aquellos que evalúan dosis convencionales para la terapia, así como el TCH autólogo y alogénico de células madre. IMWG incluyó recomendaciones para el manejo de primera y segunda recaída, recidiva y enfermedad refractaria y de TCH tanto autólogo como alogénico en pacientes con MM. Si bien en la guía se contempló el uso de un sistema de gradación para las recomendaciones emitidas, estas no fueron específicas para el contexto de las líneas de tratamiento. Las siguientes recomendaciones no presentan un orden jerárquico.

Para una segunda o posterior recaída, IMWG señala que se puede ofrecer participación en ensayos clínicos si se dispone de un estudio en el que los criterios de inclusión sean acordes a la condición del paciente. La GPC también recomienda que los pacientes reciban un régimen de rescate incorporando al menos un agente al que no ha habido evidencia previa de resistencia o intolerabilidad en el paciente. En caso de que el paciente presente características de enfermedad agresiva en el momento de la recaída, IMWG sugiere regímenes de tres o cuatro medicamentos, mientras que, en aquellos con características de enfermedad indolente, recomienda regímenes de uno o dos medicamentos. Además, la GPC recomienda que los pacientes en segunda o posterior recaída, reciban terapia continua hasta que el régimen terapéutico ya no sea tolerado o haya evidencia de progresión de la enfermedad. En esa situación, se debe determinar un régimen terapéutico alternativo. Finalmente, IMWG recomienda que, si la terapia primaria mostró respuesta y se evidenció una recaída luego de seis meses, el mismo régimen pueda ser repetido en una segunda recaída (si no fue utilizado en la primera).

Especificamente para pacientes con recaída y refractariedad a lenalidomida y bortezomib, la GPC menciona la posibilidad de emplear regímenes que incluyan carfilzomib más lenalidomida y dexametasona. Para esta recomendación, la guía menciona al estudio ASPIRE, documento descrito en el cuerpo de evidencias de este dictamen.

De esta manera, IMWG recomienda el uso del esquema triple con carfilzomib más lenalidomida y dexametasona en caso se haya presentado episodios de recaída y refractariedad a la terapia con lenalidomida y bortezomib. Además, recomienda el uso de esquemas dobles (e.g. lenalidomida y dexametasona) en casos de recaída con enfermedad indolente. Adicionalmente, recomienda repetir un régimen terapéutico previo (e.g. lenalidomida y dexametasona) si este fue utilizado como terapia de inducción y la recaída se dio posterior a los 6 meses.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma (NICE 2017)

En esta evaluación NICE opta por no recomendar el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida más dexametasona en pacientes con MM en recaída, inelegible a TCH, previamente tratados con talidomida (como primera línea) y bortezomib más dexametasona (como segunda línea).

El comité de evaluación de NICE revisó los datos disponibles sobre la eficacia y costo-efectividad de carfilzomib, considerando la evidencia sobre la naturaleza del MM y el



espacio terapéutico para carfilzomib en su uso para las personas con esta condición. La evaluación de NICE para carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, en comparación con el esquema lenalidomida más dexametasona, se realizó pensando en su uso como tercera línea de tratamiento (después de una segunda recaída) en pacientes con MM que no pueden recibir TCH, después del empleo de talidomida (1º línea) y bortezomib más dexametasona (2º línea). Para la evaluación de la terapia triple de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona, la compañía presentó los datos del estudio ASPIRE. Cabe precisar que este documento es descrito como parte del cuerpo de la evidencia de este dictamen.

El comité de NICE señaló que el ensayo ASPIRE fue de buena calidad y que incluyó un comparador relevante para la evaluación (lenalidomida más dexametasona). Por otro lado, señaló que los datos generales de sobrevida fueron inmaduros, por lo que la evaluación se dio sobre los estimados de sobrevida libre de progresión (SLP). NICE refirió que, según los datos evaluados, carfilzomib más lenalidomida y dexametasona comparado con lenalidomida y dexametasona, aumentó la SLP a 26.3 meses, lo que representó una ganancia de 8.7 meses de SLP. El promedio de edad en ASPIRE fue de 65 años, siendo este valor inferior al esperado para la población británica que padece de esta condición (73 años), aunque NICE consideró que estos resultados serían generalizables para su población. En cuanto a la duración del tratamiento, NICE señaló que existieron discrepancias entre el esquema empleado en el estudio ASPIRE con el aprobado para comercialización del producto, siendo que en el estudio se suspendió a los 18 meses, mientras que en la etiqueta se señala que este producto puede emplearse hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad. En cuanto a la tasa de eventos adversos, la evaluación de NICE encontró que esta fue similar a la del grupo control.

En cuanto a costo-efectividad, NICE evaluó la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para carfilzomib más lenalidomida más dexametasona en comparación con lenalidomida más dexametasona presentada por la compañía, que mostraba que una RCEI de £ 41 429 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Por otro lado, el RCEI obtenido por NICE fue de £ 52 439 por QALY ganado, siendo esta diferencia explicable por la elección de la curva de extrapolación paramétrica, que era altamente incierta debido a la inmadurez de los datos generales de sobrevida. En ambos casos, esta RCEI sobrepasó el umbral de costo-efectividad establecido en el Reino Unido, por lo que el uso del esquema triple con carfilzomib no resultó ser costo-efectivo para el sistema de salud británico.

Sobre la evaluación de los criterios para el final de vida³, NICE señaló que estos no se cumplieron para la comparación de carfilzomib en tercera línea vs lenalidomida con dexametasona, debido a que no se cumplió el criterio de una esperanza de vida menor a 24 meses.

Como conclusión, NICE no recomienda el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM en una segunda recaída (tercera línea de tratamiento), después del empleo de talidomida y bortezomib en pacientes no candidatos a trasplante. Esto debido a que el análisis de costo-efectividad mostró que el beneficio ganado con la intervención no justificaba su alto costo, estimándose que la RCEI más plausible estaría por encima del umbral de costo-efectividad establecido para el sistema de salud del Reino Unido. Esta alta incertidumbre en torno al beneficio con el esquema triple estuvo relacionada con la inmadurez de la información para la sobrevida global.

IQWiG. Carfilzomib (IQWiG 2018)

Esta ETS realizada por IQWiG buscó evaluar el beneficio adicional de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola en comparación con una terapia apropiada para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos una terapia previa. Para fines de este dictamen solo se reporta lo mencionado por la agencia en cuanto a su análisis del uso de carfilzomib en el esquema de terapia triple. Lo reportado en el dictamen corresponde a la última versión del documento de ETS disponible en el sitio web de IQWiG (Versión 1.1).

Como evidencia, la agencia incluyó al estudio ASPIRE (documento descrito en el cuerpo de evidencias de este documento). En el análisis del estudio, la agencia mencionó que el riesgo de sesgo a nivel del estudio fue bajo, aunque advirtió que su principal limitación fue el diseño de etiqueta abierta. Para el análisis de sobrevida global, el riesgo de sesgo fue considerado como bajo, mientras que para el análisis de calidad de vida y de eventos adversos, como alto.

