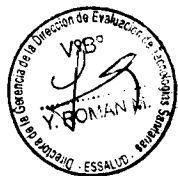




PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 045 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA  
MULTIPLE RECIDIVANTE Y/O REFRACTARIO A UNO O MÁS TRATAMIENTOS  
PREVIOS



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD E INVESTIGACION-  
IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2016



IETSI  
INSTITUTO DE EVALUACION DE  
TECNOLOGIAS EN SALUD E  
INVESTIGACION

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
2. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
3. Eddy Roberto Segura Paucar – Médico Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI – ESSALUD.
5. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI – ESSALUD.
6. Lourdes Aranda Gomero – Medico Hematólogo, Jefe del Servicio de Hematología Especial, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
7. Daniel del Carpio Jayo – Medico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 45–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	The American Society of Clinical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
GPC	Guía de Práctica Clínica
IC	Intervalo de Confianza
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
OR	Odd's Ratio
RS	Revisión Sistemática
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network



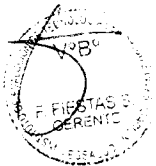
## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. GENERALIDADES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOBRE BORTEZOMIB.....	11
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	12
B. TERMINOS DE BUSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA.....	18
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA.....	19
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANALISIS.....	19
iv. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	20
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	27
VII. RECOMENDACIONES.....	28
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXO N° 1: condiciones de uso.....	31



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de Bortezomib para su uso en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Esta indicación actualmente no está contemplada en el petitorio de medicamentos.
- El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas monoclonales. Estas células, proliferan en la medula ósea y suelen producir destrucción ósea masiva manifestada por lesiones osteolíticas, osteopenia e incluso fracturas patológicas. Clínicamente suele presentarse con dolor óseo, proteínas séricas totales incrementadas, proteínas monoclonales incrementadas, anemia, hipercalcemia e incluso insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico por amiloidosis.
- El porcentaje de sujetos con mieloma múltiple en quienes falla la primera línea de tratamiento y siguientes líneas de tratamiento, no se encuentra disponible en nuestro medio. Eventualmente casi todos los pacientes tratados presentan una recidiva de la enfermedad debido a su progresión natural. En base a esto existe el mieloma refractario primario (en quienes no hubo respuesta al tratamiento de ningún tipo) y el mieloma recidivante y refractario (en quienes hubo respuesta menor o superior al tratamiento; pero eventualmente no responden al tratamiento en la etapa de rescate o cuya enfermedad progresa dentro de los sesenta días de iniciado el tratamiento), es así que es necesario identificar el mejor tratamiento disponible para los casos de refractariedad en Mieloma múltiple.
- En la bibliografía identificada, existen recomendaciones vigentes para el uso de Bortezomib como tratamiento, o parte del tratamiento, farmacológico para pacientes con mieloma múltiple que han recibido tratamiento (esquemas) previos. Sin embargo la cantidad de evidencia es mucho menor con respecto al uso de este mismo fármaco como primera línea de tratamiento.
- Se identificó una revisión sistemática Cochrane, la misma que incluyó 3 estudios clínicos aleatorizados cuya población fue compatible con la pregunta PICO del presente dictamen, en donde el sub-análisis de sobrevida global y sobrevida libre de progresión favoreció a bortezomib sobre otros esquemas sin bortezomib. De los 3 estudios identificados solamente un estudio reportó calidad de vida y esta no fue diferente entre los dos grupos de estudio.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



## II. INTRODUCCIÓN

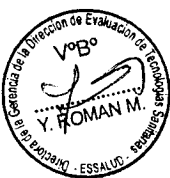
### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Bortezomib para su uso en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Como antecedente relevante, existe un dictamen emitido por IETSI-ESSALUD sobre el uso de Bortezomib como primera línea de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple (1). La presente evaluación se realiza a solicitud de los médicos hematólogos del Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo Dr. José Manuel Málaga Zenteno y Dra. Mirtha Flores Arenas; de la Red Asistencial Rebagliati los hematólogos Dra Marlies Gyssel Pizarro Perea, Dr. Hugo Napoleon Rios Diaz, Dr. José L. Untama Flores, Dr. Daniel del Carpio Jayo; y de la Red Asistencial Sabogal la hematóloga Dra. Rosa Inés Vengoa Figueroa.

Así, los Comités Farmacológicos de las Redes Arequipa, Rebagliati y Sabogal, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, siguiendo lo estipulado en la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, las solicitudes del uso fuera del petitorio del medicamento Bortezomib según las siguientes preguntas PICO:

Solicitante	Población	Intervención	Comparador	Outcomes
HNERM (1 preg.)	Pacientes adultos mayores con mieloma múltiple que presentan falla a múltiples líneas de tratamiento	Uso de Bortezomib solo o en combinación	Talidomida solo o en combinación Lenalidomida solo o en combinación Melfalan solo o en combinación	Control de la enfermedad (alcanzando respuesta parcial, muy buena respuesta parcial o idealmente, respuesta completa) Sobrevida libre de progresión Sobrevida global
HNERM (1 preg.)	Pacientes adultos con Mieloma Múltiple con tratamientos previos que no alcanzan muy buena respuesta parcial/respuesta completa tributarios de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	Uso de esquemas de quimioterapia que contengan Bortezomib	Tratamientos de quimioterapia convencionales sin uso de Bortezomib	Tasas de respuesta de mieloma múltiple, supervida libre de progresión y supervida global

