



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° 007–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015  
SEGURIDAD Y EFICACIA DE BORTEZOMIB EN COMPARACION A  
ESQUEMAS QUE NO LO INCLUYEN PARA EL TRATAMIENTO DE  
PRIMERA LINEA EN MIELOMA MULTIPLE CON COMPROMISO RENAL**



**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**

*Diciembre, 2015*



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

## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Juan Navarro Cabrera – Médico Hematólogo, Jefe del Departamento de Hematología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin-ESSALUD.
4. Daniel Del Carpio Jayo– Médico Hematólogo, Miembro del Comité Fármaco-Terapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.
5. Eddy Roberto Segura Paucar - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Yuani Miriam Román Morillo - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
7. Elena de las Nieves Tapia López - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.



## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

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



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud

## **CITACIÓN**

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 Tecnología Sanitaria N° 007–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015. Lima, Perú. 2015

## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO .....	4
II.	INTRODUCCIÓN .....	6
A.	ANTECEDENTES .....	6
B.	GENERALIDADES .....	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOBRE BORTEZOMIB .....	9
III.	METODOLOGÍA .....	10
A.	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA .....	10
B.	TERMINOS DE BÚSQUEDA .....	10
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	11
D.	EXTRACCION DE DATOS Y SINTESIS DE EVIDENCIA .....	12
IV.	RESULTADOS .....	13
A.	GUIAS CLINICAS .....	16
B.	EVALUACIONES DE TECNOLOGIA .....	19
C.	REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANALISIS .....	19
V.	DISCUSIÓN .....	21
VI.	CONCLUSIONES .....	24
VII.	RECOMENDACIONES .....	26
VIII.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE DOCUMENTO: .....	27
IX.	BIBLIOGRAFÍA .....	28
X.	ANEXOS .....	30
ANEXO N° 1 .....	30	
XI.	TABLA DE EVIDENCIA .....	32



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas monoclonales. El compromiso renal en mieloma oscila entre 15% y 45% de los casos. Al momento del diagnóstico, entre 30% y 40% de pacientes tiene los niveles de creatinina elevada por encima del límite superior normal.
- Bortezomib es un inhibidor de proteosomas, el primero de su clase, que actúa en la homeostasis proteica celular bloqueando específicamente el proteosoma 26. Actualmente, no está considerado como parte del petitorio farmacológico de EsSalud para el tratamiento del mieloma múltiple, con o sin compromiso renal.
- La presente evaluación ha encontrado que el uso de Bortezomib, como terapia combinada triple para el tratamiento de primera línea en mieloma múltiple (con o sin compromiso renal y para elegibles o no elegibles de trasplante) ya está incluida como recomendación vigente en guías clínicas contemporáneas y en evaluaciones independientes provenientes del Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos. Además existen estudios que respaldan su buen nivel de evidencia y grado de recomendación.
- Los beneficios terapéuticos de su uso son principalmente en el incremento de los casos con respuesta completa o casi completa post inducción y post trasplante, además de un incremento en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión de enfermedad y tasa de respuesta global. La literatura sobre beneficios en la calidad de vida es escasa para este escenario. Los eventos adversos principales asociados reportados son la neuropatía periférica y la infección por Herpes Zoster. Sin embargo, su administración subcutánea está asociada a menores eventos adversos sistémicos, especialmente con menor neuropatía periférica.
- El grado de compromiso renal no es contraindicación para el uso de Bortezomib dado que no tiene metabolismo por esta vía y por lo tanto no requiere ajustes en su dosis. El compromiso renal severo per se es un factor de mal pronóstico en mieloma y este compromiso puede revertir con el tratamiento con Bortezomib. El beneficio en estos casos con compromiso renal proviene de sub-análisis post hoc y estudios observacionales mas no de ensayos clínicos dirigidos exclusivamente a esta población.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba de bortezomib subcutáneo en pacientes adultos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que debutan clínicamente con daño renal, que no han tenido tratamiento sistémico previo y que se encuentren en



cualquier nivel de riesgo o estadio de la enfermedad, según lo establecido en el Anexo N° 1.

- Dado que la evidencia que respalda este uso de bortezomib subcutáneo es aún limitada respecto a un potencial mejor perfil de efectos adversos, se establece que el efecto de bortezomib se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces incluyendo los intermedios como los clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Bortezomib para su uso en pacientes con mieloma múltiple que se presentan con compromiso renal dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de Bortezomib en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:

<b>P</b>	<b>Población:</b> Paciente adulto con mieloma múltiple con deterioro de la función renal.
<b>I</b>	<b>Intervención:</b> Uso de esquemas que contengan Bortezomib
<b>C</b>	<b>Comparador:</b> Esquemas sin Bortezomib
<b>O</b>	<b>Desenlaces:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global.</li><li>• Calidad de vida.</li><li>• Sobrevida libre de progresión.</li><li>• Pruebas de función renal.</li><li>• Eventos adversos.</li></ul>



Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, dos reuniones de trabajo consecutivas fueron sostenidas entre el equipo y miembros del Servicio de Hematología del referido hospital (Dr. Juan Navarro, Dr. Daniel Del Carpio y Dra. Lourdes Aranda). Como producto de estas reuniones de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

<b>P</b>	<b>Población:</b> Pacientes adultos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que debutan clínicamente con daño renal*, que no han tenido tratamiento previo** y que se encuentren en cualquier nivel de riesgo o estadio de la enfermedad***
----------	--

I	<p><b>Intervención:</b> Regímenes de tratamiento de primera línea que contienen Bortezomib. El esquema general involucra a Bortezomib, más un citostático o inmunomodulador<sup>#</sup> más dexametasona (terapia triple). Algunos regímenes se muestran a continuación:</p> <p>Bortezomib + ciclofosfamida +dexametasona  Bortezomib + doxorubicina +dexametasona  Bortezomib + talidomida +dexametasona  Bortezomib + lenalidomida<sup>##</sup> +dexametasona</p>
C	<p><b>Comparador:</b> Regímenes de tratamiento de primera línea que no contienen Bortezomib</p>
O	<p><b>Desenlaces</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversión/no progresión del daño renal<sup>###</sup></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<sup>§</sup></li> <li>• Sobrevida general.</li> <li>• Sobrevida libre de progresión de la enfermedad<sup>§§</sup>.</li> <li>• Tasa de respuesta general<sup>§§§</sup></li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Desarrollo de eventos adversos</li> </ul>



**Notas técnicas:**

\* Las definiciones de compromiso renal mínimo al inicio del tratamiento son variadas en los estudios revisados (Creatinina  $\geq 2.0$  mg/dl, Clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/min).

