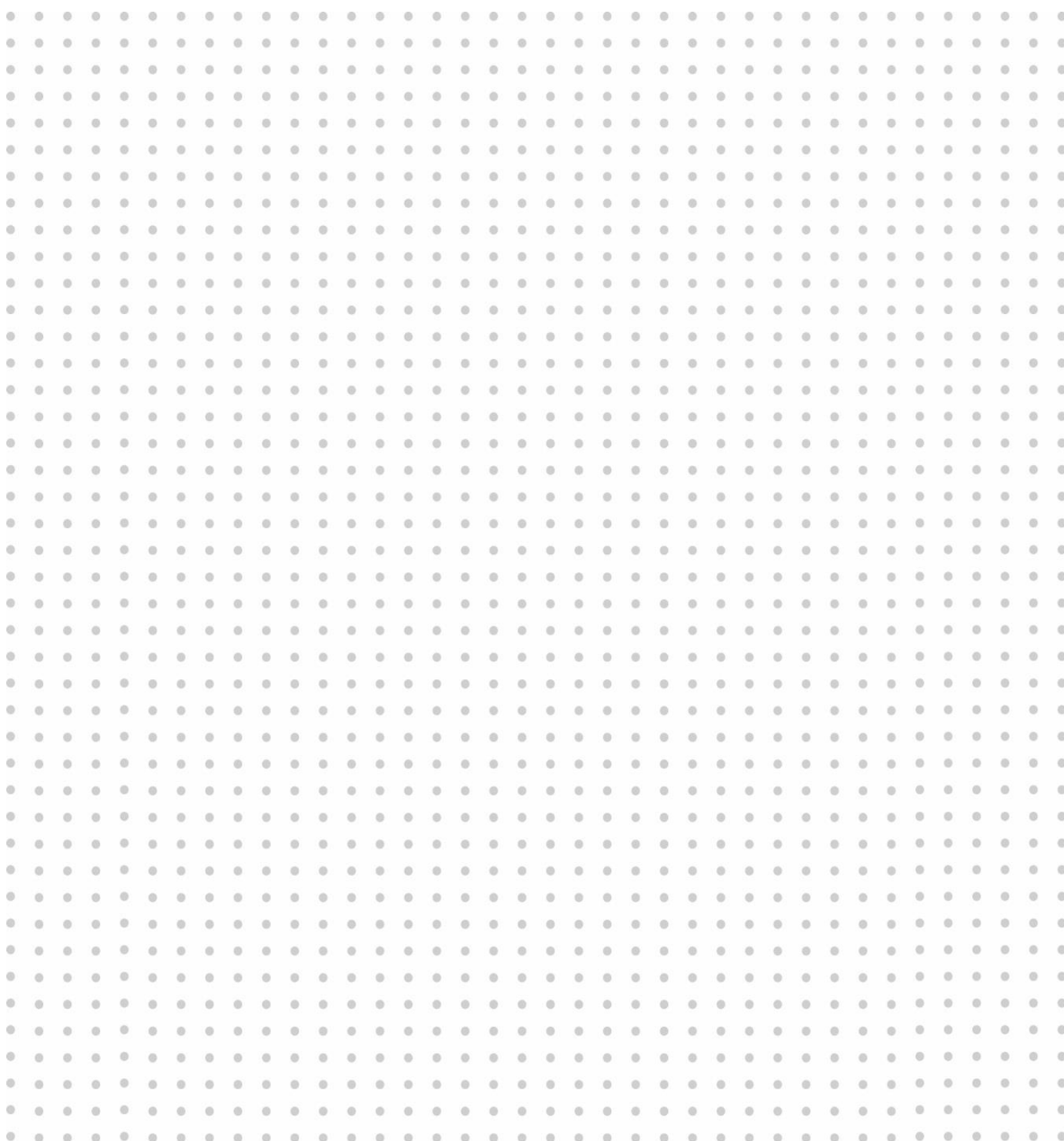




INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Mieloma Múltiple

Tecnología Sanitaria Evaluada: Bortezomib/ Plerixafor/
Lenalidomida/ Bendamustina

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Mieloma Múltiple. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 1ª Edición: 2018

ÍNDICE



MIELOMA MÚLTIPLE	5
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	6
3. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA.....	6
4. TECNOLOGÍAS ANALIZADAS.....	6
5. RESUMEN EJECUTIVO	7
Eficacia de los tratamientos	7
Análisis Económico	8
Implementación y efectos en las redes asistenciales	8
Tabla resumen de los tratamientos solicitados.....	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos.....	9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	13
Trasplante de células hematopoyéticas.....	13
Tratamiento farmacológico.....	13
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	14
Bortezomib	14
Plerixafor	17
Lenalidomida	18
Bendamustina.....	20
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	22
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	23
10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS.....	23
Resultados de la búsqueda de evidencia.....	23
Resumen de resultados	29
Consideraciones adicionales	37
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	40
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	52
Resultados y descripción de evidencia encontrada.....	52
Recomendaciones de otras agencias	58
Acuerdos de Riesgo Compartido	59
Precio Máximo Industrial	60
Costo por paciente	61
Impacto Presupuestario	61