En general, IQWiG consideró que existió un beneficio adicional con el uso de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona, en términos de una mayor sobrevida global, para el subgrupo de pacientes menores de 65 años. Sobre los resultados en la calidad de vida, medidos con las escalas EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-MY20, los resultados del estudio

³ Los criterios de final de vida de NICE buscan incrementar el acceso a productos farmacéuticos en grupos de pacientes con esperanza de vida corta a través de un incremento del umbral permisible de costo por QALY ganado dentro del sistema sanitario del Reino Unido.

fueron inciertos pues se reportaron mejoras para el área de "estado global de salud" de la escala EORTC QLQ-C30, pero no se reportaron diferencias para el resto de áreas de la misma escala ni para la escala EORTC QLQ-MY20.

En cuanto a la seguridad, IQWiG mencionó que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos del estudio para los eventos adversos serios, eventos adversos severos, y para la discontinuación por eventos adversos.

En conclusión, en base a los datos evaluados del estudio ASPIRE, IQWiG señala que carfilzomib más lenalidomida más dexametasona comparado con lenalidomida más dexametasona produce un beneficio adicional en la SG de los pacientes menores de 65 años que han recibido al menos una línea de terapia para MM. Sin embargo, esta recomendación se basa en un análisis de subgrupos que no fue contemplado en el diseño del estudio ya que la asignación al azar no se estratificó según el grupo de edad. En este sentido, los resultados estimados por IQWiG son de naturaleza exploratoria y deben confirmarse en estudios con diseños apropiados.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III ASPIRE. ClinicalTrials.gov ID: NCT NCT01080391

Los resultados del ensayo ASPIRE están publicados en dos documentos: Stewart et al. 2015 (Stewart et al. 2015) y Siegel et al. 2018 (Siegel et al. 2018).

El estudio ASPIRE fue un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado, fase III que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona comparado con lenalidomida y dexametasona en paciente con MM en recaída. El ensayo fue diseñado por los autores de la publicación y por el patrocinador Onyx Pharmaceuticals, una filial de Amgen (compañía farmacéutica que produce carfilzomib). Los datos fueron recolectados y analizados por el patrocinador. Todos los autores tuvieron acceso a los datos siendo el primer autor el que preparó un borrador inicial del manuscrito en colaboración con el patrocinador y un redactor médico pagado por el patrocinador. Todos los autores contribuyeron con los posteriores borradores, en la toma de decisión de presentar el manuscrito para publicación, y en garantizar la exactitud e integridad de los datos y análisis del cumplimiento del estudio según protocolo.

En ASPIRE, los pacientes fueron reclutados entre julio del 2010 y marzo del 2012 y asignados al azar, en una proporción de 1: 1, a recibir carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (grupo de intervención) o lenalidomida y dexametasona (grupo control) en

ciclos de 28 días hasta retiro de consentimiento, progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables. El esquema de tratamiento estaba programado para completar 18 ciclos. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con el nivel de β_2 -microglobulina (<2.5 mg por litro vs ≥ 2.5 mg por litro), terapia previa con bortezomib (sí o no) y terapia previa con lenalidomida (sí o no). Los participantes elegibles para el estudio incluían a adultos con MM recidivante y enfermedad evidenciable, que habían recibido de uno a tres tratamientos previos. Los pacientes previamente tratados con bortezomib fueron elegibles siempre que no tuvieran progresión de la enfermedad durante el tratamiento, mientras que para pacientes tratados previamente con lenalidomida y dexametasona, estos fueron elegibles siempre que no hubieran interrumpido el tratamiento debido a efectos adversos, progresión de la enfermedad durante los primeros tres meses de tratamiento o tuvieran una progresión en cualquier momento durante el tratamiento si su terapia más reciente era lenalidomida más dexametasona. Los participantes elegibles para el estudio debían tener una función hepática, hematológica y renal adecuada. Los pacientes que presentaban neuropatía periférica de grado 3 o 4 (o grado 2 con dolor) dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la clasificación de la New York Heart Association, fueron excluidos.

Carfilzomib se administró en infusión por 10 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (dosis inicial, 20 mg por metro cuadrado en los días 1 y 2 del ciclo 1; dosis objetivo, 27 mg por metro cuadrado a partir de entonces) durante ciclos del 1 al 12 y en los días 1, 2, 15 y 16 durante los ciclos 13 a 18, después de lo cual carfilzomib fue descontinuado. La Lenalidomida (25 mg) se administró en los días 1 a 21 y la dexametasona (40 mg) en los días 1, 8, 15 y 22 pretratamiento y postratamiento intravenoso. Una vez completado los 18 ciclos, los pacientes podían recibir terapias subsecuentes para el MM. Durante el ciclo 1 se administró hidratación pretratamiento y postratamiento con 250 a 500 ml mientras que en ciclos posteriores la hidratación fue a criterio del investigador. Los pacientes también recibieron Profilaxis antiviral y antitrombótica.

En cuanto a los desenlaces evaluados en ASPIRE, el primario fue la SLP en la población evaluada mediante el análisis por intención de tratar. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG, la tasa de respuesta global (respuesta parcial o mejor), duración de la respuesta, calidad de vida y la seguridad. La respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad fueron evaluados centralmente de manera ciega por un comité de revisión independiente. La evaluación de la enfermedad se realizó con el uso de los criterios del *International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria*, con respuesta mínima definida según criterios de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation criteria*. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron el día uno de cada ciclo. Después de la interrupción del tratamiento, los pacientes fueron seguidos para conocer el estado de enfermedad (si es que no habían presentado progresión durante el tratamiento) y sobrevida

cada tres meses hasta cumplirse el primer año. Posterior al primer año de seguimiento, la sobrevida fue evaluada cada 6 meses. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) Questionnaire*. Los datos sobre eventos adversos se recogieron hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento en estudio. Los eventos adversos fueron calificados de acuerdo al *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. Un comité independiente de seguimiento de datos y seguridad revisó periódicamente los datos de seguridad de forma no cegada.

En cuanto al análisis estadístico, el desenlace primario fue evaluado con el uso de un diseño secuencial agrupado con un análisis interino planificado. Se requirieron 526 eventos para proporcionar un 90 % de potencia de detectar una reducción del 25 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte (HR = 0.75) a un nivel de significación unilateral de 0.025. Un análisis interino fue pre-planificado después de presentarse aproximadamente 420 eventos (80 % del total previsto). Los autores determinaron el límite de terminación temprana del estudio utilizando el método de O'Brien–Fleming y el gasto de alfa de Lan–DeMets sobre la base del número de eventos observados en la fecha de corte de datos. El gasto de alfa pre-especificado para este análisis interino de SLP fue de 0.0119 (unilateral).