\*\*Es decir, que Bortezomib, de usarse, sea parte de la primera línea de tratamiento. En otras palabras, que no tenga antecedentes de tratamientos previos.

\*\*\*Una de las formas usuales de hacer la estratificación de riesgo es con el sistema ISS (International Staging System) o el FISH (fluorescence in situ hybridization). Sin embargo, estas no se realizan en EsSalud.

# Considerar que éstas (citostático o inmunomodulador) sean parte del petitorio de medicamentos

## Sin embargo, lenalidomida no se usa cuando hay compromiso renal y de hecho está contraindicada; pero si puede usarse cuando no hay compromiso renal.

### Lo ideal es que los pacientes no lleguen a requerir diálisis

§ El objetivo del tratamiento de primera línea es, en caso el paciente sea elegible para cirugía de trasplante con células hematopoyéticas, llevarlo a máxima inmunofijación

negativa posible puesto que la cirugía “consolida” lo logrado con el tratamiento de primera línea.

\$\$ No se usa el indicador de supervivencia 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 suele producir destrucción ósea masiva que se manifiesta con lesiones osteolíticas, osteopenia e incluso fracturas patológicas. Clínicamente, suele presentarse con dolor óseo y lesiones líticas, proteínas séricas totales incrementadas, alguna proteína monoclonal incrementada en suero u orina, anemia de origen incierto, hipercalcemia e incluso insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico por amiloidosis primaria concurrente (2).

En el Perú, la epidemiología de esta enfermedad se conoce en forma limitada. Una serie de 556 casos de esta neoplasia fueron documentados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 1987-2009. De ellos, aproximadamente la mitad fueron mujeres (45%; 250/556) y la mayoría estuvo comprendido en el grupo etario 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 común encontrada fue la IgG de cadena pesada en 42% (235/556) de los casos, la concurrencia de plasmocitoma fue de apenas 6.7% (37/556) y las manifestaciones clínicas más comunes fueron el dolor óseo (23%; 126/556); anemia (18%; 100/556), así como lumbalgia y fracturas patológicas en similar proporción (11%; 61/556). (3)

El compromiso renal en mieloma, independientemente de la forma en que es definido, oscila entre 15% y 45% de los casos. Al momento del diagnóstico de mieloma múltiple, entre 30% y 40% de pacientes tiene los niveles de creatinina elevada por encima del límite superior normal. Hasta un 10% de los pacientes con mieloma se presentan con compromiso renal severo meritorio de requerir diálisis. Se estima que entre el 25% y 50% de los pacientes desarrollan algún grado de compromiso renal durante el curso de la enfermedad. (4) No existe literatura peruana documentada sobre la epidemiología del compromiso renal en mieloma múltiple; pero se presume que es al menos similar a lo reportado internacionalmente.

Idealmente, el tratamiento de mieloma múltiple involucra la previa determinación del nivel de riesgo mediante el sistema FISH (fluorescence in situ hybridization), su elegibilidad para el tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas y los recursos disponibles (2). Sin embargo, en EsSalud no se realiza la valoración FISH y la elección de cuales medicamentos considerar en el tratamiento de inducción y en el de post-



inducción están actualmente circunscritos a lo establecido en el petitorio farmacológico de EsSalud e incluyen citostáticos e inmunomoduladores. Uno de los medicamentos actualmente no considerados en dicha lista es el Bortezomib y que es motivo de esta revisión sistemática.

### 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. Actualmente, Bortezomib no es parte del petitorio farmacológico de EsSalud para el manejo de mieloma múltiple. (5)



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Ha sido registrado como el producto de una consultoría comisionada según consta en la Orden de Servicios y Términos de referencia correspondientes. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas:

-Medline/Pubmed

-Scopus

-Web of Science

-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

-The Program of Evidence-Based Care del Cancer Care Ontario Group (PEBC-CCO) de Canadá

#### B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed/Medline:

(("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (multiple myeloma) OR "multiple myeloma") AND ("Renal Insufficiency"[Mesh]) OR (renal failure) OR "renal failure" OR "kidney failure" OR (kidney failure) OR Kidney Diseases OR Kidney Failure OR Chronic kidney or chronic renal OR CKD OR CKF OR CRD OR CRF OR ESKD OR ESRD OR ESKF OR ESRF OR predialysis OR dialysis) AND ("bortezomib" [Supplementary Concept]) OR bortezom\*)

Que equivale a la siguiente "search query" en esa misma base de datos:

("Multiple Myeloma"[Mesh] OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) AND ("Renal Insufficiency"[Mesh] OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "renal failure"[All Fields]) OR "renal failure"[All Fields] OR "kidney failure"[All Fields] OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "kidney failure"[All Fields]) OR ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields]) OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "kidney failure"[All Fields]) OR (Chronic[All Fields] AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields])) OR (chronic[All Fields] AND renal[All Fields]) OR CKD[All Fields] OR CKF[All Fields] OR CRD[All Fields] OR CRF[All Fields] OR ESKD[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR "esrd"[All Fields]) OR ESKF[All Fields] OR ESRF[All Fields] OR predialysis[All Fields] OR ("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms])) AND ("bortezomib"[Supplementary Concept] OR (bortezomb[All Fields] OR bortezomi[All Fields] OR bortezomib[All Fields] OR bortezomib'[All Fields] OR bortezomib's[All Fields] OR bortezomibcontaining[All Fields] OR bortezomibe[All Fields] OR bortezomibem[All Fields] OR bortezomibinduced[All Fields] OR bortezomibor[All Fields] OR bortezomibu[All Fields] OR bortezomid[All Fields] OR bortezomide[All Fields])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND English[lang])