12.	IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	64
13.	REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	72
14.	17. ANEXO 1	84



MIELOMA MÚLTIPLE

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

- Bortezomib / Plerixafor / Lenalidomida / Bendamustina para Mieloma múltiple

3. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA

- Mieloma múltiple

4. TECNOLOGÍAS ANALIZADAS

- Bortezomib: Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Como inducción en pacientes que vayan a recibir un trasplante.
- Plerixafor: Tratamiento para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad.
- Lenalidomida: Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Bendamustina: Pacientes mayores de 65 años que no son elegibles para trasplante y no pueden ser tratados con talidomida o bortezomib.

5. RESUMEN EJECUTIVO

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, estas células plasmáticas proliferan en la médula ósea y frecuentemente, dan como resultado una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y / o fracturas patológicas.

La sospecha diagnóstica se inicia, generalmente debido a la presencia de dolor óseo con lesiones líticas, aumento de la concentración sérica total de proteínas o presencia de una proteína monoclonal en orina o suero, signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad como anemia inexplicada, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda con un urinálisis suave o raramente el síndrome nefrótico debido a la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina concurrente, pudiendo presentarse de forma copulativa. Es importante distinguir MM tanto de otras causas de las presentaciones clínicas anteriores, como de otras discrasias de células plasmáticas, para fines de pronóstico y tratamiento.

Eficacia de los tratamientos

Bortezomib

Encontramos 23 revisiones sistemáticas que incluyen 6 estudios primarios todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados. Solo 2 de estos estudios consideraron el uso de bortezomib post trasplante autólogo de células madre y 4 de estos estudios consideraron el uso de bortezomib como terapia de inducción pre trasplante autólogo de células madre. Se puede concluir que la adición de bortezomib al tratamiento del mieloma múltiple disminuiría la mortalidad, pero la certeza en la evidencia es baja.

Plerixafor

Encontramos 2 revisiones sistemáticas, las cuales incluyen 3 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados. En estos ensayos, el Plerixafor podría tener poco o nulo efecto sobre la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja y aumenta la proporción de pacientes que alcanzan más de 6×10^6 células CD34+/Kg con alta certeza de la evidencia.

Lenalidomida

En primera línea encontramos 20 revisiones sistemáticas, que incluyen 8 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta. De estos ensayos, 3 estudios contemplan el uso de lenalidomida en primera línea y 2 estudios contemplan el uso de lenalidomida en segunda línea. En primera línea, de estos estudios se puede concluir que la adición de lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad. En segunda línea, se puede concluir que la adición de lenalidomida probablemente disminuye la mortalidad.

Bendamustina

No se encontró evidencia sobre la eficacia de la adición de bendamustina al tratamiento del mieloma múltiple. En cuanto a los efectos adversos, tampoco se encontraron estudios que evaluaran la seguridad de la adición de bendamustina.

Análisis Económico

En general, Bortezomib es recomendado por las agencias internacionales para el tratamiento de mieloma múltiple luego de rechazo o falla de tratamiento, así como en la terapia de inducción. Lenalidomida es recomendado para primera línea de tratamiento, así como también en aquellos pacientes que han fallado previamente a otras terapias. En el caso de prelixafor existen opiniones opuestas entre las recomendaciones de las agencias.

El estudio de costo-efectividad realizado en Chile Para lenalidomida en combinación con dexametasona comparado con bortezomib en combinación con dexametasona, muestra una relación de 14.271.896 pesos chilenos por QALY.

Impacto presupuestario

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Plerixafor	\$ 2.803	\$ 2.917	\$ 3.036	\$ 3.160	\$ 3.288
Bortezomib	\$ 1.312	\$ 1.366	\$ 1.422	\$ 1.479	\$ 1.539
Lenalidomida	\$ 2.890	\$ 2.921	\$ 2.951	\$ 2.982	\$ 3.012

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Recomendación media. Actualmente se cuenta con una Red Potencial de atención, dada la vía de administración del medicamento no presenta dificultad para su implementación, sin embargo, debe considerarse la brecha de especialistas y de imagenología compleja pudiendo afectar el proceso clínico de atención.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Mieloma múltiple	Bortezomib en Inducción	No Favorable	Implementación	
	Bortezomib en recaída	No Favorable	Implementación	
	Plerixafor	Favorable	No se excluye	
	Lenalidomida en primera línea	No Favorable	Eficacia	La adición de lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad
	Lenalidomida en segunda línea	Favorable	No se excluye	
	Bendamustina	No Favorable	Eficacia	No hay evidencia que permita evaluarla

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, estas células plasmáticas proliferan en la médula ósea y frecuentemente dan como resultado una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y / o fracturas patológicas. La sospecha diagnóstica se inicia, generalmente debido a la presencia de dolor óseo con lesiones líticas, aumento de la concentración sérica total de proteínas o presencia de una proteína monoclonal en orina o suero, signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad como anemia inexplicada, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda con un urinálisis suave o raramente el síndrome nefrótico debido a la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina concurrente, pudiendo presentarse de forma copulativa. Es importante distinguir MM tanto de otras causas de las presentaciones clínicas anteriores, como de otras discrasias de células plasmáticas, para fines de pronóstico y tratamiento (1).