Solicitante	Población	Intervención	Comparador	Outcomes
HNERM (3 pregs. iguales)	Paciente con mieloma múltiple en recaída post dos líneas de tratamiento. Pre trasplante de médula ósea	Bortezomib subcutáneo	Lenalidomida-dexametasona Bendamustina dexametasona talidomida	Mayor sobrevida global Mayor sobrevida libre de progresión Colecta de stem cells para posterior trasplante de MO
HNERM (1 preg.)	Varón de 46 años con mieloma múltiple IgG EC III-A, IPI2 en progresión tras 5 ciclos de esquema CTD. Trombosis venosa profunda en miembro inferior asociada	Bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> subcutáneo (2.24mg) por 4 días cada ciclo por 6 ciclos	Mayor tasa de respuesta comparado con CTD y respuestas sostenidas en el tiempo con Bortezomib respecto a CT. No riesgo protrombótico asociado comparado con Lenalidomida. No presenta reportes de malas movilizaciones de progenitores hematopoyéticos asociados al uso previo con Lenalidomida.	Conseguir remisión completa de su enfermedad sin mayores complicaciones asociadas en paciente que ya presentó trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
HNCASE (2 pregs. iguales)	Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple que está en edad para ser trasplantado de células progenitoras hematopoyéticas autólogas	Bortezomib 1mg/m <sup>2</sup> por dosis los días 1,4,8,11 del ciclo cada 21 días por 8 ciclos	Esquema Bortezomib-Talidomida Dexametasona (VTD) se comparó con Talidomida-Dexametazona (TD) y Vincristina, Carmustina, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednisona (VBMCP/VBAB/B)	Lograr respuesta completa o muy buena respuesta parcial con probabilidad del 60% (35%+25%) Lograr sobrevida libre de progresión de 56.2 meses. Lograr sobrevida global del 74% a los 4 años. Obtener respuesta completa más alta que el esquema que incluye Bortezomib del 46% después de realizar el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas
HNCASE (2 pregs. iguales)	Paciente con MM refractario a tratamientos previos y que nunca haya usado Bortezomib previamente	Bortezomib 1mg/m <sup>2</sup> por dosis los días 1,4,8,11 del ciclo cada 21 días por 8 ciclos	No aplicable	Lograr respuesta completa en el 25%. Sobrevida libre de progresión del 36% al año y sobrevida global del 65% a los dos





Solicitante	Población	Intervención	Comparador	Outcomes
				años
HNASS (2 pregs. iguales)	Pacientes adultos con diagnóstico de Mieloma múltiple que no responden a terapia de primera y segunda línea	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> dosis semanal VSC por seis ciclos (24 dosis)	Terapia anteriormente recibida: Talidomida/Lenalidomida	Lograr Remisión Completa de Enfermedad Lograr mejora de Sobrevida Posibilidad de enviar a Trasplante Autologo de Progenitores Hematopoyeticos

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en hematología incluidos en la autoría de este documento, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple que han tenido tratamiento previo para esta enfermedad. En este se incluye a los pacientes que en la literatura son catalogados como " <i>relapsed/refractory myeloma</i> "
<b>I</b>	Regímenes de tratamiento de segunda línea y siguientes que contienen Bortezomib.
<b>C</b>	Regímenes de tratamiento de segunda línea y siguientes que no contienen Bortezomib
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida libre de progresión de la enfermedad**. Este será el desenlace primario de interés.</li> <li>- Remisión completa. Esta se mide con la prueba de la inmunofijación en suero y en orina, y deben ser negativas ambas)</li> <li>- Muy buena respuesta parcial (very good partial response). Esto significa que la inmunofijación sigue siendo positiva, a pesar de tener el resto de exámenes negativos (proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas)</li> <li>- Máxima respuesta inmunoproteica</li> <li>- Sobrevida general.</li> <li>- Tasa de respuesta general***</li> </ul>

\*Los tratamientos previos deben ser los contemplados actualmente en el petitorio de EsSalud

\*\*No se usa el indicador de sobrevida libre de enfermedad en mieloma múltiple. La enfermedad es crónica y por lo tanto este indicador no es aplicable en este escenario.

\*\*\*Realmente es una proporción e incluye a aquellos que consiguieron respuesta completa más respuesta parcial con respecto a la población total de sujetos tratados.

## B. GENERALIDADES

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas monoclonales. Estas células, proliferan en la médula ósea y suelen producir destrucción ósea masiva manifestada por lesiones osteolíticas, osteopenia e incluso fracturas patológicas. Clínicamente suele presentarse con dolor óseo y lesiones líticas, proteínas séricas totales incrementadas, proteínas monoclonales incrementadas en suero u orina, anemia de origen incierto, hipercalcemia e incluso insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico por amiloidosis primaria concurrente (2).

Respecto a la epidemiología del mieloma múltiple, la información disponible es limitada. En los Estados Unidos, los casos de mieloma múltiple corresponden al 1% de todos los casos de cáncer, y a casi el 10% de los casos de neoplasias hematológicas (2). En el Perú, la información epidemiológica de esta enfermedad es limitada. Una serie de casos, documentó 556 casos de esta neoplasia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1987-2009. De ellos, el 45% fueron mujeres (250/556); en cuanto a los grupos etáricos, la mayoría de pacientes se encontró en entre los 40 y 70 años (59%; 329/556), seguido del grupo de mayores de 70 años (37%; 203/556). El tipo de inmunoglobulina más frecuentemente encontrada fue la IgG de cadena pesada, constituyendo el 42% (235/556) de casos y las manifestaciones clínicas más comunes fueron el dolor óseo (23%; 126/556); la anemia (18%; 100/556), la lumbalgia y las fracturas patológicas (11%; 61/556) (Información tomada de la presentación "Experiencia en Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud 1987-2009" preparada por el Dr M del Carpio). En EsSalud, el manejo del Mieloma Múltiple contempla el uso de Bortezomib como tratamiento de primera línea como parte de una combinación de tres medicamentos (1)

La información sobre el porcentaje de sujetos con mieloma múltiple en quienes falla la primera línea de tratamiento y siguientes no está disponible para nuestro medio y son necesarios estudios para determinarla. El mieloma múltiple refractario se define como la enfermedad que no responde al tratamiento o entra en fase progresiva dentro de los 60 primeros días. La progresión de la enfermedad se define como un incremento en el 25% del valor de marcadores clave como la proteína M. Eventualmente casi todos los pacientes tratados presentan una recidiva de la enfermedad debido a su progresión natural. En base a esto existe el mieloma refractario primario (en quienes no hubo respuesta al tratamiento de ningún tipo) y el mieloma recidivante y refractario (en quienes hubo respuesta menor o superior al tratamiento; pero eventualmente no responden al tratamiento en la etapa de rescate o cuya enfermedad progresa dentro de los 60 días de iniciado el tratamiento) (2).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOBRE BORTEZOMIB

Bortezomib es un inhibidor de proteosomas, el primero de su clase, que actúa en la homeostasis proteica celular bloqueando específicamente el proteosoma 26. Este proteosoma 26 es una enzima que se encarga normalmente de catalizar todas las proteínas anormales que son generadas usualmente en el metabolismo. La inhibición de este proteosoma conlleva a apoptosis celular y es por lo tanto un blanco interesante en terapia del cáncer (4).