Esta fue la estrategia básica con la cual empezamos. Para las otras bases de datos (Scopus, Web of Science, Trip Database) 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, NCCN, y PEBVCCO) utilizamos estrategias de búsqueda más sensibles ("Bortezomib"). Para seleccionar por tipo de documento, en las bases diferentes a PubMed utilizamos el filtro "Review". En el caso de Trip Database los resultados son presentados por tipo de documento lo cual facilitó 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

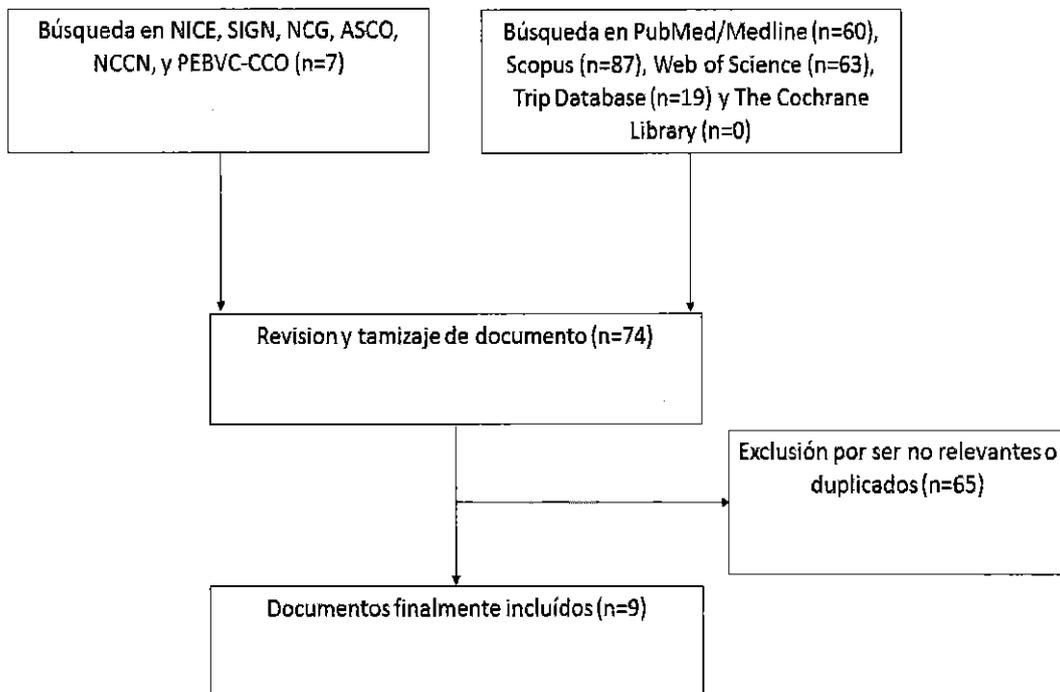
Para efectos de esta búsqueda se ha enfocado la atención en meta-análisis, revisiones sistemáticas, así como en guías de práctica clínica en idiomas español e inglés sin

restricción de tiempo. Los textos fueron revisados en forma completa para determinar su elegibilidad final.

#### D. EXTRACCION DE DATOS Y SINTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando este 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 ha realizado un meta-análisis u otra técnica estadística para la síntesis de evidencia pues esta ya provenía en la mayor parte de casos de síntesis previas.

#### Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada:



## IV. RESULTADOS

Se obtuvo originalmente 7 documentos a partir de las fuentes diferentes a bases de datos bibliográficas. En la siguiente tabla se presenta los resultados de la estrategia de búsqueda para el caso de las bases de datos bibliográficas.

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
PubMed	Guías, Guías de práctica clínica, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis	60	58	4	(Uno era una versión en artículo de una guía de la PEBC-CO)
Scopus	Revisiones	87	87	4	(Uno era una versión en artículo de una guía de la PEBC-CO)
WoS	Revisiones	63	63	4	(Uno era una versión en artículo de una guía de la PEBC-CO)
Trip Database	Revisiones sistemáticas	19	18	2	Ninguno
Cochrane Library	Revisiones	0	0	0	Ninguno



A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finalmente seleccionados

Documento identificado	Tipo de documento	Trata sobre pacientes recién diagnosticados	Trata sobre Bortezomib como terapia combinada	Trata sobre Bortezomib en compromiso renal en el momento de iniciar terapia	Trata sobre el uso de Bortezomib sub-cutáneo
<b>Guía de Práctica Clínica "Multiple Myeloma" (LYH-003) versión de Febrero del 2015 producida por el grupo Alberta Health Services de Canadá (6).</b>	Guía de Práctica clínica	Si	Si	No	Si (solo mencionado, sin evidencia)

Documento Identificado	Tipo de documento	Trata sobre pacientes recientemente diagnosticados	Trata sobre Bortezomib como terapia combinada	Trata sobre Bortezomib en compromiso renal en el momento de iniciar terapia	Trata sobre el uso de Bortezomib sub-cutáneo
<b><u>Guía de Práctica Clínica "Multiple Myeloma" (Versión 2.2016) del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos (7).</u></b>	Guía de Práctica clínica	Si	Si	Si (solo mencionada, no cita evidencia)	Si (pero evidencia de no inferioridad terapéutica es de tratamiento de recaídas o recidivas)
<b><u>Guía de Práctica clínica "Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma" (Version 2013) del Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum (8).</u></b>	Guía de Práctica clínica	Si	Si	Si (pero evidencia de eficacia en este escenario proviene de tratamiento de recaídas o recidivas)	No
<b><u>Guía de Práctica Clínica "Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma and the Role of High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Support" del PEBC-CCO de Canadá (9).</u></b>	Guía de Práctica clínica	Si (recopilando información de otras guías)	Si (recopilando información de otras guías)	No (aunque la información original de otras guías sí)	No (aunque la información original de otras guías sí)
<b><u>Guía de Práctica Clínica "Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma" del PEBC-CCO de Canadá (10).</u></b>	Guía de Práctica clínica	Si	Si	Si (pero evidencia de eficacia en este escenario proviene de tratamiento de recaídas o recidivas)	Si (pero evidencia de no inferioridad terapéutica es de tratamiento de recaídas o recidivas)
<b><u>Guía publicada en formato de Artículo "European Myeloma Network recommendations on the evaluation</u></b>	Guía	Si	Si	Si (Indica que insuficiencia renal es factor pronóstico de alto riesgo. Además	Si (pero evidencia de no inferioridad terapéutica es de