En caso de detectarse una diferencia significativa entre los grupos en la SLP en el análisis interino, los desenlaces secundarios serían evaluados de forma secuencial de la siguiente forma: SG, tasa de respuesta global y calidad de vida relacionada con la salud, cada uno en un nivel de significación unilateral de 0.025. La SG fue evaluada en el punto de corte del primer análisis interino (el usado para medir SLP) esperándose un 60 % de los eventos (muertes) requeridos para el análisis final (305 de 510 eventos). El gasto de alfa pre-especificado para este análisis interino de sobrevida global fue de 0.0051 (unilateral).

Las evaluaciones de eficacia se calcularon en la población evaluada mediante el análisis por intención a tratar y el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de los tratamientos en estudio. La SLP y SG fueron comparados entre los grupos de tratamiento con el uso de una prueba de *log-rank* estratificada según los factores utilizados para la aleatorización. Los *hazard ratio* (HR) se estimaron mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. Se resumieron las distribuciones con el uso del método de Kaplan–Meier. Los *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95 % fueron estimados con el uso del método de Mantel–Haenszel. Para la calidad de vida relacionada con la salud, se comparó entre grupos con el uso del modelo de medidas repetidas de efectos mixtos.



Resultados

Stewart et al. 2015 - Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma (Stewart et al. 2015)

Sobre las características de los participantes, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 31 - 91), el 56 % fueron varones, el 95 % eran raza blanca y el 75 % residían en Europa. Respecto a las terapias previamente recibidas por los participantes, 56 % habían sido previamente transplantados, 66 % habían recibido bortezomib, 20 % lenalidomida, 58 % algún agente inmunomodulador (talidomida, lenalidomida o pomalidomida) y 36 % bortezomib más algún agente inmunomodulador. En relación a la respuesta a los regímenes terapéuticos previos, el 15 % de los pacientes no tuvo respuesta a bortezomib, el 7 % presentó refractariedad a lenalidomida, el 22 % presentó refractariedad a algún agente inmunomodulador y el 6 % no tuvo respuesta a bortezomib y presentó refractariedad a algún agente inmunomodulador. El estudio no precisó, de manera independiente, el número de pacientes inelegibles a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y el número de pacientes que había utilizado previamente talidomida. De igual forma, no permite diferenciar cuantos pacientes tuvieron dos líneas de terapia previa para el MM. De esta forma, con los datos disponibles del estudio ASPIRE, no es posible determinar qué porcentaje de los pacientes de los brazos de estudio (carfilzomib más lenalidomida más dexametasona comparada con lenalidomida más dexametasona) presentaban recaída o refractariedad a bortezomib y a lenalidomida o talidomida en dos líneas de tratamiento previa para el MM y que no fueran candidatos o ya hubieran recibido un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Resultados con fecha de corte de datos para el análisis interino de SLP

La fecha de corte de datos para el primer análisis interino de SLP fue 16 de junio de 2014. Un total de 118 pacientes en el grupo de carfilzomib (29.8 %) y 86 pacientes en el grupo control (21.7 %), con una mediana de seguimiento de 26.3 meses, seguía recibiendo el tratamiento del estudio para esa fecha, habiendo ocurrido un total de 431 eventos de sobrevida libre de progresión.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 88.0 semanas (rango: 1.0 - 185.0) en el grupo carfilzomib y 57.0 semanas (rango: 1.0 - 201.0) en el grupo control. El 69.9 % y 77.9 % de los pacientes en los dos grupos respectivamente interrumpieron la terapia, siendo las causas más comunes la progresión de la enfermedad (39.8 % y 50.1 %) y los eventos adversos (15.3 % y 17.7 %).



A continuación, se reportan los resultados para el desenlace principal: SLP, y los desenlaces secundarios: calidad de vida, SG y eventos adversos. Si bien la SLP no fue considerada un desenlace de interés para el presente dictamen, fue reportada debido a que el análisis de los desenlaces clínicamente relevantes como SG y calidad de vida estuvo condicionado al hallazgo de diferencias estadísticamente significativas en la SLP.

Sobrevida libre de progresión

El estudio alcanzó su objetivo primario de demostrar que carfilzomib mejoró la SLP cuando se administra con lenalidomida y dexametasona, siendo la mediana de SLP de 26.3 meses (IC 95 %: 23.3 - 30.5) en el grupo de carfilzomib y de 17.6 meses (IC 95 %: 15.0-20.6) en el grupo control (HR para la progresión o muerte = 0.69, IC 95 %: 0.57-0.83; p unilateral = 0.0001, que cruzó el límite de parada pre-especificado [alfa de 0.01]).

Calidad de vida

En el ciclo 18 de tratamiento, la diferencia en el puntaje de calidad de vida medida con la escala QLQ-C30 entre ambos grupos (4.81 puntos) no alcanzó el valor de la mínima diferencia clínicamente relevante estipulado por los autores del estudio (5.0 puntos). Esto indica que el esquema triple con carfilzomib no tendría efectos de importancia clínica en la calidad de vida de los pacientes tratados.

Sobrevida global

Ocurrieron un total de 305 muertes (60 % de los 510 eventos pre-especificados requerido para el análisis final) con una mediana de seguimiento de 32.3 meses en el grupo de carfilzomib y 31.5 meses en el grupo control. Se reportaron tasas de SG a los 24 meses de 73.3 % (IC 95 %: 68.6 – 77.5) en el grupo de carfilzomib y de 65.0 % (IC 95 %: 59.9 - 69.5) en el grupo de control. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos, encontrándose un HR de 0.79 (IC 95 %: 0.63 – 0.99; p unilateral = 0.04). Los resultados no cruzaron el límite de parada pre-especificado para la SG en el análisis interino (alfa de 0.0051). Esto indica que el grupo de carfilzomib no tendría efectos en la SG en los pacientes tratados.

Eventos adversos

Un total de 392 pacientes en el grupo carfilzomib y 389 pacientes en el grupo control recibieron al menos una dosis de tratamiento de estudio y fueron considerados por ello para la población de seguridad. Los datos sobre eventos adversos se recogieron hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento en estudio.





En el grupo de carfilzomib, los eventos adversos resultaron en una reducción de la dosis de carfilzomib en el 11.0 % de los pacientes y una reducción de la dosis de lenalidomida en el 43.4 % de pacientes. En el grupo control, la dosis de lenalidomida se redujo en el 39.1 % de los pacientes. No hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio en la incidencia de neuropatía periférica (17.1 % en el grupo carfilzomib y 17.0 % en el grupo de control).

En cuanto a la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos, se presentaron 60 (15.3 %) casos en el grupo de carfilzomib y 69 (17.7 %) en el grupo control. Los eventos adversos de grado 3 o más se reportaron en el 83.7 % de los pacientes en el grupo de carfilzomib y en el 80.7 % de los pacientes en el grupo control. Se reportaron eventos adversos serios en el 59.7 % y 53.7 % de los pacientes, respectivamente. Se presentaron eventos adversos específicos de interés, grado 3 o superior, como: disnea (2.8 % en el grupo de carfilzomib y 1.8 % en el grupo control), falla cardíaca (-término que comprende diversas formas de falla cardiaca- 3.8 % y 1.8 %, respectivamente), cardiopatía isquémica (3.3 % y 2.1 %, respectivamente), hipertensión (4.3 % y 1.8 %, respectivamente) e insuficiencia renal aguda (3.3 % y 3.1 %, respectivamente).