En cuanto a la prevalencia para esta patología, se estima en un 0,02% de la población (3), representando a su vez aproximadamente 1% de la totalidad de los cánceres y algo más del 10% al hablar sólo de las neoplasias malignas hematológicas en Estados Unidos (4), mientras que su incidencia anual en este mismo país es de aproximadamente 4 a 5 por 100.000, cifra similar es reportada en el área del Támesis del Sur del Reino Unido y en Europa en general (5–7). En Chile, el Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile (Quinquenio 2003-2007) del Ministerio de Salud, reporta una incidencia de 2,9 casos/100.000 habitantes en hombres y de 2,5 en las mujeres, llegando a una población estimada de 450 pacientes año aproximadamente.

Cabe mencionar que el MM es una patología principalmente de adultos mayores, donde la mediana de la edad a la cual se diagnostica es a los 66 años en personas afroamericanas y 70 años en blancos, mientras que sólo el 10% corresponde a los menores de 50 años y el 2% a menores de 40 años (8). En Chile, de los egresos hospitalarios 2016 el 68% de pacientes diagnosticados con esta patología corresponden a pacientes de 60 años y más (9).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Método diagnóstico

Los pacientes en sospecha de tener MM inicialmente se deben someter a una evaluación que considere su historia clínica completa y examen físico. La historia debe prestar atención específica a las quejas de dolor óseo, síntomas constitucionales, síntomas neurológicos e infecciones. El examen físico debe incluir un examen neurológico detallado. Además, a modo de estudio inicial, se deben realizar los siguientes estudios de laboratorio para buscar MM (10–13):

- Recuento sanguíneo completo y diferencial con el examen del frotis de sangre periférica.

- Mediciones de calcio sérico, creatinina, albúmina, lactato deshidrogenasa, microglobulina beta-2 y proteína C reactiva.
- Análisis de la cadena ligera monoclonal libre de suero (FLC).
- Una electroforesis de proteínas séricas (SPEP) con inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Una rutina de análisis de orina y una recolección de orina de 24 horas para electroforesis (UPEP) e inmunofijación. El análisis de suero FLC se puede utilizar en lugar de una recolección de orina de 24 horas en conjunción con SPEP e inmunofijación sólo con fines de cribado [100]. Sin embargo, si se identifica un trastorno proliferativo de las células plasmáticas, es necesaria la UPEP y la inmunofijación.
- Viscosidad del suero debe medirse si la concentración de proteína M es alta (es decir, >5g/dL) o hay síntomas que sugieren hiperviscosidad.
- Aspiración y biopsia de médula ósea con inmunofenotipificación, citogenética convencional e hibridación in situ por fluorescencia (FISH).
- Exploración ósea metastásica con radiografías simples, incluyendo el húmero y los huesos femorales.

Respecto a los criterios diagnósticos, Las recomendaciones de los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group (IMWG) actualizadas en octubre del 2015 mencionan que el diagnóstico de MM requiere el cumplimiento del siguiente criterio (14):

- Células plasmáticas de médula ósea clonales $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o de tejido blando probado por biopsia

Más uno de los siguientes:

- Presencia de daño relacionado a órganos o tejidos (a menudo recordado por el acrónimo CRAB)
- El daño en el órgano final se sugiere por el aumento del nivel de calcio plasmático, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas.

Para estos efectos, se utilizan las siguientes definiciones y técnicas diagnósticas:

- Anemia - Hemoglobina $<10 \text{ g / dL}$ ($<100 \text{ g / L}$) o $> 2 \text{ g / dL}$ ($> 20 \text{ g / L}$) por debajo de la normalidad.
- Hipercalcemia - Calcio sérico $> 11 \text{ mg / dL}$ ($> 2,75 \text{ mmol / litro}$).
- Insuficiencia renal - Depuración estimada o medida de creatinina $<40 \text{ ml / min}$ (calculadora 1 y calculadora 2) o creatinina sérica $> 2 \text{ mg / dL}$ ($177 \text{ } \mu\text{mol / litro}$).
- Lesiones óseas - Una o más lesiones osteolíticas $\geq 5 \text{ mm}$ de tamaño en la radiografía esquelética, MRI, CT o PET/CT. En ausencia de lesiones osteolíticas, los siguientes no son suficientes marcadores de lesiones óseas: aumento de la captación de FDG en PET,

osteoporosis o fractura de compresión vertebral. Cuando un diagnóstico está en duda, la biopsia de la lesión ósea debe ser considerada.