Documento identificado	Tipo de documento	Trata sobre pacientes recientemente diagnosticados	Trata sobre Bortezomib como terapia combinada*	Trata sobre Bortezomib en compromiso renal en el momento de iniciar terapia	Trata sobre el uso de Bortezomib sub-cutáneo
<b>and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma” de la European Myeloma Network (11).</b>				recomienda que en insuficiencia renal se inicie inducción con regímenes basados en Dexametasona y Bortezomib)	tratamiento de recaídas o recidivas: Menor neuropatía periférica con respecto a ruta intravenosa)
<b>Evaluación de tecnología “Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation” (Publicado en Abril del 2014) de la NICE del Reino Unido (12).</b>	Evaluación de tecnología	Si	Si	Si (solo como reconocimiento que estos pacientes mejorarían con Bortezomib)	Si
<b>Revisión sistemática de Piro y colaboradores (13).</b>	Revisión sistemática	Si (la literatura incluida también trata sobre recaídas o recidivas)	Si (la literatura incluida también trata sobre otros regímenes con Bortezomib)	Si (Cita y resumen estudios sobre efecto en reversión de insuficiencia renal que oscila entre 16% y 85% de los casos bajo diversas definiciones de reversión)	No (Tampoco específica si intravenoso)
<b>Meta-análisis de Bringham y colaboradores (14)</b>	Meta-análisis	Si (Además no elegibles para trasplante autólogo por edad mayor a 65 o comorbilidades)	Si	Si (Insuficiencia renal duplica el riesgo de muerte. Bortezomib podría superar los impactos negativos de la insuficiencia renal)	No (Tampoco específica si intravenoso)

\*Es decir, que reciben Bortezomib como parte del tratamiento de primera línea. No para recidivas o recaídas.

\*\*Es decir, que reciben Bortezomib como parte de un esquema combinado similar a alguno de los referidos en la pregunta PICO



A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

## A. GUIAS CLINICAS

Luego de la búsqueda y exclusión, hemos incluido 5 guías de práctica clínica profesionales y 1 guía en formato de artículo, las cuales detallamos y resumimos a continuación:

**Guía de Práctica Clínica “Multiple Myeloma” (LYH-003) versión de Febrero del 2015 producida por el grupo Alberta Health Services de Canadá (6).** Esta guía desarrollada por el Equipo de Tumores Hematológicos de la Provincia de Alberta en Canadá establece el uso de Bortezomib como tratamiento de primera línea (inducción) en pacientes mayores o menores de 65 años, independientemente de su elegibilidad para cirugía de trasplante. Aunque específicamente no se discute el uso diferenciado en sujetos con compromiso renal, se menciona que no es necesario hacer ajustes de dosis de este medicamento en casos de alteración de la función renal o incluso si el paciente estuviese en diálisis. La única consideración es administrar la dosis una hora antes de la hemodiálisis. Respecto al uso de Bortezomib, la recomendación general es usar en la inducción terapia triple que incluya un agente novel (entre ellos Bortezomib, Lenalidomida o Talidomida). En forma específica se citan los estudios PETHEMA/GEM, HOVON-65/ GMMG-HD4 y el IFM 2005-01 en donde se ha sugerido que quienes reciben regímenes basados en Bortezomib tienen mejores respuestas alcanzado mayores remisiones completas post trasplante e incluso una mayor sobrevida libre de progresión de enfermedad. Los esquemas recomendados en esta guía son Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona para pacientes elegibles de cirugía con enfermedad de riesgo estándar; Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona o Lenalidomida/Bortezomib/Dexametasona para pacientes elegibles de cirugía con enfermedad de riesgo alto y Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona para pacientes no elegibles para cirugía. Las guías contemplan el uso de Bortezomib subcutáneo como vía alternativa a la intravenosa. Esta guía no aborda o trata los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: Reversión o progresión del compromiso renal, tasa de respuesta global, calidad de vida o eventos adversos. Esta guía aborda los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: Respuesta al tratamiento (Remisión completa, Remisión casi completa, respuesta parcial muy buena) y sobrevida tanto general como libre de progresión de enfermedad, aunque esta última para el escenario de recibir trasplante. Esta guía recomienda el uso de terapia combinada triple con regímenes que contienen Bortezomib en el tratamiento de primera línea de mieloma múltiple.

**Guía de Práctica Clínica “Multiple Myeloma” (Version 2.2016) del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos (7).** En esta guía las recomendaciones de tratamiento de primera línea para pacientes elegibles o inelegibles de cirugía también comprenden el uso de terapia triple que contenga Bortezomib. Los esquemas referidos son los siguientes, con sus respectivos niveles de