Actualmente, Bortezomib es parte del petitorio farmacológico de EsSalud para el manejo de mieloma múltiple solamente como tratamiento de primera línea. Este mismo producto, actualmente no es considerado como parte del PNUME por DIGEMID-MINSA-Perú para el tratamiento específico de recaída en pacientes con mieloma múltiple (3). Según DIGEMID, bortezomib cuenta con un registro sanitario vigente en el Perú, bajo las siguientes presentaciones y precios:

Registro Sanitario	Presentación	Forma Farmacéutica	Precio por unidad (vial) S/.
EE00262	BORTEZOMIB 3.5 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	No hay referencia
EE02452	BORTEZOMIB 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	No hay referencia
E23118	BOTEMIB 3,5 mg	Polvo para solución inyectable	No hay referencia
EE01801	EGYBORT 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	No hay referencia
EE00906	MIBOR 3.5 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	No hay referencia
E22790	VELCADE 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	S/. 1875.00
EE01777	VELCADE 3.5mg	Polvo para solución inyectable	S/. 1875.00

El costo por un ciclo de tratamiento, considerando un paciente promedio de 70kg, a dosis de  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ , dos veces por semana, en los días 1,4,8,11,15, y 18 de un ciclo que dura 21 días, se estima sería de S/. 15,042.85. La EMA recomienda dos ciclos de tratamiento bajo este esquema mencionado en pacientes que hayan progresado a mieloma múltiple con al menos una línea de tratamiento previa. Asimismo, recomiendan que en los pacientes que respondan parcialmente continúen recibiendo bortezomib hasta completar 8 ciclos de tratamiento, con lo cual el costo sería de S/. 60, 171.42 (5).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto al uso de bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas:

- Medline/Pubmed
- Trip Database
- The Cochrane Library
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia
- The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- The American Society of Clinical Oncology (ASCO) de los Estados Unidos
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos



#### B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Se empleó la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed/Medline:

("Multiple Myeloma/drug therapy"[Mesh] OR "Multiple Myeloma/therapy"[Mesh]) AND ("Bortezomib/administration and dosage"[Mesh] OR "Bortezomib/adverse effects"[Mesh] OR "Bortezomib/pharmacology"[Mesh] OR "Bortezomib/therapeutic use"[Mesh] OR "Bortezomib/toxicity"[Mesh])



Los resultados de esta búsqueda fueron posteriormente reclasificados por grandes tipos de publicaciones:

- Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis
- Guías y Guías de práctica clínica
- Revisiones
- Ensayos clínicos (controlados, aleatorizados, pragmáticos y otros)
- Estudios observacionales
- Otras categorías: Cartas al editor, reportes de caso, editoriales, etc.

Para *TripDatabase* los términos de búsqueda fueron los mismos aunque adaptados dadas las limitaciones de sus motores de búsqueda. En el caso de *The Cochrane Library* se excluyó protocolos y nos concentramos en revisiones sistemáticas. Para las demás fuentes (NICE, SIGN, NCG, ASCO, y NCCN) utilizamos estrategias de búsqueda más sensibles solamente con el término "Bortezomib" y los documentos identificados en la búsqueda fueron tamizados en su totalidad. Para seleccionar por

tipo de documento, en las bases diferentes a PubMed utilizamos el filtro "Review". En el caso de *TripDatabase* los resultados son presentados por tipo de documento lo cual facilito la identificación. En las demás fuentes la identificación del tipo de documento fue por revisión del propio documento en su integridad.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

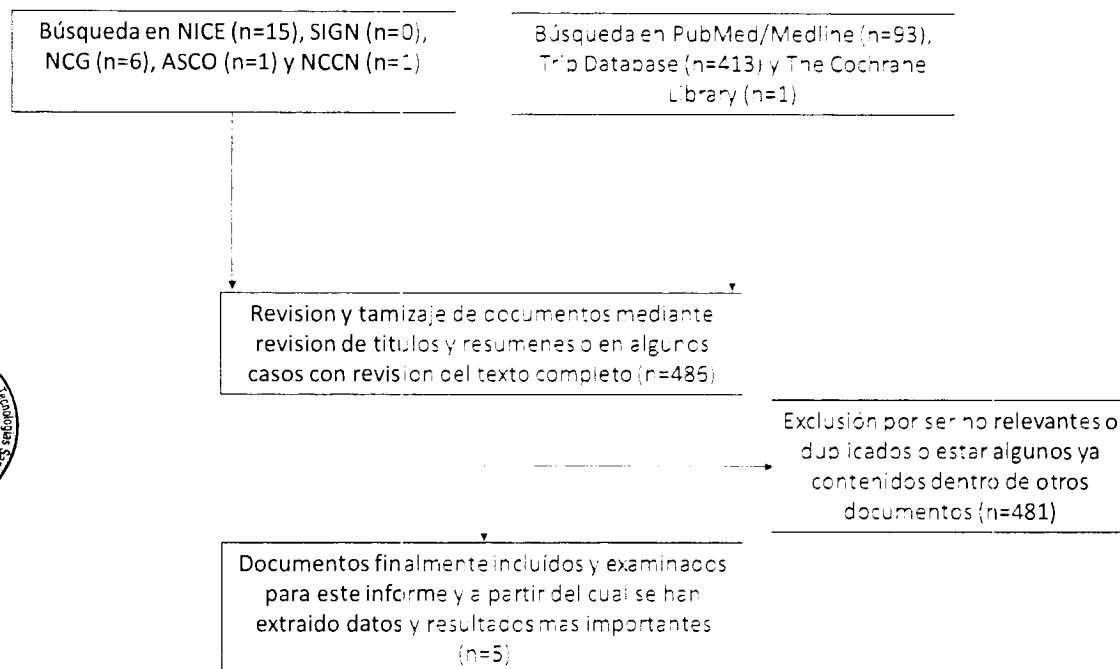
Para efectos de esta búsqueda se ha enfocado la atención principalmente en meta-análisis, revisiones sistemáticas, así como en guías de práctica clínica en idiomas español e inglés sin restricción de tiempo. Los textos fueron revisados en forma completa para determinar su elegibilidad final.

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando este último estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes. No se realizó un meta-análisis u otra técnica estadística para la síntesis de evidencia pues ésta ya provenía en la mayor parte de casos de síntesis previas. Adicionalmente una de las fuentes bibliográficas identificadas ya había realizado un meta-análisis complementaria a una revisión sistemática (Ver sección de resultados) y estos están disponibles en la publicación original (6).



## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



En la siguiente tabla se presenta los resultados de la estrategia de búsqueda para el caso de las bases de datos bibliográficas.