- Presencia de un biomarcador asociado a una progresión casi inevitable de daño a órganos finales - $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en la médula ósea; la relación de la cadena ligera libre (FLC) implicada / no comprometida de 100 o más (siempre que el nivel de FLC involucrado sea al menos 100 mg / l); O RM con más de una lesión focal (con hueso o médula ósea).

La mayoría, pero no todos los pacientes tendrán una proteína M en suero u orina. Aproximadamente el 40% de los pacientes con MM sintomática tendrá una proteína M de menos de 3 g/dL. En MM verdadera no secretora (aproximadamente 3% de MM), una proteína M no será detectable en el suero ni en la orina con inmunofijación.

Imagenología (15):

- Rayos X: Se ha utilizado para detectar lesiones óseas líticas, evaluar el estadio y controlar la enfermedad en pacientes con MM durante años. Según las pautas del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma, las imágenes de rayos X de todo el cuerpo incluye la vista posterior-anterior del cofre; vistas anteroposterior y lateral (generalmente lateral izquierda) de la columna cervical, la columna torácica, la columna lumbar, el húmero y el fémur; vistas anteroposterior y lateral del cráneo; y vista posterior-anterior de la pelvis. Casi el 80% de los pacientes recién descubiertos con MM muestran afectación esquelética en la radiografía simple. Las imágenes radiográficas pueden subestimar las lesiones óseas, especialmente en la columna vertebral debido a una posible superposición de los tejidos blandos y las costillas. Además de la baja sensibilidad, posee poca especificidad ya que no diferencia la afectación mielomatosa de las lesiones óseas osteopénicas benignas. Tampoco puede distinguir entre fracturas vertebrales osteoporóticas causadas por MM o pérdida ósea en condiciones benignas. La radiografía clásica demostrará lesiones óseas líticas solo si está involucrado y se pierde más del 30% del hueso trabecular, por lo que podría no ser útil en la evaluación del tratamiento.
- Tomografía computarizada: Está indicada para la detección temprana de lesiones óseas que pueden no detectarse mediante imágenes esqueléticas radiográficas convencionales. Los hallazgos de la TC pueden variar desde lesiones óseas líticas perforadas, lesiones infiltrativas con masas de tejidos blandos, fracturas, osteopenia difusa y osteosclerosis. La tomografía computarizada multidetector (MDCT) es superior a la radiografía convencional ya que tiene una mejor resolución espacial y, por lo tanto, es más sensible para detectar pequeñas lesiones óseas osteolíticas y lesiones extramedulares. Además, se puede combinar con la resonancia magnética, para mejorar la estratificación del paciente. El principal inconveniente de la TCMD es la exposición a la radiación. Por lo tanto, se ha

introducido TC de baja dosis. La TC de dosis baja debe usarse principalmente en pacientes con dolor óseo sin las lesiones óseas líticas en el examen de rayos X estándar, así como en los casos en que la RM está contraindicada.

- **Resonancia magnética:** Es un método de imagen moderno y no invasivo para evaluar el grado de infiltración de células plasmáticas de la médula ósea en ausencia de radiación ionizante. Se han propuesto varios protocolos diferentes de MRI en MM, pero los que se realizan con mayor frecuencia son los siguientes: ponderado en T1, ponderado en T2, recuperación de inversión en tau corta (STIR) y secuencia saturada en grasa ponderada en T1 con contraste después de la aplicación de contraste agente. La RM es más sensible que la radiografía convencional en la detección de lesión ósea lítica y ha sido propuesta para la estadificación inicial del MM sintomático. Junto con PET/CT, la resonancia magnética se ha incorporado al sistema de estadificación Durie-Salmon PLUS para evaluar las lesiones óseas focales y la afectación de la médula ósea.
- **Gammagrafía:** Se ha empleado en procedimientos para evaluar la carga de la enfermedad, así como la respuesta a terapias y la detección de una posible enfermedad recurrente en pacientes que han respondido a tratamientos. Esta técnica incluye el óxido de radioisótopos, inicialmente el ^{99m}Tc -metileno difosfonato y más recientemente 18F-fluoruro y ^{99m}Tc -metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI) y 18F-FDG para detectar la perfusión de tejidos blandos y la actividad metabólica. El ^{99m}Tc -MIBI se acumula en tejido maligno uniéndose a proteínas de la matriz interna de la mitocondria y se ha utilizado la cintigrafía con este radioisótopo en la clasificación y monitoreo de paciente con Mieloma Múltiple.
- **PET/CT:** F y F-FDG PET/CT evalúan la actividad del metabolismo de la glucosa y proporciona información bioquímica y funcional en contraste con la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear que proporcionan datos anatómicos. Las imágenes F-FDG-PET/CT combinan imágenes funcionales de todo el cuerpo con PET (tomografía por emisión de positrones) e imágenes morfológicas con CT (tomografía computarizada) en un solo estudio. F-PET/CT es capaz de detectar la afectación de la médula ósea y las lesiones intramedulares y extramedulares hipermetabólicas con localización anatómica exacta. F-FDG-PET parece tener una tasa de detección superior de lesiones óseas en comparación con la radiografía.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Trasplante de células hematopoyéticas