evidencia si es que fue indicada en la guía: Bortezomib/Doxorubicina/Dexametasona (Nivel de evidencia 1), Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (Nivel de evidencia 1), Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona, y Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona recomendados todos para pacientes elegibles de cirugía de trasplante. Para los pacientes no elegibles para cirugía de trasplante, se recomienda solo los dos últimos esquemas de Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona, y Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona, tampoco sin proporcionar nivel de evidencia. Para el esquema Bortezomib/Doxorubicina/Dexametasona (Nivel de evidencia 1) en pacientes elegibles se cita el estudio HOVON-65/ GMMG-HD4 donde éste alcanzó mayor remisión completa que el comparador (31% versus 15%) después del trasplante y con mayor tasa de respuesta general. Para el esquema Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (Nivel de evidencia 1) se evoca al estudio GIMEMA en donde se favorece claramente al grupo que recibió terapia triple con mayor respuesta completa y tasa de respuesta global (Respuesta parcial y superiores). Respecto al uso en pacientes con compromiso renal, la guía establece que Bortezomib puede ser de valor en estos pacientes. También la guía destaca la infección por Herpes Zoster como complicación del uso de Bortezomib la cual puede ser manejada con profilaxis (Aciclovir). También se destacan otros eventos adversos como la neuropatía y alteraciones gastrointestinales. El uso subcutáneo de este medicamento también es contemplado y recomendado en caso de alto riesgo de desarrollar neuropatía o preexistente; pero proviene de evidencia en tratamiento para casos de recaída o recidiva de enfermedad, no en tratamiento de primera línea. La guía no aborda o trata los siguientes desenlaces de la pregunta PICO: Reversión o progresión del compromiso renal, sobrevida ni calidad de vida. Esta guía aborda los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: Respuesta al tratamiento (Remisión completa, Remisión casi completa, respuesta parcial muy buena, tasa de respuesta global) y eventos adversos.



**Guía de Práctica clínica “Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma” (Version 2013) del Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum (8).** Esta guía recomienda el uso de Bortezomib como parte del tratamiento de inducción combinado de primera línea en base a los estudios HOVON-65/ GMMG-HD4 y el IFM 2005-01. En ambos casos la respuesta de remisión completa (o casi completa) fue superior en el régimen con Bortezomib. En el caso del estudio IFM se incrementó la sobrevida libre de progresión de enfermedad; pero no la sobrevida global. No se discute o comenta la indicación en pacientes que debutan con compromiso renal o el uso del medicamento por vía subcutánea. La guía no aborda o trata los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: Reversión o no progresión del daño renal, calidad de vida, tasa de respuesta global. La guía aborda los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: sobrevida (tanto general como libre de progresión de enfermedad) y respuesta al tratamiento (Remisión completa, Remisión casi completa, y respuesta parcial muy buena) así como eventos adversos.



**Guía de Práctica Clínica “Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma and the Role of High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Support” del PEBC-CCO de Canadá, versión de Enero del 2012 (9).** Esta es básicamente una recopilación de recomendaciones de otras Fuentes. Citan las recomendaciones de la guía del NCCN además de otras fuentes menos actualizadas. No presenta menciones adicionales sobre debut con compromiso renal o uso de la vía subcutánea.

**Guía de Práctica Clínica “Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma” del PEBC-CCO de Canadá, versión de Marzo del 2013 (10).** A la fecha, esta guía está “en revisión”, es decir que el documento aún puede ser público y accesible mientras se ejecuta la revisión de nueva literatura para determinar los siguientes pasos. Esta guía recomienda, en general, el uso de terapia combinada con Bortezomib sobre las terapias que no la incluyen. Las mejoras referidas, a partir de los estudios de Cavo et al (2012) y Harousseau et al (2010) indican una mayor remisión completa y mejor sobrevida libre de progresión de enfermedad en los pacientes que reciben estos esquemas como tratamientos de inducción de primera línea. Respecto al uso de Bortezomib subcutáneo y a su uso en pacientes con compromiso renal por Mieloma, las recomendaciones en esta guía sobre su uso son favorables y se basan en los mismos estudios referenciados por otras guías en donde la evidencia proviene de sub-análisis de ensayos clínicos (para el compromiso renal) y de un ensayo de no-inferioridad (para la ruta subcutánea); pero ambos realizados en escenarios de pacientes con recaída o recidiva de enfermedad, no como primera línea de tratamiento. Esta guía no trata o aborda los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: Reversión o remisión del compromiso renal y calidad de vida. Esta guía aborda los siguientes desenlaces: respuesta: Respuesta completa y sobrevida libre de progresión; y eventos adversos.



**Guía publicada en formato de Artículo “European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma” de la European Myeloma Network del año (11).** Esta guía aborda el manejo de pacientes recientemente diagnosticados con Bortezomib e indica que la insuficiencia renal es un factor pronóstico de alto riesgo; pero no establece un nivel mínimo de compromiso renal mínimo o máximo para el inicio del tratamiento con Bortezomib. Además, recomienda que en insuficiencia renal se inicie inducción con regímenes basados en dexametasona y Bortezomib. La guía emite las siguientes recomendaciones con sus respectivos niveles: Terapia de inducción debe incluir tratamiento triple con Bortezomib + (Adriamicina o Talidomida) + Dexametasona (Nivel 1A) o bien con Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona (Nivel 2B). Esta guía también contempla el uso subcutáneo de Bortezomib y cita un ensayo clínico en el cual se ha comparado su eficacia similar (no inferioridad) con la ruta intravenosa y con menos eventos adversos (neuropatía principalmente). Esta guía indica que ciertas características de mal pronóstico, como el compromiso renal y ciertas mutaciones, pueden ser superadas con el uso de Bortezomib en general. Esta guía no aborda o trata sobre los siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: calidad de vida, tasa de respuesta global, reversión o remisión de compromiso renal. Esta guía aborda los



siguientes desenlaces de nuestra pregunta PICO: sobrevida global, libre de progresión de enfermedad y respuesta al tratamiento de inducción (remisión completa, parcial) y eventos adversos.

## B. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA

Hemos encontrado una evaluación de tecnología que fue elaborada por la NICE del Reino Unido.

**Evaluación de tecnología “Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation” (Publicado en Abril del 2014) de la NICE del Reino Unido (12).** Esta evaluación concluye que Bortezomib en combinación con dexametasona y talidomida es recomendada para su uso como tratamiento de inducción de primera línea en sujetos que sean elegibles para trasplante. Los beneficios de este régimen son notables en la tasa de respuesta global (post inducción y post trasplante) así como en la sobrevida libre de progresión de enfermedad. La evaluación además concluye que los eventos adversos asociados al uso de Bortezomib existen, destacándose la neuropatía periférica; pero al mismo tiempo reconocen la práctica usual de la ruta subcutánea que está asociada a menor desarrollo de esta complicación (Moreau et al, 2011). Otras complicaciones o eventos adversos, de acuerdo a esta evaluación del NICE, pueden ser manejados con medidas preventivas o terapéuticas ya establecidas. Esta evaluación de tecnología contempla los siguientes desenlaces respecto a nuestra pregunta PICO: respuesta al tratamiento (tasa de respuesta global, respuesta completa, casi completa, muy buena respuesta parcial) y sobrevida (global y libre de progresión de enfermedad), y eventos adversos.