El 7.7 % de los pacientes en el grupo de carfilzomib y 8.5 % de los pacientes en el grupo control murieron durante el tratamiento o dentro de los 30 días siguientes de recibir la última dosis de tratamiento del estudio. El 6.9 % de los pacientes de cada grupo de estudio falleció debido a eventos adversos. En total, se reportaron 14 muertes relacionadas con el tratamiento: seis en el grupo de carfilzomib y ocho en el grupo control. Los eventos adversos que condujeron a más de dos muertes en cada grupo fueron el infarto de miocardio (tres en el grupo carfilzomib y una en el grupo control), la insuficiencia cardíaca (una y tres, respectivamente), y la sepsis (tres y dos, respectivamente).

Siegel et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (Siegel et al. 2018).

Resultados con fecha de corte de datos para análisis final de SG

La fecha de corte de datos para el análisis final de SG fue 28 de abril de 2017, teniéndose una mediana de seguimiento para la SG de 67.1 meses. Un total de 129 pacientes en el grupo de carfilzomib (23.6 %) y 98 pacientes en el grupo control (24.7 %) seguía recibiendo tratamiento de estudio para la fecha de corte de datos, habiendo ocurrido un total de 513 muertes.



La mediana de duración para carfilzomib en el grupo de intervención fue de 72 semanas (18 ciclos de tratamiento, que fue el tiempo máximo permitido), para lenalidomida en los grupos de intervención y control fue de 85 y 57 semanas, respectivamente, mientras que para dexametasona fue de 80 y 49 semanas, respectivamente. Es decir, el grupo de carfilzomib en comparación con el grupo control tuvo una mayor exposición a lenalidomida más dexametasona. El 85.9 % y el 90.4 % de los pacientes en los dos grupos respectivamente suspendieron el tratamiento, siendo las principales causas la progresión de la enfermedad (47.5 % y 56.6 %) y los eventos adversos (19.9 % y 21.5 %).

Una vez discontinuados los medicamentos de estudio, 182 (46.0 %) en el grupo carfilzomib y 211 (53.3 %) en el grupo control recibieron una o más terapias subsecuentes contra el MM, respectivamente, con un RR de recibir terapia subsecuente de 0.86 (IC 95 %: 0.75 – 0.99, $p=0.039$, calculado por Equipo Técnico IETSI). En el grupo de carfilzomib, como terapias subsecuentes, 67 (16.9 %) recibieron bortezomib, lenalidomida en 21 (5.3 %) y talidomida en 16 (4.0 %). En el grupo control, 105 (26.5 %) recibieron bortezomib, lenalidomida en 22 (5.6 %) y talidomida en 10 (2.5 %).

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces de sobrevida global y eventos adversos.

Sobrevida global

Se reportaron un total de 246 (62.1 %) y 267 (67.4 %) muertes en el grupo de carfilzomib y el grupo control, respectivamente. La mediana de SG fue de 48.3 meses (IC 95 %: 42.4 – 52.8) en el grupo de carfilzomib y 40.4 meses (IC 95 %: 33.6 – 44.4) en el grupo control, lo que representa un HR de 0.79 (IC 95 %: 0.67 – 0.95; p unilateral = 0.0045, valor p que cruzó el valor del alfa ajustado de 0.023). Si bien este resultado muestra una tendencia hacia un menor riesgo de muerte en el grupo de carfilzomib en comparación con el grupo control, es de notar que la magnitud del efecto obtenido para este desenlace fue incierta, debido a que el valor del límite superior del intervalo de confianza se acercó a 1 (valor de la no diferencia).

Por otro lado, el RR de morir entre ambos grupos fue de 0.92 (IC 95 %: 0.83-1.02, p bilateral = 0.118) (calculado por el equipo técnico del IETSI), observándose que para esta medida de asociación no existió una diferencia estadísticamente significativa.

Eventos adversos

Un total de 392 pacientes en el grupo carfilzomib y 389 pacientes en el grupo control recibieron al menos una dosis de tratamiento de estudio y fueron considerados por ello para la población de seguridad. Los datos sobre eventos adversos se recogieron hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento en estudio.



Las tasas de eventos adversos emergentes por la terapia de cualquier grado fueron de 98.0% en el grupo de intervención y de 97.9 % en el grupo control. Los eventos adversos más comunes (con frecuencias mayor o igual al 10 %) para los grupos carfilzomib y de control fueron tos (29.6 % y 18.0 %, respectivamente) e hipopotasemia (29.6 % vs 14.9 %, respectivamente).



La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayor fue de 87.0 % en el grupo carfilzomib y 83.3 % en el grupo control. La tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue de 20.2 % y 21.9 %, respectivamente. Además, la tasa de eventos adversos serios fue de 65.3 % y de 56.8 %, con una tasa ajustada por exposición de 48.2 (IC 95 %: 42.6 – 54.5) y 49.5 (IC 95 %: 43.3 – 56.5) eventos adversos serios por cada 100 pacientes-años, respectivamente. En cuanto a los eventos adversos severos de interés, se presentaron los siguientes: insuficiencia renal aguda (3.8 % vs 3.3 %), falla cardíaca (4.3 % vs 2.1 %), cardiopatía isquémica (3.8 % vs 2.3 %), hipertensión (6.4 % vs 2.3 %) y trombocitopenia (20.2 % vs 14.9 %). Los eventos adversos por neuropatía periférica de cualquier grado, se reportaron en el 18.9 % y el 17.2% de los pacientes, respectivamente.



Adicionalmente, se notificaron eventos adversos fatales en 45 pacientes en el grupo de intervención (11.5 %) y 42 pacientes en el grupo control (10.8 %). Los eventos adversos fatales reportados en 2 o más pacientes para los grupos carfilzomib y control fueron neumonía (6 [1.5 %] vs 3 [0.8 %]), sepsis (3 [0.8 %] vs 3 [0.8 %]), infarto de miocardio (3 [0.8 %] vs 2 [0.5 %]), síndrome de dificultad respiratoria agudo (3 [0.8 %] vs 0 [0.0 %]), muerte (2 [0.5 %] vs 2 [0.5 %]) y paro cardíaco (2 [0.5 %] vs 1 [0.3 %]). Las tasas de trastornos cardíacos fatales fueron de 2.6 % y de 2.3 %, respectivamente.