Luego del diagnóstico se debe determinar la elegibilidad para un trasplante de células hematopoyéticas autólogo. De acuerdo a las prácticas de manejo clínico del NICE en esta enfermedad, todos los pacientes de reciente diagnóstico deberían de ser evaluados para ver la factibilidad de recibir un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (16). Se estima que, en Chile el 20% de los pacientes deberían de recibir trasplante, sin embargo, no todos los pacientes elegibles finalmente reciben este tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Existe una amplia gama de medicamentos utilizados para tratar esta patología. Por lo general se usan en esquemas combinados entre los que se encuentran esquemas basados en tratamientos orales como melfalán, prednisona, talidomida, pomalidomida y dexamesona que pueden combinarse entre ellos. Esquemas basados en lenalidomida que se pueden combinar con bortezomib, dexametasona, daratumumab o elotuzumab. Esquemas basados en bortezomib que se combinan con talidomida, melfalán, prednisona, adriamicina, ciclofosfamida o dexametasona. Esquemas basados en quimioterapia donde se pueden combinar vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomib, carmustina o talidomida. Estos esquemas de tratamiento se indican en ciclos que varían por lo general de 3 a 6 semanas y de repetición entre 8 a 12 ciclos o progresión de la enfermedad.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Bortezomib es un fármaco que actúa por inhibición reversible del proteasoma. Al inhibir los proteasomas (complejos multi-enzimáticos presentes en todas las células), Bortezomib interfiere con el ciclo celular que conduce a la muerte celular (17).

Plerixafor es un antagonista potente, selectivo y transitorio del receptor de quimioquinas CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), también conocido como CXCL12. Moviliza las células madre de la médula ósea aumentando su número en sangre periférica (19).

Lenalidomida es un agente inmunomodulador que pertenece a una clase de agentes a menudo denominados derivados inmunomoduladores, que son todos derivados estructurales de talidomida. El mecanismo de acción exacto de la lenalidomida no se comprende del todo actualmente, pero tiene propiedades anti-neoplásicas, anti-angiogénicas y pro-eritropoyéticas (20).

Bendamustina: El clorhidrato de Bendamustina es un agente antitumoral alquilante con actividad única. El efecto antineoplásico y citotóxico del clorhidrato de bendamustina se basa esencialmente en una reticulación de cadenas simples y dobles de ADN por alquilación. Como resultado, las funciones de la matriz de ADN y la síntesis y reparación del ADN se deterioran (21).

Bortezomib

Registro e Indicación

Bortezomib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-19730/17	BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2012-12-26	SYNTHON CHILE LTDA.
F-20083/18	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2013-07-02	LABORATORIO CHILE S.A.
F-21208/14	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2014-06-25	EUROFARMA CHILE S.A.
F-23991/18	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	01-08-2018	PIGMAION FARMA S.p.A.
F-22952/16	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2016-08-03	SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.
F-21483/14	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN	2014-10-28	LIBRA CHILE S.A.

	INYECTABLE 3,5 mg		
F-22832/16	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2016-07-07	NOVARTIS CHILE S.A.
F-22943/16	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2016-08-01	ASCEND LABORATORIES S.p.A.
F-23360/17	BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg	2017-03-06	SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.
F-18827/16	BOTEMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2011-08-12	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-22163/15	BOZIX LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg (BORTEZOMIB)	2015-10-01	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-23253/16	REBTYK LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg (Bortezomib)	2016-12-27	PISA FARMACÉUTICA DE CHILE S.p.A.
F-19694/17	VELCADE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2012-11-28	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
F-19695/17	VELCADE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg	2012-11-28	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio Chile S.A.
- Eurofarma Chile S.A.
- Seven Pharma Chile S.P.A.
- Pigmalion Farma S.P.A.
- Libra Chile S.A.
- Ascend laboratories S.P.A.
- Novartis Chile S.A.
- Laboratorios Recalcine S.A.
- Pisa Farmacéutica de Chile S.P.A.
- Pharma Investi de Chile S.A.
- Johnson & Johnson de Chile S.A.

Posología

Subgrupo	Posología
Tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo) - Monoterapia	La dosis recomendada es de 1,3 miligramos/m ² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas.
Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos	<i>Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona</i> 1,3 mg/m ² se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, se administra Bortezomib dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento. Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.
Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos	<i>Tratamiento de combinación con dexametasona</i> 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m ² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.
	<i>Tratamiento de combinación con dexametasona</i> 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m ² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de

	Bortezomib. Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.
--	---

Plerixafor

Registro e Indicación

Plerixafor cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23042/16	LAXAFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ mL	2016-09-08	SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.
F-23111/16	MOZOBIL SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ 1mL (PLERIXAFOR)	2016-10-06	LABORATORIO GENZYME CHILE LTDA.
F-22461/16	REVIXIL 20 SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL	2016-02-09	GADOR LTDA.