**Tabla 1:** Resumen de los resultados de la búsqueda bibliográfica



Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Documentos seleccionados*	Comentarios
PubMed	Guías, Guías de práctica clínica, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis	93	93	4	La revisión sistemática del grupo colaborativo Cochrane también fue encontrada en esta búsqueda
Trip Database	Revisiones sistemáticas	413	413	1	La guía de la NCCN también fue encontrada en esta búsqueda
Cochrane Library	Revisión sistemática	1	1	1	Documento reciente publicado en Abril del 2016
Otras fuentes consultadas	Guías y guías de práctica clínica	23	23	1	Identificamos la guía de la NCCN

\*Aunque la suma total de documentos identificados es igual a 7, estos realmente resultan ser 5 documentos al final debido a las repeticiones

A continuación se describen brevemente cada uno de los tres estudios originales principales sobre los cuales se han basado las evaluaciones y recomendaciones generadas.



**Tabla 2:** Información selecta sobre los estudios originales seleccionados

Estudio	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	Tipo de intervenciones	Resultados más importantes*
 <p>Richardson et al., 2005 Estudio APEX (7)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado fase 3 de etiqueta abierta durante 2002-2003</p>	<p>Pacientes con recidiva de MM con 1 a 3 tratamientos previos</p>	<p>Bortezomib (n=333) versus Dexametasona en altas dosis (n=336)</p>	<p>Sobrevida global a favor de Bortezomib [OR:0,77(IC95%:0,61-0,97)]</p> <p>Sobrevida libre de progresión a favor de Bortezomib [OR:0,55(IC95%:0,44-0,68)]</p> <p>Tasa de respuesta completa a favor de Bortezomib [OR:10,52(IC95%:2,43-45,35)]</p> <p>Tasa de respuesta global a favor de Bortezomib [OR:2,85(IC95%:1,97-4,12)]</p>
 <p>Garderet et al., 2012 Estudio MMVAR/IF M 2005-04(8)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado fase 3 de etiqueta abierta durante 2006-2010</p>	<p>Pacientes con recidiva de MM que habían recibido trasplante autólogo previo</p>	<p>Bortezomib + Dexametasona + Talidomida (n=135) versus Dexametasona + Talidomida (n=134)</p>	<p>Sobrevida libre de progresión a favor de Bortezomib [OR:0,61(IC95%:0,45-0,82)]</p> <p>Tasa de respuesta completa a favor de Bortezomib [OR:2,13(IC95%:1,09-4,14)]</p> <p>Tasa de respuesta global a favor de Bortezomib [OR:2,25(IC95%:1,17-4,33)]</p>



Estudio	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	Tipo de intervenciones	Resultados más importantes*
Hjorth et al., 2012 Estudio NMSG 17/07 (9)	Ensayo clínico aleatorizado fase 3 de etiqueta abierta durante 2007-2010	Pacientes con recidiva de MM con tratamientos previo en base a melphalam	Bortezomib + Dexametasona (n=64) versus Talidomida + Dexametasona (n=67)	Tasa de respuesta parcial muy buena a favor de Bortezomib [OR:3,62(IC95%:1,52-8,61)]  Tasa de respuesta global a favor de Bortezomib [OR:1,35(IC95%:0,67-2,72)]**

\*Resultados seleccionados y extraídos de la revisión sistemática del grupo colaborativo Cochrane

\*\*Resultado que no tuvo significancia estadística. En todos los casos el OR es el Odds Ratio de Peto calculado de la revisión sistemática del grupo colaborativo Cochrane.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación de la eficacia y seguridad de Bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de evidencia revisada:

**Guías de Práctica Clínica (GPC):** Se describió la GPC de la NCCN Versión 3 del año 2016

**Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):** Se encontró una evaluación de tecnología elaborada por la NICE del Reino Unido del año 2007 (Documento TA 129 de la NICE).

**Revisiones Sistemáticas (RS) o Meta-análisis:** Se encontró la RS de Scott et al., 2016 del grupo colaborativo Cochrane

**Estudios Primarios:** Se consideraron tres ensayos clínicos pertenecientes a Richardson, et al., 2005, Garderet et al., 2012, Hjorth et al., 2012

## B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### i. GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

#### **The National Comprehensive Cancer Network – “Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.” Version 3. Estados Unidos, 2016 (6)**

La NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology es una serie de documentos de trabajo producidos por la National Comprehensive Cancer Network de los Estados Unidos. La versión identificada para la revisión sistemática de nuestra pregunta PICO corresponde a la versión 3 del año 2016 emitida en Abril de este mismo año y que trata específicamente sobre el mieloma múltiple. La guía resume la evidencia científica para los escenarios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en base a 5 parámetros establecidos: Eficacia del régimen/agente, seguridad del régimen/agente, calidad de la evidencia, consistencia de la evidencia y accesibilidad (costo, forma de administración y toxicidad). Esta guía revisa y discute el uso de Bortezomib (como monoterapia y tratamiento combinado) como segunda y siguientes líneas de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple. Esto es compatible para el escenario de nuestra pregunta PICO. La guía de la NCCN de los Estados Unidos establece que en pacientes con mieloma múltiple con tratamientos previos se pueden usar los siguientes esquemas preferidos relacionados a nuestra pregunta PICO:

- Bortezomib monoterapia (categoría 1)
- Bortezomib/Dexametasona (categoría 2A)
- Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona (categoría 2A)
- Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona (categoría 2A)
- Bortezomib/Doxorubicina liposomal (categoría 1)
- Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (categoría 2A)

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

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

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

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



Categoría 3: Aquella que se basa en cualquier nivel de evidencia, y sobre la cual existe un desacuerdo mayoritario de parte de la NCCN para establecer que la intervención es apropiada

Las recomendaciones sobre las cuales la guía se basa para el escenario de nuestra pregunta PICO se basan sobre los mismos 3 estudios originales [Estudio APEX(7), Estudio MMVAR/IFM 2005-04 (8) y Estudio NMSG 17/07 (9)] que han sido incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis del grupo Cochrane y que describimos más adelante en detalle.

Finalmente, como aspecto importante que merece ser destacado, al momento en que se realizó el último acceso a este documento en línea (22/07/2016) la presente guía menciona que su sección de discusión se encuentra aún en revisión y podría cambiar.

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA

**The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “*Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 129.*” Reino Unido, 2007 (10)**

Este documento de trabajo del año 2008 se basaba en un único estudio original [Estudio APEX (6)] sobre el cual se basan las evaluaciones y recomendaciones. Dado que este estudio ya había sido incorporado en la revisión sistemática del grupo colaborativo Cochrane que se describe en el siguiente apartado y también en la guía previamente descrita de la NCCN, no se ha incluido su descripción detallada en la presente evaluación de tecnología.

## iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANALISIS

**Scott et al., 2016 – “*Bortezomib for the treatment of multiple myeloma.*” (11)**

El grupo Colaborativo Cochrane publicó recientemente, en Abril de este año 2016, una revisión sistemática sobre el uso de Bortezomib en mieloma múltiple. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y resumir la evidencia disponible sobre Bortezomib en mieloma múltiple tanto para pacientes con diagnóstico reciente sin tratamiento y para sujetos con tratamientos previos. Esta revisión incluyó ensayos clínicos controlados aleatorizados. Para efectos de nuestra pregunta PICO hemos seleccionado los hallazgos reportados al sub-análisis de grupos correspondiente al “disease setting” de pacientes con tratamientos previos (“relapsed/refractory”). En forma global, se reporta que para todos los desenlaces de respuesta al tratamiento el efecto positivo y favorable está en los grupos que recibieron Bortezomib. Esta información se muestra para cada uno de los desenlaces que fueron examinados y analizados. Aunque inicialmente fueron cinco los estudios identificados para este escenario (y compatible con nuestra pregunta PICO), solo 3 estudios originales

disponían de resultados calculable y/o completos y son los que han sido considerados en la Tabla 2 del presente dictamen.

Brevemente, en esta revisión sistemática se reportan los siguientes resultados (algunos en base a meta-análisis) a favor de Bortezomib: Sobrevida global [OR: 0,77 (IC 95%:0,61-0,97), 1 estudio], sobrevida libre de progresión de enfermedad [OR: 0,57 (IC 95%:0,48-0,68), 2 estudios], tasa de respuesta completa [OR: 3,35 (IC 95%:2,06-5,43), 3 estudios] y tasa de respuesta global [OR: 2,39 (IC 95%:1,79-3,20), 3 estudios]. Estos resultados constituyen evidencia del beneficio del tratamiento con Bortezomib en cada uno de los desenlaces de interés. Con respecto a los eventos adversos, estos fueron presentados en forma global para todos los estudios incluidos y no sólo para el subgrupo de pacientes con recidiva o refractarios, que son la población de interés de nuestra pregunta PICO. De los 3 estudios identificados solamente un estudio (NMSG 17/07) reportó calidad de vida y esta no fue diferente entre los dos grupos de estudio.

A continuación resumimos brevemente los 3 estudios originales identificados y que fueron utilizados como base en esta revisión sistemática:

#### iv. ESTUDIOS PRIMARIOS

**Richardson et al., 2005 – “Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma.” Estudio APEX (7).**

El estudio APEX tuvo como objetivo evaluar Bortezomib como monoterapia en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido entre 1 y 3 tratamientos previos. Fue un estudio clínico aleatorizado de fase 3 y etiqueta abierta que fue realizado en 93 centros de estudio entre Estados Unidos, Canadá, Europa e Israel durante el periodo de Junio 2002 a Octubre del 2003. En total se enrolaron a 669 sujetos (333 en el grupo experimental con Bortezomib en monoterapia) y 336 en el grupo experimental con dosis altas de dexametasona). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y evidencia de progresión de enfermedad luego de haber recibido entre 1 y 3 tratamientos principalmente. De forma más específica, el número de tratamientos previos recibidos tuvo una mediana de 2. En cuanto a la distribución de tratamientos previos, esta fue la siguiente: entre 40% y 35% recibieron un tratamiento previo (según brazo de estudio), entre 56% y 58% recibieron dos o tres tratamientos previos, y finalmente entre 4 y 7% recibieron 4 o más tratamientos previos. Los tratamientos previos recibidos variaron entre los siguientes: corticoides agentes alquilantes, antraciclina, talidomida, alcaloides vinca, trasplante de células madres y otros tratamientos experimentales.

Los resultados fueron favorables para el grupo que recibió Bortezomib en los siguientes desenlaces:

-Sobrevida global a favor de Bortezomib [OR: 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97)]

- Sobrevida libre de progresión a favor de Bortezomib [OR: 0,55 (IC 95%: 0,44-0,68)]
- Tasa de respuesta completa a favor de Bortezomib [OR: 10,52 (IC 95%: 2,43-45,35)]
- Tasa de respuesta global a favor de Bortezomib [OR: 2,85 (IC 95%: 1,97-4,12)]

De acuerdo a la valoración del grupo Cochrane, los siguientes fueron los niveles de riesgo para sesgo en este estudio

- Riesgo bajo: Generación de secuencia aleatoria, Cegamiento de la valoración del desenlace, datos perdidos sobre el desenlace y reportes selectivos.
- Riesgo alto: Cegamiento de los participantes.
- Riesgo incierto: Asignación (“allocation concealment”) de intervenciones.

Con respecto a los eventos adversos, para el caso del estudio APEX, se reporta que los eventos adversos de grado 3 en forma global fueron mayores en el grupo que recibió Bortezomib (61% versus 44%,  $p < 0.05$ ) siendo esta la única diferencia significativa entre grupos con respecto a eventos adversos.

En resumen, para este estudio podemos afirmar que la población incluida es semejante y relevante a nuestra pregunta PICO planteada y corresponde globalmente con las 7 que fueron remitidas inicialmente a IETSI. En resumen, el beneficio de agregar Bortezomib es evidente en la supervivencia global [OR: 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97)], supervivencia libre de progresión de enfermedad [OR: 0,55 (IC 95%: 0,44-0,68)], tasa de respuesta completa [OR: 10,52 (IC 95%: 2,43-45,35)] y tasa de respuesta global [OR: 2,85 (IC 95%: 1,97-4,12)]. Dado el nivel de valoración de riesgo de sesgos, estos resultados de este estudio son confiables para ser incorporados como elementos en este dictamen. Estos resultados fueron usados como insumo en la revisión sistemática y meta-análisis del grupo colaborativo Cochrane.

**Garderet et al., 2012 – “Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.” Estudio MMVAR/IFM 2005-04 (8).**

Este estudio tuvo como objetivo evaluar Bortezomib en sujetos con mieloma múltiple recidivante y los dos grupos de estudio recibieron en común Dexametasona y Talidomida. Fue un estudio aleatorizado de fase 3 de etiqueta abierta realizado en 60 centros entre Europa e Israel desde Enero del 2006 a Julio del 2010. En total fueron enrolados 269 pacientes los cuales se dividieron en 2 grupos (135 en el grupo experimental que recibieron Bortezomib + Dexametasona + Talidomida, y 134 pacientes que recibieron Dexametasona y Talidomida). Los pacientes que fueron incluidos eran sujetos con recidiva de mieloma múltiple y que previamente habían tenido un trasplante. El 53% de los pacientes en cada uno de los dos grupos de estudio había recibido un trasplante de médula ósea previamente y el resto tuvo al

menos un trasplante. Con respecto a tratamientos no quirúrgicos previos, entre el 20 y 21% de los sujetos había recibido Bortezomib previamente en cada uno de los grupos de estudio, mientras que entre el 10% y 6% había recibido tratamiento previo con Talidomida. El estudio no reporta si los demás pacientes (entre 79% y 80%, según grupo) recibió o no algún otro medicamento previamente.