Se complementaron los resultados de seguridad evaluando los datos sobre los eventos adversos serios reportado para el estudio ASPIRE en el sitio web clinicaltrials.gov ID: NCT NCT01080391 (última actualización: 14 de enero del 2019). Al respecto, se presentaron 256/392 (65.31%) eventos adversos serios en el grupo carfilzomib y 221/389 (56.81 %) en el grupo control. Esto representa un RR de 1.15 (IC 95 %: 1.03 – 1.29, $p = 0.01$) de presentar eventos adversos serios en el grupo de carfilzomib comparado con el grupo control (cálculo realizado por el equipo técnico IETSI). En el subgrupo de eventos adversos serios en el sistema sanguíneo y linfático, se presentó anemia en 10/389 (2.57 %) y 8/392 (2.04 %), fallo de médula ósea en 1/389 (0.26 %) y 0/392 (0.00 %), neutropenia febril en 4/389 (1.03 %) y 8/392 (2.04 %), anemia hemolítica en 1/389 (0.26 %) y 1/392 (0.26 %), leucopenia en 1/389 (0.26 %) y 1/392 (0.26 %), neutropenia en 5/389 (1.29 %) y 4/392 (1.02 %), pancitopenia en 1/389 (0.26 %) y 0/392 (0.00 %), trastorno plaquetario en 1/389 (0.26 %) y 0/392 (0.00 %) y trombocitopenia en 4/389 (1.03 %) y 5/392 (1.28 %) de los grupos carfilzomib y control, respectivamente.



Análisis crítico

El estudio ASPIRE tuvo como desenlace primario evaluar la superioridad del esquema terapéutico de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona comparada con lenalidomida a través de la medición de la SLP. Dado que en el análisis interino de la SLP se sobrepasó el alfa ajustado (nivel de significancia para el diseño secuencial agrupado), los autores procedieron a evaluar la SG y la calidad de vida. El estudio contempló el análisis final de SG, requiriéndose un total de 510 eventos pre-especificados. Habiéndose presentado 513 eventos de muerte, los autores reportaron un $HR = 0.79$ (IC 95 %: 0.67 – 0.95, no se reporta el valor de p bilateral), observándose un efecto estadísticamente significativo con carfilzomib en el riesgo instantáneo de morir, pero cuya magnitud fue incierta debido a que los valores del IC reportados para el HR se acercaron al 1 (valor de la no diferencia). Por otro lado, se reportó un total de 246 (62.1 %) y 267 (67.4 %) muertes en el grupo de carfilzomib y el grupo control, lo que representa un RR de morir de 0.92 (IC 95 %: 0.83-1.02, $p = 0.118$, cálculo realizado por el equipo técnico IETSI) no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

Además, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida evaluada en el ciclo 18 de tratamiento (último ciclo de tratamiento con carfilzomib) entre ambos grupos del estudio. En cuanto a la seguridad, se encontró un mayor número de eventos adversos serios⁴ en el grupo carfilzomib comparada con el grupo control ($RR = 1.15$ (IC 95 %: 1.03 – 1.29, $p = 0.01$). Cabe precisar que el grupo de carfilzomib tuvo una mayor mediana de exposición al tratamiento, lo cual podría explicar en parte el mayor número de eventos adversos serios en el grupo de intervención. También existió una gran incertidumbre en relación a la seguridad a largo plazo con carfilzomib ya que su uso fue evaluado hasta los 18 meses de tratamiento, mientras que según la etiqueta de EMA este régimen podría ser utilizado por plazos mayores (hasta la progresión).

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran: i) el diseño de etiqueta abierta, mediante el cual los pacientes e investigadores tienen conocimiento del tratamiento asignado, lo que pudo haber introducido sesgos sobre la evaluación de los desenlaces del estudio, especialmente de aquellos basados en juicios clínicos, como la SLP, la calidad de vida y los eventos adversos relacionados a los fármacos, más aun cuando el financiador del ensayo es la compañía fabricante de la molécula que busca colocarla en el mercado; ii) el empleo de terapias subsecuentes después de la suspensión de los fármacos en estudio, mediante el cual se permitió el uso de agentes terapéuticos adicionales (incluyendo bortezomib, pomalidomida, talidomida, ciclofosfamida, melfalán, cisplatino, entre otros) en más del 50% de los pacientes del estudio, lo que podría influenciar sobre los resultados de

⁴ Que causan la muerte, que requieren de hospitalización, que son eventos potencialmente mortales, que causen incapacidad o discapacidad persistente o significativa.



SG reportados por los autores. Adicionalmente, la población del estudio ASPIRE no fue representativa de la población de la pregunta PICO (ya que la gran mayoría de pacientes no habían recibido previamente bortezomib y lenalidomida o talidomida), además de no poderse determinar el porcentaje de participantes que habían recibido las líneas de tratamiento propuestas para el presente dictamen, lo que limita la extrapolación de los resultados para el grupo de pacientes de interés.

De este modo, se evidencia incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del esquema de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona comparada con lenalidomida más dexametasona en nuestra población de interés, pues la evidencia procedente del estudio ASPIRE no permite identificar un claro beneficio con el esquema triple con carfilzomib, asociado con una mayor tasa de eventos adversos serios.





V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sobre la mejor evidencia disponible hasta la actualidad (abril del 2019) sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparada con lenalidomida y dexametasona para pacientes con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo (bortezomib y lenalidomida o talidomida). Como resultado de la búsqueda, se encontró ocho documentos o publicaciones: cuatro GPC elaboradas por NCCN (2018), Mayo Clinic (2017), ESMO (2017) e IMWG (2016); dos ETS realizadas por NICE (2017) y IQWiG (2018); y dos publicaciones de un ECA denominado ASPIRE, siendo este estudio el único ECA encontrado como evidencia directa para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen y en el cual incluido en la evidencia utilizada por las GPC y las ETS.

Las GPC de NCCN, IMWG y Mayo Clinic recomiendan el empleo del esquema triple de carfilzomib más lenalidomida más dexametasona en pacientes con MM en recaída, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. Específicamente, IMWG y Mayo Clinic lo recomiendan en los casos de recaída y refractariedad a lenalidomida y dexametasona (doble refractariedad), mientras que NCCN no brinda detalles de la recomendación. Adicionalmente, NCCN y IMWG recomiendan el esquema terapéutico de lenalidomida más dexametasona (disponible en EsSalud) en pacientes ancianos o frágiles, o en casos de enfermedad indolente, respectivamente. Además, recomiendan repetir un régimen (e.g. lenalidomida más dexametasona) si este fue utilizado como terapia de inducción y la recaída se dio posterior a los seis meses. Por su parte, ESMO recomienda otros esquemas de tratamiento que no forman parte de la presente evaluación para pacientes con MM en segunda o mayor recaída.

Con respecto a las ETS, NICE opta por no recomendar el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona debido a que los costos no justificaron el beneficio ganado respecto al esquema lenalidomida más dexametasona. Si bien NICE encuentra un beneficio adicional en la SLP para pacientes con MM en segunda recaída (tercera línea de tratamiento), señala que las estimaciones de la razón de costo-efectividad incremental estaría por encima de £ 41 400 por QALY ganado, lo que hace que el uso de esta tecnología no sea costo-efectiva para el sistema sanitario del Reino Unido (no representa un buen uso de los recursos del NHS). Por su parte, IQWiG concluye que el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparado con lenalidomida más dexametasona ofrece un beneficio adicional en la SG en el subgrupo de pacientes <65 años con MM que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Sin embargo, esta conclusión se basó en un análisis de subgrupo exploratorio, lo que resta validez a las estimaciones reportadas. Ambas agencias mencionan que no habría diferencias en la

seguridad entre el esquema triple con carfilzomib y el esquema doble con lenalidomida más dexametasona.