Laboratorio

- Laboratorio Genzyme Chile Ltda.
- Seven Pharma Chile S.P.A.
- Gador Ltda.

Posología

En combinación con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilicen con dificultad: La dosis diaria recomendada por inyección subcutánea (SC) es de 20 mg o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso $\leq$ 83 kg y de 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso $>$ 83 kg. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar cada aféresis y después de pretratamiento con G-CSF de 4 días de duración. En los ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.

Lenalidomida

Registro e Indicación

Lenalidomida cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23417/17	ADELINÉ CÁPSULAS 10 mg (LENALIDOMIDA)	2017-04-05	SYNTHON CHILE LTDA.
F-23418/17	ADELINÉ CÁPSULAS 15 mg (LENALIDOMIDA)	2017-04-05	SYNTHON CHILE LTDA.
F-23416/17	ADELINÉ CÁPSULAS 25 mg (LENALIDOMIDA)	2017-04-05	SYNTHON CHILE LTDA.
F-23415/17	ADELINÉ CÁPSULAS 5 mg (LENALIDOMIDA)	2017-04-04	SYNTHON CHILE LTDA.
F-22642/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 10 mg	2016-05-04	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-23856/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 10 mg	11-06-2018	KAMPAR S.A.
F-22644/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 15 mg	2016-05-04	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-23857/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 15 mg	11-06-2018	KAMPAR S.A.
F-19830/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg	2013-03-20	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-22641/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg	2016-05-04	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-19827/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 5 mg	2013-03-19	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-22643/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 5 mg	2016-05-04	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-23855/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 5 mg	11-06-2018	KAMPAR S.A.
F-23814/18	LENANGIO CÁPSULAS 10 mg	2018-05-16	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23815/18	LENANGIO CÁPSULAS 15 mg	2018-05-16	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23958/18	LENANGIO CÁPSULAS 25 mg (LENALIDOMIDA)	23-07-2018	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23959/18	LENANGIO CÁPSULAS 5 mg (LENALIDOMIDA)	23-07-2018	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-19828/18	PERLARA CÁPSULAS 10 mg	2013-03-19	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-19829/18	PERLARA CÁPSULAS 15 mg	2013-03-19	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-18010/15	REVLIMID CÁPSULAS 10 mg	2010-04-26	TECNOFARMA S.A.
F-18011/15	REVLIMID CÁPSULAS 15 mg (LENALIDOMIDA)	2010-04-26	TECNOFARMA S.A.
F-23517/17	REVLIMID CÁPSULAS 20 mg (LENALIDOMIDA)	2017-06-22	TECNOFARMA S.A.
F-17652/14	REVLIMID CÁPSULAS 25 mg	2009-07-09	TECNOFARMA S.A.
F-18009/15	REVLIMID CÁPSULAS 5 mg	2010-04-26	TECNOFARMA S.A.

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio Ikm S.P.A.
- Laboratorios Recalcine S.A.
- Tecnofarma S.A.
- Kampar s.a.
- Dr. Reddy's Laboratories Chile S.P.A.

Posología

Subgrupo	Posología
Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés)	10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia
En combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante	25 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.
Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante	10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.
Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo	25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

Bendamustina

Registro e Indicación

Bendamustina cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-21693/15	AVECTAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2015-02-18	SYNTHON CHILE LTDA.
F-21692/15	AVECTAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 25 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2015-02-18	SYNTHON CHILE LTDA.
F-21748/15	BENDAMUSTINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg.	2015-03-17	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-21749/15	BENDAMUSTINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg.	2015-03-17	LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.
F-20991/14	BENDAVAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg	2014-03-28	GADOR LTDA.
F-22426/16	BENDAVAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2016-01-27	GADOR LTDA.
F-22427/16	BENDAVAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 25 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2016-01-27	GADOR LTDA.
F-21411/14	RAMIZA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2014-09-23	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-21412/14	RAMIZA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)	2014-09-23	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-19832/18	RIBOMUSTIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg	2013-03-21	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
F-19833/18	RIBOMUSTIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 100 mg	2013-03-21	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
F-19846/18	RIBOMUSTIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 25 mg	2013-03-26	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
F-19847/18	RIBOMUSTIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 25 mg	2013-03-26	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio LKM S.P.A.
- Gador Ltda.
- Pharma Investi de Chile S.A.
- Johnson & Johnson de Chile S.A.