Los resultados de este estudio a favor del grupo que recibió Bortezomib fueron los siguientes:

- Sobrevida libre de progresión a favor de Bortezomib [OR: 0,61 (IC 95%: 0,45-0,82)]
- Tasa de respuesta completa a favor de Bortezomib [OR: 2,13 (IC 95%: 1,09-4,14)]
- Tasa de respuesta global a favor de Bortezomib [OR: 2,25 (IC 95%: 1,17-4,33)]

De acuerdo a la valoración del grupo Cochrane, los siguientes fueron los niveles de riesgo para sesgo en este estudio:

- Riesgo bajo: Generación de secuencia aleatoria, Cegamiento de la valoración del desenlace, datos perdidos sobre el desenlace y reportes selectivos.
- Riesgo alto: Cegamiento de los participantes.
- Riesgo incierto: Asignación ("allocation concealment") de intervenciones.

En este estudio NMFVAR/IFM 2005-04 se destaca que en general los efectos adversos relacionados a medicamentos fueron mayores en el grupo que recibió Bortezomib (93% versus 84%,  $p < 0.05$ ), que los efectos adversos serios fueron "marginalmente" mayores en el mismo grupo (29% versus 19%,  $p = 0.06$ ) y que los efectos adversos de grado 3 y 4 fueron mayores también en el mismo grupo (59% versus 36%,  $p < 0.05$ ).

En resumen, para este estudio podemos afirmar que la población incluida es semejante y relevante a una de las preguntas PICO inicialmente propuestas y remitidas para evaluación. Lo particular y específico de este estudio es que todos los pacientes ya habían sido trasplantados previamente y casi una quinta parte de ellos ya había recibido Bortezomib previamente como tratamiento previo adicional. En resumen, el beneficio de agregar Bortezomib es evidente en la supervivencia libre de progresión de enfermedad [OR: 0,61(IC95%:0,45-0,82)], tasa de respuesta completa [OR: 2,13(IC95%:1,09-4,14)] y tasa de respuesta global [OR: 2,25(IC95%:1,17-4,33)]. Dado el nivel de valoración de riesgo de sesgos, estos resultados de este estudio son confiables para ser incorporados como elementos en este dictamen.

**Hjorth et al., 2012 - "Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study." Estudio NMSG 17/07 (9).**

Este fue un estudio aleatorizado de fase 3 con etiqueta abierta en 29 centros de Noruega, Suecia y Dinamarca desde Octubre del 2007 a Setiembre del 2010. El estudio enrolo finalmente a 131 sujetos los cuales se dividieron en 2 grupos (64 pacientes en el grupo experimental que recibió Bortezomib + Dexametasona, y 67

pacientes que recibieron Talidomida y Dexametasona). Los pacientes incluidos tuvieron mielomas múltiples refractarios a tratamientos previos que incluían melfalam o recidiva de enfermedad. Aunque todos habían recibido melfalam previamente, aproximadamente el 50% en cada uno de los grupos de estudio recibió este medicamento en altas dosis previamente entre 1 mes y 6 años antes, con una mediana de tiempo equivalente a 12 meses.

El resultado de este estudio a favor del grupo que recibió Bortezomib fue el siguiente:

- Tasa de respuesta parcial muy buena a favor de Bortezomib [OR: 3,62 (IC 95%:1,52-8,61)]

De acuerdo a la valoración del grupo Cochrane, los siguientes fueron los niveles de riesgo para sesgo en este estudio

-Riesgo bajo: Generación de secuencia aleatoria, Cegamiento de la valoración del desenlace, datos perdidos sobre el desenlace y reportes selectivos.

-Riesgo alto: Cegamiento de los participantes

-Riesgo incierto: Asignación ("allocation concealment") de intervenciones.


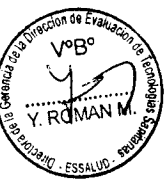
En este estudio NMSG 17/07 también se reportan datos sobre efectos adversos; pero estos carecen de evaluación estadística y son puramente descriptivos.

En resumen, para este estudio, podemos afirmar que la población incluida es parcialmente semejante y relevante para nuestra pregunta PICO. Si bien todos los participantes del estudio fueron tratados previamente con otra línea de tratamiento, también es cierto afirmar que el criterio de selectividad fue muy específico (tratamiento previo con melfalam). Al momento de preparar este reporte y revisar esta evidencia, no contamos con el dato sobre la proporción de pacientes con mieloma múltiple que dentro del sistema EsSalud ya han recibido un tratamiento previo con este medicamento (melfalam). En resumen, el beneficio de agregar Bortezomib es evidente en la tasa de respuesta parcial muy buena [OR: 3,62 (IC 95%:1,52-8,61)]. Dado el nivel de valoración de riesgo de sesgos, estos resultados de este estudio son confiables para ser incorporados como elementos en este dictamen aunque queda en discusión la generalizabilidad y aplicabilidad estos hallazgos a la población del sistema EsSalud.



## V. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta evaluación de tecnología fue identificar la literatura más relevante sobre el uso de Bortezomib como tratamiento de segunda línea, y siguientes, de pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractarios. El hallazgo principal de la revisión de la evidencia es que existe limitada información en cantidad, aunque de buena calidad, que ha evaluado este uso en el escenario de la pregunta PICO. Los estudios originales identificados muestran resultados a favor del uso de Bortezomib (con efectos positivos y favorables para los desenlaces evaluados). La calidad de la evidencia en los estudios originales es buena y como consecuencia de ello, esos mismos estudios han sido incorporados en documentos de síntesis también disponibles y recientemente publicados [una guía de práctica clínica (10) y una revisión sistemática, ambos publicados en Abril del 2016 (11)].