El estudio ASPIRE, fue un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado de fase III, que buscó evaluar el beneficio adicional en eficacia y seguridad entre los esquemas terapéuticos de carfilzomib con lenalidomida más dexametasona (grupo de intervención) comparado con lenalidomida más dexametasona (grupo control) en pacientes adultos con MM en recaída que habían recibido de una a tres líneas de terapia previa. El desenlace primario fue la SLP en la población evaluada mediante el análisis por intención de tratar y los desenlaces secundarios incluyeron la SG, la calidad de vida y la seguridad. Las evaluaciones de eficacia se calcularon en la población evaluada mediante el análisis por intención a tratar, mientras que el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibió al menos una dosis de los tratamientos en estudio. Una vez completado el ciclo 18 de terapia con carfilzomib o si se suspendía el uso de los regímenes de estudio, se admitía el empleo de terapias contra el MM subsecuentes en los participantes de ambos brazos de estudio.

En cuanto a los participantes del estudio ASPIRE, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 31 - 91), el 56 % fueron varones, el 95 % eran raza blanca y el 75 % residían en Europa. En relación a las terapias previamente recibidas, 56 % habían sido previamente trasplantados, 66 % habían recibido bortezomib, 20 % lenalidomida, 58 % algún agente inmunomodulador (talidomida, lenalidomida o pomalidomida) y 36 % bortezomib más algún agente inmunomodulador. El estudio no precisó, de manera independiente, el número de pacientes inelegibles a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y que habían utilizado previamente talidomida. De igual forma, bajo la forma de presentación de los datos, no es posible determinar el porcentaje de pacientes que presentaba las características de la población de la pregunta PICO, que son pacientes con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido tratamiento previo con bortezomib y lenalidomida o talidomida, lo que limita la extrapolación de resultados del estudio ASPIRE a la población de interés del presente dictamen.

En la evaluación final de la SG en el estudio ASPIRE, con una mediana de seguimiento de sobrevida global de 67.1 meses, los autores reportaron un $HR = 0.79$ (IC 95 %: 0.67 – 0.95, no se reporta el valor de p bilateral), observándose un efecto estadísticamente significativo con carfilzomib en el riesgo instantáneo de morir, pero cuya magnitud fue incierta debido a que los valores del IC reportados para el HR se acercaron al 1 (valor de la no diferencia). Por otro lado, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de morir entre ambos grupos (grupo de carfilzomib: 246/396 muertes [62.1 %], grupo control: 267/396 muertes [67.4 %], $RR = 0.92$, IC 95 %: 0.83-1.02, $p = 0.118$, calculado por el equipo técnico IETSI). Sin embargo, el empleo de terapias subsecuentes pudo haber influenciado



los resultados de SG o de mortalidad reportados en el estudio, dado que más del 50% de pacientes recibió agentes terapéuticos adicionales (incluyendo bortezomib, pomalidomida, talidomida, ciclofosfamida, melfalán, cisplatino, entre otros) después de la suspensión de la terapia con los fármacos en estudio. Además, el uso de terapias subsecuentes difirió estadísticamente entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo control. Estas condiciones limitan la interpretación de los resultados de SG y mortalidad.



De igual forma, al finalizar los 18 ciclos de tratamiento, no se evidenció una diferencia clínicamente significativa en la calidad de vida entre ambos grupos de estudio. Por consiguiente, la percepción de mejora en la calidad de vida no sería diferente para pacientes que podrían recibir cualquiera de estos dos esquemas terapéuticos. De esta manera, existe incertidumbre sobre el beneficio ganado con el uso del esquema triple de carfilzomib en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como SG y calidad de vida.



En cuanto a la seguridad del producto, según los datos reportados en el portal ClinicalTrials.gov, el grupo de carfilzomib presentó un mayor número de eventos adversos serios (muertes o eventos que ponen en riesgo la vida del participante durante el estudio) en comparación con el grupo control. Si bien este hallazgo podría deberse a una mayor exposición al tratamiento en el grupo de carfilzomib comparado con el grupo control (mediana de duración de tratamiento: 88 semanas vs 57 semanas), también existió una gran incertidumbre en relación a la seguridad a largo plazo con carfilzomib ya que su uso fue evaluado hasta los 18 meses de tratamiento, mientras que según la etiqueta de EMA este régimen podría ser utilizado por plazos mayores (hasta la progresión). Este punto también es comentado por la agencia NICE debido a que la autorización de uso dada por EMA indica que es posible continuar con la terapia de carfilzomib más allá del ciclo 18 en caso se presenten condiciones de buena respuesta a la terapia en el paciente. Esta situación genera preocupación en cuanto a la posibilidad de daño asociada con el uso del esquema triple con carfilzomib en la población de interés, más aún, siendo que el beneficio en SG y calidad de vida no es claro para este esquema.

Además de ello, debido a que el estudio ASPIRE es de etiqueta abierta, las evaluaciones de los desenlaces no objetivos que dependen del juicio clínico, como calidad de vida y seguridad, podrían estar sesgadas debido al conocimiento del tratamiento asignado por parte de los investigadores y los pacientes, más aún al tratarse de un estudio financiado por la compañía que fabrica el producto. Respecto a la aplicabilidad de los resultados del estudio ASPIRE, se debe mencionar que la población del estudio ASPIRE no fue representativa de la población de la pregunta PICO (ya que la gran mayoría de pacientes no habían recibido previamente bortezomib y lenalidomida o talidomida), lo que limita la extrapolación de los resultados para el grupo de pacientes de interés.



En cuanto a la información de relevancia para el presente dictamen, los resultados del estudio ASPIRE muestran que la magnitud del beneficio con el esquema triple con carfilzomib en comparación con lenalidomida más dexametasona en términos de sobrevida global fue incierta. Sin embargo, considerando que el RR de morir no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los riesgos de morir de ambos grupos, la evidencia del estudio ASPIRE no permite concluir que el esquema triple con carfilzomib proporcione un beneficio adicional al esquema doble con lenalidomida más dexametasona en la sobrevida global. Estos resultados son consistentes con la ausencia de efectos clínicamente relevantes en la calidad de vida con el esquema de carfilzomib. Finalmente, el grupo de carfilzomib presentó un mayor número de eventos adversos serios comparado con el grupo control, lo que genera preocupación en cuanto a la seguridad de los pacientes que recibirían esta tecnología.