Posología

Para tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadío II de Durie-Salmon con empeoramiento o estadío III) en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib: Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas por lo menos 3 veces.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta etapa se evaluó la evidencia disponible sobre la eficacia de bortezomib, lenalidomida, bendamustina y plerixafor.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 47 **revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2007 a 2017, que evaluaron el tratamiento de Mieloma Múltiple. La mayoría de las comparaciones corresponden a algunos de los medicamentos evaluados versus placebo, según lo presentado en este resumen. Además, se encontró evidencia de comparaciones indirectas entre tratamientos, las cuales no fueron incluidas en este resumen. A continuación, en la Tabla 1 Tabla 2 Tabla 3 Tabla 4 y

Tabla 5, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Bortezomib

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos 23 revisiones sistemáticas (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44) que incluyen 6 estudios primarios (45), (46), (47), (48), (49), (50); todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados. Solo 2 de estos estudios consideraron el uso de bortezomib post trasplante autólogo de células madre (47) (50)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Los ensayos incluyeron pacientes adultos con rango de edad 18-75 años. Un ensayo (47) incluyó pacientes trasplantados con recaída, mientras que el otro consideró tratamiento de consolidación después del trasplante (50).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Todos los ensayos utilizaron bortezomib endovenoso, con dosis de 1,3 mg/m². Un ensayo comparó contra el mismo esquema basal (talidomida con dexametasona) (47), mientras que el otro comparó bortezomib versus placebo sin tener tratamiento adicional (50).
Qué tipo de desenlaces midieron	Entre los principales desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas se encuentran: ● Mortalidad ● Sobrevida libre de progresión ● Efectos adversos totales ● Efectos adversos grado 3 o 4
Fuente de financiamiento	Respecto de la fuente de financiamiento: ● Un ensayo (47) por European Group for Blood and Marrow Transplantation. ● Un ensayo (50) por Nordic Myeloma Study Group.

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada para Plerixafor

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas (1),(2), las cuales incluyen 3 estudios primarios (3),(4),(5), todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados (3),(4),(5) Dos de los 3 ensayos no han sido publicados (4),(5), a pesar de múltiples contactos reportados por el autor de la revisión sistemática Cochrane (1), por lo que la información sobre ellos es limitada
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes con mieloma en etapa I, II y III. Un ensayo (3) fue multicéntrico, del resto de los ensayos no se tienen esos datos. Un ensayo (3) incluyó 68% de hombres con edad promedio de 58 años, del resto de los ensayos no se tienen esos datos.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	En todos los ensayos se utilizó como intervención plerixafor subcutáneo en dosis de 240 ug/kg diarios desde el día 4to a 8vo del inicio de terapia con estimulante de colonias. En todos los ensayos, en ambos grupos (intervención y control), se utilizó estimulante de colonia una vez al día. En un ensayo (3) se especificó fármaco y dosis: Filgrastim 10 mcg/kg al día subcutáneo. En 2 ensayos (3),(4) se utilizó 8 días de estimulante de colonias y en un ensayo (5) se utilizó 7 días. Todos los ensayos se manejaron con aféresis y trasplante según criterio definido por cada ensayo. El ensayo más grande (3) realizó la aféresis desde el día 5 hasta máximo 4 días hasta conseguir al menos 6×10^6 células CD34+/kg. El trasplante fue realizado 5 semanas después de la última aféresis. Todos los ensayos compararon contra placebo
Qué tipo de desenlaces midieron	Los desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas fueron: mortalidad, efectos adversos, recuperación de neutrófilos, plaquetas, sobrevida libre de enfermedad, tiempo de injerto, entre otros.
Fuente de financiamiento	Un ensayo (5) fue financiado por Case Comprehensive Cancer Center y los otros dos ensayos (3),(4) fueron financiado por Genzyme

	Corporation
--	-------------

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada para Lenalidomida en primera línea.

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos 20 revisiones sistemáticas (56), (57), (58), (59), (33), (34), (60), (36), (32), (61), (38), (62), (63), (64), (41), (65), (43), (44), (66), (67), que incluyen 8 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (68),(69),(70), (71),(72),(73), (74), . De estos ensayos, 3 estudios contemplan el uso de lenalidomida en primera línea (70), (71), (74)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, que no han recibido terapia previa.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Los ensayos utilizaron lenalidomida 25 mg al día Todos los ensayos compararon contra placebo. Todos los estudios adicionaron lenalidomida a un esquema de tratamiento compuesto por dexametasona (70), melfalán-prednisona (71), y bortezomib-dexametasona-ciclofosfamida (74).
Qué tipo de desenlaces midieron	Entre los principales desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas se encuentran: ● Mortalidad ● Sobrevida libre de progresión ● Efectos adversos totales ● Efectos adversos grado 3 o 4
Fuente de financiamiento	Respecto de la fuente de financiamiento: ● Celgene (71) ● Southwest Oncology Group (70) ● Janssen Global Services y Millenium Pharmaceuticals Inc (74)

Tabla 4. Características de la evidencia encontrada para Lenalidomida en segunda línea.