## C. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANALISIS

**Revisión sistemática de Piro y colaboradores del año 2011 (13).** Esta revisión sistemática resume estudios sobre el efecto en la reversión de la insuficiencia renal luego del tratamiento (primera línea) con Bortezomib en pacientes con mieloma múltiple. Solo incluyó series de casos y estudios de tipo caso-control. La proporción de sujetos que hace reversión del daño renal oscila entre 16% y 85% de los casos dependiendo de la definición específica de recuperación de función renal utilizada. Las definiciones de compromiso renal mínimo al inicio del tratamiento fueron variadas en los estudios (Creatinina  $\geq 2.0$  mg/dl, Clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/min). Bortezomib fue bien tolerado entre pacientes con compromiso renal. No es necesario ajustar dosis salvo en diálisis. La reversión reportada del compromiso renal ocurrió entre 16% y 85% de los casos según la definición usada. No contempla el uso de la ruta subcutánea. Esta revisión sistemática se enfoca principalmente en el desenlace “función renal” de nuestra pregunta PICO.

**Meta-análisis de Bringhen y colaboradores del año 2014 (14).** Este es un Meta-análisis de 4 ensayos clínicos de fase III y aborda pacientes con diagnóstico nuevo (no tratados previamente). Además contempla a sujetos no elegibles para trasplante autólogo por edad mayor a 65 o comorbilidades. Concluye que un nivel de Creatinina  $\geq 2.0$  mg/dl está claramente asociado con incremento de mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, el grupo de sujetos con esta condición (compromiso renal) era pequeño e involucraba a todos los tratamientos incluyendo con o sin Bortezomib por lo que es discutible la extrapolación exclusiva a sujetos tratados con esquemas con Bortezomib que es el interés de la presente evaluación de tecnología. No obstante, este meta-análisis por Bringhen y colaboradores establece evidencia que señala que el compromiso renal es una característica clínica que coloca a los pacientes con mieloma múltiple en riesgo de menor sobrevida respecto a aquellos que no presentan este compromiso renal.



## V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la existencia de literatura que aborda el uso de Bortezomib como terapia combinada de primera línea para inducción en sujetos con diagnóstico de mieloma múltiple (con o sin compromiso renal, e independientemente del grado de compromiso renal o de la elegibilidad para tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas). Este efecto positivo a favor de las terapias combinadas que incluyen Bortezomib fue notorio en la sobrevida, sobrevida libre de progresión de enfermedad y en la tasa de respuesta global de acuerdo a la literatura revisada. La literatura sobre efectos en la calidad de vida es escasa, mientras que la referida a eventos adversos proviene del escenario del manejo de recidiva o recaída de enfermedad.

Las guías de práctica clínica revisadas del Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos han incluido la recomendación para el uso de Bortezomib basado, en casi todos los casos, en los mismos estudios clínicos originales y que hemos sintetizado en nuestra tabla de evidencia (PETHEMA/GEM, HOVON-65/ GMMG-HD4 y el IFM 2005-01). En todos los casos las guías presentan, para el caso de tratamiento de primera línea, diferenciación por elegibilidad para el trasplante. Aunque los esquemas son diferentes según la elegibilidad (determinada principalmente por la edad), los esquemas contemplados abordan el uso de esquemas combinados con Bortezomib, similares a los esquemas propuestos en nuestra pregunta PICO que guía la presente evaluación de tecnología y con buen nivel de evidencia y recomendación (1A y 2A).

Es importante destacar que en nuestra revisión no hemos encontrado algún ensayo clínico de algún esquema que contenga Bortezomib evaluado exclusiva o primariamente en pacientes con mieloma múltiple donde toda la población de estudio tenga la condición de compromiso renal como se indica en nuestra pregunta PICO. Lo que existen son sub-análisis de ensayos clínicos y al menos una revisión sistemática de estudios observacionales (series de casos y caso-control) en donde se concluye que en estos subgrupos el beneficio es positivo en términos de recuperación de función renal. Las guías y recomendaciones vigentes, articulan estos hallazgos con el perfil farmacocinético de Bortezomib (que no tienen eliminación o metabolismo renal y solo tiene requerimiento mínimo o nulo de ajuste de sus dosis en casos de hemodiálisis) para concluir que existe un beneficio en estos pacientes. Se espera que en el futuro, nuevos estudios puedan corroborar esta conclusión y recomendación.

Respecto al uso de Bortezomib por ruta subcutánea, se demostró en un estudio clínico de no inferioridad tener similar eficacia que el Bortezomib intravenosos (Cavo et al, 2011). Sin embargo, es de notar que este estudio no fue como tratamiento de primera línea sino en sujetos con recaída de mieloma múltiple. Con esta ruta subcutánea, los eventos adversos, sobre todo de tipo neuropatía, fueron mucho menores. Entre otros eventos adversos que han sido descritos en la literatura esta la infección por Herpes Zoster; pero esta puede ser prevenida con profilaxis en guías ya establecidas.



Nuestras conclusiones y recomendaciones discrepan con las vertidas en un informe emitido por MINSA-DIGEMID respecto a la eficacia y seguridad de Bortezomib para no una, sino tres indicaciones médicas: Tratamiento de primera línea y recaída en mieloma múltiple, tratamiento de primera línea en sujetos con mieloma múltiple con compromiso renal y en recaída de linfoma de células del manto. El informe de DIGEMID presenta una buena revisión, descripción y resumen de casi los mismos estudios primarios que hemos revisado para este dictamen de IETSI. Sin embargo el informe de DIGEMID no ha incorporado o citado ninguna guía, consenso, informe de evaluación de tecnologías o cualquier otro documento de síntesis de evidencia como revisiones sistemáticas de estudios o algún meta-análisis. Esto explica que el mencionado documento no cite niveles de evidencia o grado de recomendación que respalden sus respectivas conclusiones. Además, a pesar de todo el resumen de los estudios, la breve conclusión de dicho informe no está respaldada (con citas bibliográficas específicas que podrían provenir de la misma revisión realizada) en lo revisado. Más aun, la breve conclusión se extiende a todas las indicaciones clínicas sin diferenciar algún desenlace de interés en particular a diferencia de lo que exhibimos en este dictamen de IETSI tanto en nuestra pregunta PICO, como en el resumen de las fuentes consultadas y en las conclusiones.