En resumen, con la evidencia disponible en la actualidad sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona en comparación con lenalidomida y dexametasona para la población de interés del presente dictamen, y considerando el alto costo de carfilzomib, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable. En un escenario de recursos limitados, como en el caso de EsSalud, la inversión de recursos en el financiamiento de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona implicaría poner en riesgo el financiamiento de otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, situación que no es posible justificar con la evidencia actual con respecto al beneficio de carfilzomib sobre los desenlaces de relevancia clínica. Es decir, no se ha podido determinar un beneficio del esquema triple de carfilzomib en cuanto a la SG, ni se ha encontrado que este sea superior en términos de calidad de vida, ni que presente un mejor perfil de seguridad en comparación con lenalidomida y dexametasona. Estos hallazgos impiden que se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes con MM en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo (bortezomib y lenalidomida o talidomida).
- La principal evidencia que responde a nuestra pregunta PICO procede del estudio ASPIRE, ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado de fase III, que buscó evaluar los beneficios adicionales en seguridad y eficacia de la terapia con carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona comparado con lenalidomida más dexametasona en pacientes adultos con MM en recaída que habían recibido de una a tres líneas de terapia previa.
- En los hallazgos del análisis final de SG, con una mediana de seguimiento de sobrevida global de 67.1 meses, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de morir entre ambos grupos (grupo de carfilzomib: 246/396 muertes [62.1 %], grupo control: 267/396 muertes [67.4 %], RR = 0.92, IC 95 %: 0.83-1.02, $p = 0.118$, calculado por el equipo técnico IETSI). Sin embargo, es importante mencionar que el uso diferenciado de terapias subsecuentes pudo haber influyendo sobre los resultados de SG o mortalidad. Por otro lado, no se encontró una diferencia clínicamente relevante en la calidad de vida entre ambos grupos de estudio (diferencia menor a 5 puntos) en el ciclo 18 de tratamiento. De esta forma, existe incertidumbre sobre el beneficio ganado con el uso del esquema triple de carfilzomib en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como SG y calidad de vida.
- En cuanto a la seguridad, los pacientes en el grupo carfilzomib presentaron un mayor número de eventos adversos serios. Además, existió una gran incertidumbre en relación a la seguridad a largo plazo con carfilzomib ya que su uso fue evaluado hasta los 18 meses de tratamiento, mientras que según la etiqueta de EMA este régimen podría ser utilizado por plazos mayores (hasta la progresión).
- Respecto a la aplicabilidad de los resultados del estudio ASPIRE, se debe mencionar que la población del estudio ASPIRE no fue representativa de la población de la pregunta PICO (ya que la gran mayoría de pacientes no habían recibido previamente bortezomib y lenalidomida o talidomida), lo que limita la extrapolación de los resultados para el grupo de pacientes de interés. Por otro lado, el empleo de un diseño de etiqueta abierta y desarrollo del estudio por parte de la

compañía que comercializa el producto son posibles fuentes de sesgos que podrían influir en la precisión de los resultados reportados por los autores.

- En conclusión, no se ha podido determinar un beneficio del esquema triple de carfilzomib en cuanto a la SG, ni se ha encontrado que este sea superior en términos de calidad de vida, ni que presente un mejor perfil de seguridad en comparación con lenalidomida y dexametasona. Estos hallazgos impiden que se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de carfilzomib asociado a lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.



VII. RECOMENDACIONES

Utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (bortezomib, lenalidomida, talidomida, dexametasona, ciclofosfamida) y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen (International Myeloma Working Group 2016, NCCN 2018). Según recomendaciones de NCCN e IMWG, si la terapia inicial mostró respuesta y se evidenció una recaída luego de 6 meses, el mismo régimen puede ser repetido en una segunda recaída (si no fue utilizado en la primera). Adicionalmente, IMWG recomienda que los pacientes en una segunda recaída reciban un régimen de rescate incorporando al menos un agente al que no ha habido evidencia previa de resistencia o intolerabilidad en el paciente.

Los médicos especialistas en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, incluyendo información sobre el beneficio de la intervención en estudio, o de otras alternativas, a largo plazo y en términos de desenlaces finales, clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como sobrevida global y calidad de vida, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA PARA PACIENTES ADULTOS CON
MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO, INELEGIBLE O POSTERIOR A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, QUE HAN RECIBIDO AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bird, JM, RG Owen, S d'Sa, JA Snowden, G Pratt, J Ashcroft, K Yong, G Cook, S Feyler, and F Davies. 2011. "Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011." *Br J Haematol* 154 (1):32-75.

Caers, J., I. Vande broek, H. De Raeve, L. Michaux, F. Trullemans, R. Schots, B. Van Camp, and K. Vanderkerken. 2008. "Multiple myeloma--an update on diagnosis and treatment." *Eur J Haematol* 81 (5):329-43. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01127.x 10.1111/j.1600-0609.2008.01127.x. Epub 2008 Sep 13.

Cowan, Andrew J, Christine Allen, Aleksandra Barac, Huda Basaleem, Isabela Bensenor, Maria Paula Curado, Kyle Foreman, Rahul Gupta, James Harvey, and H Dean Hosgood. 2018. "Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *JAMA oncology*.

EMA. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_en.pdf.

ESMO. 2017. "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 28 (suppl_4):iv52-iv61.

FDA. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202714s025lbl.pdf.

Fitzmaurice, Christina, Christine Allen, Ryan M Barber, Lars Barregard, Zulfiqar A Bhutta, Hermann Brenner, Daniel J Dicker, Odgerel Chimed-Orchir, Rakhi Dandona, and Lalit Dandona. 2017. "Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study." *JAMA oncology* 3 (4):524-548.

Fonseca, R., P. L. Bergsagel, J. Drach, J. Shaughnessy, N. Gutierrez, A. K. Stewart, G. Morgan, B. Van Ness, M. Chesi, S. Minvielle, A. Neri, B. Barlogie, W. M. Kuehl, P. Liebisch, F. Davies, S. Chen-Kiang, B. G. Durie, R. Carrasco, O. Sezer, T. Reiman, L. Pilarski, and H. Avet-Loiseau. 2009. "International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review." *Leukemia* 23 (12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174 10.1038/leu.2009.174. Epub 2009 Oct 1.

Globocan. 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>.

Gobierno Federal. Consejo de Salubridad General. 2010. "Guía de referencia rápida. Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple.".

IDSA. 1979. "The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination." *Can Med Assoc J* 121 (9):1193-254.



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2013. "Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple.

http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8D%C3%81CTICA_CL%C3%8DNIC%C3%9A_DE_MIELOMA_M%C3%9ALTIPLE.pdf.

International Myeloma Working Group. 2016. "Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group." *Leukemia* 30 (5):1005.

IQWiG. 2018. "Carfilzomib." https://www.iqwig.de/download/A18-04_Carfilzomib_Addendum-to-Commission-A17-38_V1-1.pdf.

Kyle, R. A., T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak, and L. J. Melton, 3rd. 2004. "Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades." *Cancer* 101 (11):2667-74. doi: 10.1002/cncr.20652

10.1002/cncr.20652.