La evidencia sobre el uso de Bortezomib como tratamiento de primera línea ya ha sido abordada en un dictamen previo de IETSI-ESSALUD disponible (1). Para este nuevo escenario, en el que debemos usar este mismo principio activo en casos de recidiva de enfermedad o respuesta refractaria al tratamiento existen tres estudios clínicos aleatorizados de fase III de buena calidad (7-9), los cuales han sido sintetizados (11) con resultados favorables para Bortezomib en los siguientes desenlaces: Sobrevida global [OR: 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97), 1 estudio], sobrevida libre de progresión de enfermedad [OR: 0,57 (IC 95%: 0,48-0,68), 2 estudios], tasa de respuesta completa [OR: 3,35 (IC 95%: 2,06-5,43), 3 estudios] y tasa de respuesta global [OR: 2,39 (IC 95%: 1,79-3,20), 3 estudios](11). Estos estudios fueron realizados principalmente en los Estados Unidos y Europa durante la década 2000-2010 y su nivel de riesgo de sesgos fue en general aceptable desde la evaluación del grupo colaborativo Cochrane. La calidad de esta evidencia es buena aunque ciertamente en menor cantidad si la comparamos con el uso del mismo principio en primera línea. El nivel de sesgo de estos estudios fue en general entre bajo y medio.

Con respecto a los sujetos incluidos en los estudios, la literatura disponible da cuenta de que los sujetos elegibles e incluidos en los estudios relacionados a esta pregunta PICO habían recibido entre uno y tres tratamientos previos (como criterios de elegibilidad) e incluso trasplante autólogo. Como hemos expuesto en la sección de resultados, la mayoría de pacientes había recibido entre dos y tres tratamientos previos al menos en el estudio APEX y esto debe ser un elemento de juicio importante al momento de concluir sobre la extrapolación de estos resultados y la aplicación de este dictamen. Adicionalmente, los estudios identificados no reportan análisis por subgrupos según el tipo o número de tratamientos previos. El estudio NMSG 17/07 tuvo un criterio de selección muy particular ligado al uso previo de melfalam. Del mismo modo, las regímenes en las que se probó bortezomib han variado desde monoterapia (estudio APEX puso a prueba Bortezomib solo), terapia doble (estudio NMSG 17/07 evaluó Bortezomib + Dexametasona) y hasta terapia triple combinada



(estudio MMVAR/IFM 2005-04 evaluó Bortezomib + Dexametasona + Talidomida). Ciertamente no todas las combinaciones posibles con los medicamentos disponibles en el petitorio han sido evaluadas y esto también debe ser un elemento de juicio en la decisión final para este dictamen y la extrapolación de sus conclusiones.

Esta consideración respecto a las combinaciones de “tratamiento previo y tratamiento nuevo” es muy importante pues genera diversas combinaciones posibles y entre las cuales se podrían distribuir los pacientes en quienes sería aplicarse este dictamen. Muy probablemente no todas las combinaciones de “tratamiento previo” y “tratamiento de segunda línea o siguientes” son necesariamente aplicables y respaldadas por la evidencia disponible. En otras palabras, aunque la evidencia disponible apunta hacia una respuesta favorable con el uso de Bortezomib en el escenario de nuestra pregunta PICO, es probable que los tratamientos previos recibidos por los pacientes del sistema EsSalud no sea necesariamente el mismo que los recibidos previamente por los pacientes incluidos en los estudios seleccionados.

Con respecto a los diseños de estudio y nivel de evidencia disponible, solo hemos incluido ensayos controlados aleatorizados de fase 3 de etiqueta abierta y no hemos incluidos estudios observacionales, sub-análisis ad-hoc de otros estudios, ni experiencias particulares reportadas por otros medios (reportes de caso, series de casos, etc.). Los estudios disponibles no solamente fueron meritorios para ser incorporados en la única revisión sistemática relevante al tema y que fue preparada por el grupo Cochrane (11) sino que también fueron utilizados como base para que una guía los utilice como insumo básico de sus recomendaciones (10). Esta guía los incorporo y utilizo como sustento para emitir recomendaciones sobre el uso de Bortezomib en el escenario de nuestra pregunta PICO con niveles de evidencia que varían entre la categoría 1 y categoría 2A dependiendo del régimen específico administrado. Por su parte, la revisión sistemática y meta-análisis del grupo Cochrane les ha asignado un nivel de sesgos bajo a medio e incorporado en sub-análisis de grupos compatibles con los objetivos de nuestra pregunta PICO.

Sobre los desenlaces evaluados e incorporados, podemos afirmar que existe la evidencia para respaldar la recomendación del uso de Bortezomib en el escenario planteado. Los resultados disponibles para los indicadores examinados (Sobrevida global [OR: 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97), 1 estudio], Sobrevida libre de progresión de enfermedad [OR: 0,57 (IC 95%: 0,48-0,68), 2 estudios], Tasa de respuesta completa [OR: 3,35 (IC 95%: 2,06-5,43), 3 estudios] y Tasa de respuesta global [OR: 2,39 (IC 95%: 1,79-3,20), 3 estudios]), y cuyos resultados cuantitativos están resumidos en la sección de resultados, son en general favorables tanto en los estudios originales como en las extracciones y recálculos efectuados por el grupo Cochrane. Todos estos resultados están presentados en forma de tablas y texto en la sección de resultados de este dictamen. Considerando estos desenlaces, los estudios originales que los generaron, los niveles de evidencia disponible, su calidad y nivel de sesgo, y su incorporación en documentos de síntesis mayores, y bajo el objetivo de esta revisión

para el contexto de EsSalud, podemos concluir que estos estudios y resultados respaldan su uso y podemos recomendarla. Sin embargo esta recomendación debe ser revisada con la aparición de nueva literatura en el futuro dado lo limitada de la evidencia.

Finalmente; están los aspectos ligados a efectos adversos, toxicidad y calidad de vida en los pacientes beneficiarios del tratamiento. En el estudio NMFVAR/IFM 2005-04 se destaca que en general los efectos adversos relacionados a medicamentos fueron mayores en el grupo que recibió Bortezomib (93% versus 84%,  $p<0.05$ ), que los efectos adversos serios fueron "marginamente" mayores en el mismo grupo (29% versus 19%,  $p=0.06$ ) y que los efectos adversos de grado 3 y 4 fueron mayores también en el mismo grupo (59% versus 36%,  $p<0.05$ ). Por su parte el estudio NMSG 17/07 también presenta datos sobre efectos adversos; pero estos carecen de evaluación estadística y son puramente descriptivos. Para el caso del estudio APEX, se reporta que los efectos adversos de grado 3 en forma global fueron mayores en el grupo que recibió Bortezomib (61% versus 44%,  $p<0.05$ ). Respecto a calidad de vida, solamente el estudio NMSG 17/07 reporta evaluaciones sobre calidad de vida desde la perspectiva del paciente y la comparación entre grupos no tuvo una diferencia estadísticamente significativa. La evidencia disponible sobre estos aspectos es igualmente limitada y ratifican el incremento de toxicidad asociado a Bortezomib. Sin embargo, también se ha descrito en un dictamen previo (Ver dictamen de evaluación de tecnología sanitaria número 007) que la ruta subcutánea ofrece menos efectos adversos a los receptores. Sobre la calidad de vida, sería conveniente esperar que mayores y nuevos estudios reporten más información para llegar una decisión mejor informada sobre este aspecto.