Esta revisión sistemática tuvo algunas limitaciones. Esta revisión sistemática se enfocó principalmente en identificar guías de práctica clínica con valoración de evidencia, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Es probable que los actuales estudios que aún están en fase de ejecución permitan modificar las conclusiones aquí expresadas por lo que se recomienda que este informe sea actualizado con cierta periodicidad. Sin embargo, esto no disminuye el valor actual de lo resumido y aportado. Algunas fuentes de datos como EMBASE no fueron posibles de ser revisadas por limitaciones institucionales de acceso. Los idiomas de la búsqueda fueron limitados a español e inglés solamente. Un revisor independiente ejecutó la búsqueda y selección de artículos así como la extracción de datos clave, con el apoyo de los demás miembros del equipo redactor respecto a la valoración crítica de los datos e interpretación de los resultados en cada fase de la elaboración de la presente evaluación de tecnología. No obstante estas limitaciones, la consistente recomendación en las guías revisadas, sus conclusiones con niveles de evidencia y nivel (fuerza) de recomendación así como la continua coordinación y revisión de progresivos avances de este informe entre el equipo IETSI y los representantes del Servicio de Hematología del HNERM nos permiten establecer que el rigor del proceso y la calidad de su resultado tienen un alto nivel, y con ello la solidez de la recomendación de uso de bortezomib en las circunstancias establecidas en la pregunta PICO.



Un aspecto que es importante de mencionar es que en nuestra revisión sistemática de la literatura no hemos encontrado valoraciones para todos los desenlaces (outcomes) específicos propuestos inicialmente en la pregunta PICO, especialmente las valoraciones sobre calidad de vida y eventos adversos para el escenario de tratamiento de primera línea son muy limitadas. Del mismo modo, la población específica a la que originalmente se dirigía nuestra pregunta PICO (sujetos con mieloma múltiple con

compromiso renal) ha sido estudiada en forma limitada mediante estudios observacionales y sub-análisis post-hoc. Sin embargo, la evidencia es clara que esquemas que contienen bortezomib es de beneficio para pacientes con mieloma múltiple, independientemente de la presencia de compromiso renal. Esto se condice con la farmacocinética del bortezomib, siendo que este medicamento no se depura a través de la vía renal.

En resumen, se ha encontrado evidencia consistente que Bortezomib es de beneficio para el manejo de mieloma múltiple de primera línea como esquema combinado. Puede ser usado en pacientes con compromiso renal bajo el argumento que este medicamento no requiere algún ajuste de su dosis por carecer de metabolismo renal. En cualquier caso, los ajustes a la dosis estarían condicionados a los otros medicamentos que acompañen en el esquema combinado de ser requeridos. Su uso en el tratamiento de primera línea está respaldado por estudios primarios y por su inclusión en otras guías revisadas con buen nivel evidencia y nivel de recomendación. Puede ser usado en forma subcutánea la cual ha demostrado tener similar eficacia que la vía intravenosa y con la ventaja de menores eventos adversos, principalmente la neuropatía periférica.



## VI. CONCLUSIONES

- Las recomendaciones vigentes sobre el uso de Bortezomib, como terapia combinada triple, están previamente incluidas en guías clínicas contemporáneas y en evaluaciones independientes provenientes del Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos. Además están debidamente respaldadas por estudios que respaldan su buen nivel de evidencia y grado de recomendación.
- El beneficio de la terapia combinada triple con Bortezomib como tratamiento de primera línea está plenamente establecido y recomendado en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple, es decir que no han recibido tratamiento previo. Esto es, independientemente de su debut con compromiso renal (bajo una amplia gama de definiciones que han sido usadas en la literatura) y de la elegibilidad para el tratamiento posterior con trasplante (determinado principalmente por la edad).
- Los beneficios terapéuticos son principalmente en el incremento de los casos con respuesta completa o casi completa post inducción, post trasplante, además de un incremento en la sobrevida global, sobrevida libre de progresión de enfermedad y tasa de respuesta global. La literatura sobre beneficios en la calidad de vida es escasa para este escenario.
- Los eventos adversos principales que se han reportados pueden ser manejados con medidas preventivas o bien mediante tratamiento sintomático. Merecen especial atención la neuropatía periférica y la infección por Herpes Zoster.
- El grado de compromiso renal no es contraindicación para el uso de Bortezomib dado que no tiene metabolismo por esta vía y por lo tanto no requiere ajustes en su dosis. El compromiso renal severo es un factor de mal pronóstico y este compromiso puede revertir con el tratamiento con Bortezomib. El beneficio en estos casos proviene de sub-análisis y estudios observacionales. En el caso de terapias combinadas, no se debe considerar a la lenalidomida en caso de compromiso renal.
- La ruta subcutánea está asociada a menores eventos adversos sistémicos, especialmente con menor neuropatía periférica aunque su uso está avalado por un único ensayo de no inferioridad en el manejo de enfermedad refractaria.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba de bortezomib subcutáneo en pacientes adultos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que debutan clínicamente con daño renal, que no han tenido tratamiento sistémico previo y que se encuentren en cualquier nivel de riesgo o estadio de la enfermedad según lo establecido en el Anexo N° 1.