Kyle, Robert A, Morie A Gertz, Thomas E Witzig, John A Lust, Martha Q Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S Vincent Rajkumar, Janice R Offord, and Dirk R Larson. 2003a. "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." *Mayo Clinic Proceedings*.

Kyle, Robert A, Terry M Therneau, S Vincent Rajkumar, Dirk R Larson, Matthew F Plevak, and L Joseph Melton III. 2004. "Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 101 (11):2667-2674.

Kyle, Robert A., Morie A. Gertz, Thomas E. Witzig, John A. Lust, Martha Q. Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S. Vincent Rajkumar, Janice R. Offord, and Dirk R. Larson. 2003b. "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." *Mayo Clinic Proceedings*.

Kyrgiou, Maria, Ilkka Kalliala, Georgios Markozannes, Marc J Gunter, Evangelos Paraskevaidis, Hani Gabra, Pierre Martin-Hirsch, and Konstantinos K Tsilidis. 2017. "Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature." *Bmj* 356:j477.

Lauby-Secretan, Béatrice, Chiara Scoccianti, Dana Loomis, Yann Grosse, Franca Bianchini, and Kurt Straif. 2016. "Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group." *New England Journal of Medicine* 375 (8):794-798.

Mayo Clinic. 2017. "Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy." *Mayo Clinic Proceedings*.

Mushtaq, Adeela, Vikas Kapoor, Azka Latif, Ahmad Iftikhar, Umar Zahid, Ali McBride, Ivo Abraham, Irbaz Bin Riaz, and Faiz Anwer. 2018. "Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review." *Critical reviews in oncology/hematology* 125:1-11.





Nau, Konrad C, and William D Lewis. 2008. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *American family physician* 78 (7).

NCCN. 2018. "NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 16 (1):11-20.

NICE. 2017. "Carfilzomib for previously treated multiple myeloma." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457/resources/carfilzomib-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82604850129349>.

ONCOSALUD. AUNA. 2018. "Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM)."
<https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Guia%20especializada%20Auna/GPC%20mieloma%20multiple%20GA.DC.G.01.pdf>."

pCODR. 2017. "Carfilzomib." https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_rel_fn_rec.pdf.

Phekoo, KJ, SA Schey, MA Richards, DH Bevan, S Bell, D Gillett, H Møller, and South Thames Haematology Specialist Committee Consultant Haematologists. 2004. "A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK." *British journal of haematology* 127 (3):299-304.



PNUME. 2018. "Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA." https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/264297/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N_1361-2018-MINSA.pdf.

Raab, M. S., K. Podar, I. Breitkreutz, P. G. Richardson, and K. C. Anderson. 2009. "Multiple myeloma." *Lancet* 374 (9686):324-39. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60221-x

10.1016/S0140-6736(09)60221-X. Epub 2009 Jun 21.

Rajkumar, S Vincent, Jean-Luc Harousseau, Brian Durie, Kenneth C Anderson, Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Joan Blade, Paul Richardson, Robert Orlowski, and David Siegel. 2011. "Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1." *Blood*:blood-2010-10-299487.

Rajkumar, S Vincent, and Robert A Kyle. 2005. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*.

Rajkumar, S. V., M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M. V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, O. Landgren, B. Paiva, A. Dispenzieri, B. Weiss, X. LeLeu, S. Zweegman, S. Lonial, L. Rosinol, E. Zamagni, S. Jagannath, O. Sezer, S. Y. Kristinsson, J. Caers, S. Z. Usmani, J. J. Lahuerta, H. E. Johnsen, M. Beksac, M. Cavo, H. Goldschmidt, E. Terpos, R. A. Kyle, K. C. Anderson, B. G. Durie, and J. F. Miguel. 2014. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *Lancet Oncol* 15 (12):e538-48. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5

10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26.



Rajkumar, S. V., D. Larson, and R. A. Kyle. 2011. "Diagnosis of smoldering multiple myeloma." *N Engl J Med* 365 (5):474-5. doi: 10.1056/NEJMc1106428

10.1056/NEJMc1106428.

Rajkumar, S. V., G. Merlini, and J. F. San Miguel. 2012. "Haematological cancer: Redefining myeloma." *Nat Rev Clin Oncol* 9 (9):494-6. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.128

10.1038/nrclinonc.2012.128. Epub 2012 Jul 31.

Sant, Milena, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Otto Visser, Rafael Marcos-Gragera, Marc Maynadié, Arianna Simonetti, and Jean-Michel Lutz. 2010. "Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project." *Blood* 116 (19):3724-3734.

Shah, Chintan, Rohit Bishnoi, Yu Wang, Fei Zou, Harini Bejjanki, Samip Master, and Jan S Moreb. 2018. "Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials." *Oncotarget* 9 (34):23704.

Siegel, David S, Meletios A Dimopoulos, Heinz Ludwig, Thierry Facon, Hartmut Goldschmidt, Andrzej Jakubowiak, Jesus San-Miguel, Mihaela Obreja, Julie Blaedel, and A Keith Stewart. 2018. "Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 36 (8):728-734.

SMC. 2017. "Carfilzomib 10mg, 30mg, 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®). SMC No. (1242/17)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carfilzomib-kyprolis-fullsubmission-124217/>.

Smith, A, D Howell, R Patmore, A Jack, and E Roman. 2011. "Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network." *British journal of cancer* 105 (11):1684.

Stewart, A Keith, S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Tamás Masszi, Ivan Špička, Albert Oriol, Roman Hájek, Laura Rosiňol, David S Siegel, and Georgi G Mihaylov. 2015. "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 372 (2):142-152.

Winearls, C. G. 1995. "Acute myeloma kidney." *Kidney Int* 48 (4):1347-61.





IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Estrategias de búsqueda según base de datos empleada

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
Fecha de búsqueda: 11 de febrero del 2019			
Estrategia	#1	"Multiple Myeloma"[MeSH] OR "Multiple Myeloma"[tiab] OR "myelom*"[tiab] OR "Kahler Disease"[tiab]	48195
	#2	"carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[tiab] OR "Kyprolis"[tiab]	792
	#3	#1 AND #2	596

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
Fecha de búsqueda: 11 de febrero del 2019			
Estrategia	#1	carfilzomib OR Kyprolis	210

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
Fecha de búsqueda: 11 de febrero del 2019			
Estrategia	#1	(tw:(Carfilzomib OR Kyprolis))	2

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Scopus.

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/)		Resultado
Fecha de búsqueda: 11 de febrero del 2019			
Estrategia	#1	INDEX TERMS ({Multiple Myeloma OR myelom* OR "khaler disease" } OR TITLE-ABS-KEY (myelom* OR "Khaler disease")	98 503
	#2	INDEX TERMS ("Carfilzomib") OR TITLE-ABS-KEY (carfilzomib OR Kyprolis)	1 970
	#3	TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*") OR TITLE-ABS (systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR meta-analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR metaanalysis OR metanalysis OR (medline AND cochrane)) OR TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR consensus OR recommendation*) OR TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR hta)	3 930 622
	#4	#1 AND #2 AND #3	393