En resumen, en esta revisión bibliográfica hemos identificado que existen recomendaciones vigentes para el uso de Bortezomib como tratamiento o parte del tratamiento farmacológico en mieloma múltiple para pacientes que han recibido tratamientos (esquemas) previos. Estos están respaldados en estudios originales de buena calidad, aunque la cantidad de evidencia es mucho menor y limitada con respecto a su uso como primera línea de tratamiento. Concretamente, existe una guía, una revisión sistemática y tres estudios originales (incluidos en la revisión sistemática) y los resultados sugieren que existe un efecto favorable y positivo en este escenario principalmente para la sobrevida libre de progresión de enfermedad. Para aspectos de calidad de vida, la información es limitada y sobre ello no es posible hacer mayores afirmaciones o conclusiones. Es posible emitir la recomendación positiva sobre el uso de Bortezomib en el escenario de nuestra pregunta PICO; limitada a aquellos escenarios específicos que son congruentes con la evidencia disponible.



## VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de Bortezomib para su uso en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos. Esta indicación actualmente no está contemplada en el petitorio de medicamentos.
- En la bibliografía identificada, existen recomendaciones vigentes para el uso de Bortezomib como tratamiento, o parte del tratamiento, farmacológico para pacientes con mieloma múltiple que han recibido tratamiento (esquemas) previos. Sin embargo la cantidad de evidencia es mucho menor con respecto al uso de este mismo fármaco como primera línea de tratamiento.
- Se identificó una revisión sistemática Cochrane, la misma que incluyó 3 estudios clínicos aleatorizados cuya población fue compatible con la pregunta PICO del presente dictamen, en donde el sub-análisis de sobrevida global y sobrevida libre de progresión favoreció a bortezomib sobre otros esquemas sin bortezomib. De los 3 estudios identificados solamente un estudio reportó calidad de vida y esta no fue diferente entre los dos grupos de estudio.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario a uno o más tratamientos previos según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego de uso del medicamento Bortezomib, se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**.

En cada informe se debe incorporar la siguiente información en forma sistemática:

- Grado de respuesta inicial y alcanzado (además de las valoraciones con inmunofijación en suero y orina, y otros exámenes como proteinograma electroforético y dosaje de inmunoglobulinas)
- Sobrevida total desde el inicio del tratamiento.
- Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento
- Evolución de la calidad de vida y del estado general
- Desarrollo de eventos adversos



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IETSI-ESSALUD. Seguridad y eficacia de Bortezomib en comparación a esquemas que no lo incluyen para el tratamiento de primera línea en mieloma múltiple con compromiso renal. Dictamen preliminar de evaluación de Evaluación de Tecnología Sanitaria Nro. 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015. Lima, Perú. 2015
2. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Acceso realizado del 1 al 15 de Junio del 2016
3. DIGEMID-MINSA. Informe Nro. 2008 DIGEMID-DAUMURM/MINSA: Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al petitorio nacional único de medicamentos esenciales. Medicamento: Bortezomib. Lima, Perú. Disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-07\\_BORTEZOMIB.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-07_BORTEZOMIB.pdf)
4. Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC. Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol*. 2014 Aug; 21(4):e573-603.
5. European Medicines Agency. Annex I: Summary of Product Characteristics. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf)
6. The National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Version 3.2016. Estados Unidos.
7. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352(24):2487–98.
8. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Mamoun D, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20):2475–82.
9. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Homberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for



melphalan refractory myeloma: a randomized study. Eur J Haematol. 2012; 88(6):485–96.

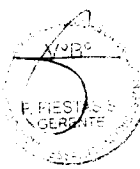
10. The National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib monotherapy for relapsed multiple mieloma. NICE technology appraisal guidance 129. United Kingdom, 2007
11. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 20; 4:CD010816.





## ANEXO N° 1: condiciones de uso

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

<b>Diagnostico o condición de salud</b>	Mieloma múltiple con uno o más tratamientos sistémicos previos sin bortezomib*, con o sin trasplante previo, con o sin compromiso renal de cualquier grado.
<b>Grupo etario</b>	18 años o mayor
<b>Tiempo máximo que el comité Farmacoterapéutico puede autorizar el uso del medicamento en cada paciente</b>	8 ciclos de tratamiento que corresponde a 10 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Sin alteraciones significativas en otros órganos y sistemas diferentes a los afectados por la enfermedad de fondo (Mieloma múltiple) que contraindique el tratamiento con bortezomib.  Adicionalmente el Comité Farmacoterapéutico puede solicitar exámenes adicionales según la condición de cada paciente evaluado.
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	Exámenes a ser presentados al Comité Farmacoterapéutico: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencia con Estudio de medula ósea o biopsia de tejido</li> <li>2. Evidencia de clonalidad con estudios con:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinograma electroforético y/o</li> <li>- Inmunofijación en suero, y/o</li> <li>- Inmunofijación en orina, y/o</li> <li>- Dosaje de cadenas ligeras libres y/o</li> <li>- Citometria de flujo y/o</li> <li>- Inmunohistoquímica en biopsia de tejido</li> </ul> </li> </ol>



	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Evidencia de daño en algún órgano blanco: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compromiso óseo, y/o</li> <li>- Hipercalcemia, y/o</li> <li>- Compromiso renal, y/o</li> <li>- Anemia</li> </ul> </li> <li>4. Valoración de calidad de vida (se recomienda el uso del instrumento de QLQ-C30)</li> </ol>
 <p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</b></p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grado de respuesta alcanzado (por medio de las valoraciones con proteinograma electroforético y/o inmunofijación en suero y/u orina y/o dosaje de cadenas ligeras libres en suero)</li> <li>2. Evolución del compromiso renal mediante dosaje de Creatinina y determinación de depuración de creatinina</li> <li>3. Sobrevida total desde el inicio del tratamiento.</li> <li>4. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento con bortezomib</li> <li>5. Evaluación de la calidad de vida (QLQ-C30)</li> <li>6. Reporte de eventos adversos</li> </ol>

\*Tratamiento previo con bortezomib significa haber completado 8 ciclos.