- Dado que la evidencia que respalda este uso de bortezomib subcutáneo es aún limitada respecto a un potencial mejor perfil de efectos adversos, se establece que el efecto de bortezomib subcutáneo se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces incluyendo los intermedios como los clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego de uso del medicamento, se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD

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

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



## VIII. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE DOCUMENTO:

**IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

**FISH:** Fluorescence in situ hybridization

**ISS:** International Staging System

**NICE:** The National Institute for Health and Care Excellence

**SIGN:** The Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**NCG:** The National Guideline Clearinghouse

**ASCO:** The American Society of Clinical Oncology

**NCCN:** The National Comprehensive Cancer Network

**PEBC-CCO:** The Program of Evidence-Based Care-Cancer Care Ontario Group

**BCSH:** British Committee for Standards in Haematology



## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. ESSALUD. Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015
2. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Acceso realizado del 1 al 4 de Noviembre del 2015
3. Manuel del Carpio. Presentación en power point "Experiencia en Mieloma Multiple en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud 1987-2009"
4. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4976-84.
5. 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.
6. Alberta Health Services. Multiple Myeloma. Clinical Practice Guideline LYHE-003. Febrero, 2015. Alberta, Canada.
2. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Version 2.2016. Estados Unidos.
3. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2013. Reino Unido.
4. Members of the Hematology Cancer Disease Site Group. Optimal therapy for patients diagnosed with multiple myeloma and the role of high-dose chemotherapy and stem cell support. Kouroukis T, Rumble B, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Jan 10 [Endorsed 2011 May 24]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-6 Version 2.
5. Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, et al. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 6-18.
6. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and



treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):232-42.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. NICE Technology Appraisal Guidelines. Abril, 2014. Reino Unido.
8. Piro E, Molica S. A systematic review on the use of bortezomib in multiple myeloma patients with renal impairment: what is the published evidence? *Acta Haematol*. 2011;126(3):163-8.
9. Brinchen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):980-7.
10. MINSA-DIGEMID. Informe de 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.



## X. ANEXOS

### ANEXO N° 1

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</b>	Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado y sin tratamientos previos. Con o sin compromiso renal de cualquier grado.
<b>Grupo etario</b>	18 años o mayor
<b>Condición clínica del paciente</b>	Sin alteraciones significativas en otros órganos y sistemas diferentes a los afectados por la enfermedad de fondo (Mieloma múltiple).  Adicionalmente el Comité Farmacoterapéutico puede solicitar exámenes adicionales según la condición de cada paciente evaluado.
<b>Valoración basal de la enfermedad para comparación posterior</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 inmunoproteicos 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 inmunoglobulinas, y/o</li> <li>- Dosaje de cadenas ligeras libres</li> </ul> </li> <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</li> </ol>



**Indicadores a ser reportados luego de usado el medicamento según lo estipulado en Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015 (debe indicarse valoración basal y valoraciones subsiguientes)**

1. Evolución del compromiso renal mediante dosaje de Creatinina y determinación de Clearance de creatinina
2. Grado de respuesta alcanzado (además de las valoraciones con inmunofijación en suero y orina, y otros exámenes como proteinograma electroforético y dosaje de inmunoglobulinas)
3. Sobrevida total desde el inicio del tratamiento.
4. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento
5. Evolución de la calidad de vida y del estado general
6. Desarrollo de eventos adversos



# XI. TABLA DE EVIDENCIA

Estado	Objetivo, diseño y fase	Poblaciones e intervenciones	Tipo de análisis	Resultados primarios y secundarios	Comentarios
a	<p>Superioridad. Ensayo clínico aleatorizado Fase III. Sujetos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple no tratados.</p>	<p>Grupo 1 (n=130): Bortezomib + Talidomida + Dexametasona Grupo 2 (n=127): Talidomida + Dexametasona Grupo 3 (n=129): Otros tratamientos</p>	Intención de tratamiento	<p>Respuesta completa post inducción y post trasplante. Grupo 1 versus Grupo 2 (35% vs 14%, P = 0.001). Otros resultados: Sobrevida libre de progresión mediana (56.2 vs 28.2 meses, P = 0.01), respectivamente</p>	Pacientes con alteraciones citogenéticas específicas detectadas tuvieron menor sobrevida global y libre de progresión de enfermedad en todos los grupos
b	<p>Superioridad. Ensayo clínico aleatorizado Fase III. Sujetos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple no tratados.</p>	<p>Grupo 1 (n=414): Vincristina + Doxorubicina + Dexametasona Grupo 2 (n=413): Bortezomib + Doxorubicina + Dexametasona</p>	Intención de tratamiento	<p>Sobrevida libre de progresión de enfermedad. Grupo 1 versus grupo 2 (Mediana de 28 meses versus 35 meses; HR: 0.75; 95%CI: 0.62-0.90; p = 0.002). Resultado se mantuvo en análisis ajustado multivariado. Sub-análisis post-hoc en pacientes con creatinina &gt; 2.0mg/dl incremento significativamente sobrevida global y libre de progresión</p>	Resultados medidos luego que ambos grupos recibieron trasplante además de inducción con otras drogas. El beneficio en pacientes con compromiso renal fue evidenciado en sub-análisis.
c	<p>Superioridad. Ensayo clínico aleatorizado Fase III. Sujetos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple no tratados.</p>	<p>Grupo 1 (n=121): VAD Vincristina + Doxorubicina + Dexametasona, sin consolidación Grupo 2 (n=121): Vincristina + Doxorubicina + Dexametasona, con consolidación Grupo 3 (n=121): Bortezomib + Dexa sin consolidación Grupo 4 (n=119): Bortezomib + Dexa con consolidación</p>	Intención de tratamiento	<p>Remisión completa o casi completa post inducción, Al menos muy buena respuesta parcial y tasa de respuesta global*. Los grupos que recibieron Bortezomib fueron superiores a los otros en respuesta completa (14.8% versus 6.4%), al menos muy buena respuesta parcial (37.7% versus 15.1%), y tasa de respuesta global (78.5% versus 62.8%) siendo significativo en todos los casos (p&lt;0.05) incluso luego de estratificar por estadio inicial.</p>	Desenlaces (respuestas) medidos post inducción y post trasplante.

a. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96

b. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Janari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.

c. Harousseau JL, Attal M, Avez-Loiseau H, Marit G, Callot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4621-9. (Nota: Tasa de respuesta global incluye Respuesta parcial y superiores.