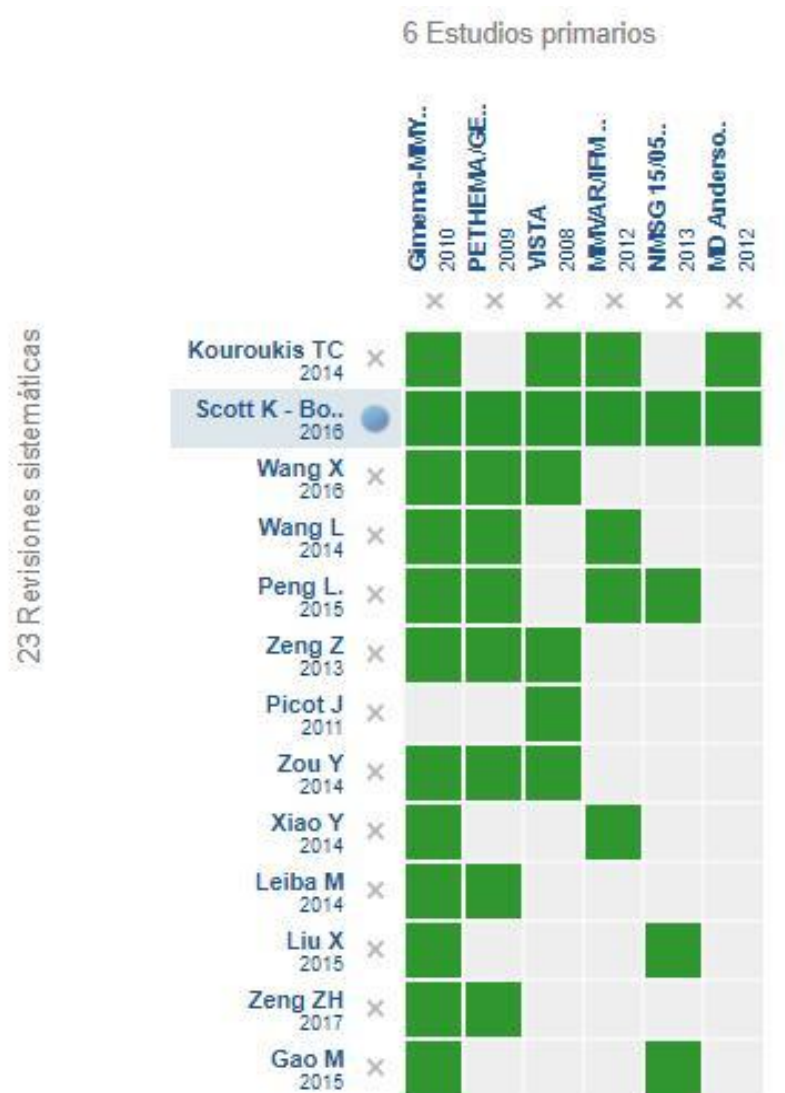
Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos 20 revisiones sistemáticas (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), que incluyen 8 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (21),(22),(23), (24),(25),(26), (27), . De estos ensayos, 2 estudios contemplan el uso de lenalidomida en segunda línea (21), (25)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Uno de los estudios incluyó también pacientes con recaída (25)
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Los ensayos utilizaron lenalidomida 25 mg al día Todos los ensayos compararon contra placebo, y utilizaron como tratamiento concomitante en las 2 ramas dexametasona
Qué tipo de desenlaces midieron	Entre los principales desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas se encuentran: ● Mortalidad ● Sobrevida libre de progresión ● Efectos adversos totales ● Efectos adversos grado 3 o 4
Fuente de financiamiento	Respecto de la fuente de financiamiento: ● Celgene (21) (25)

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada para Bendamustina

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	No identificamos revisiones sistemáticas. Una búsqueda abreviada de la literatura, si bien identificó estudios no aleatorizados en pacientes refractarios, y estudios de fase 1-2, sin grupo control, en primera línea, no pesquísó ningún ensayo controlado aleatorizado contra placebo.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	--
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	..
Qué tipo de desenlaces midieron	--
Fuente de financiamiento	--.

Resumen de resultados

Ilustración 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Bortezomib



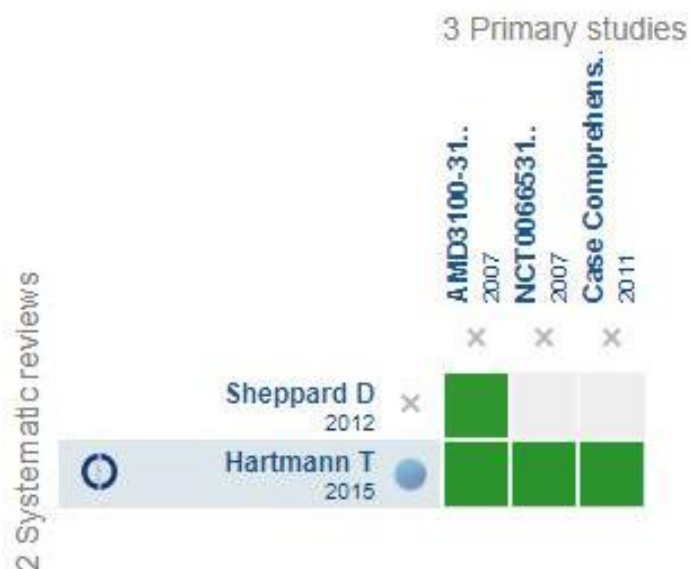
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Ilustración 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Plerixafor



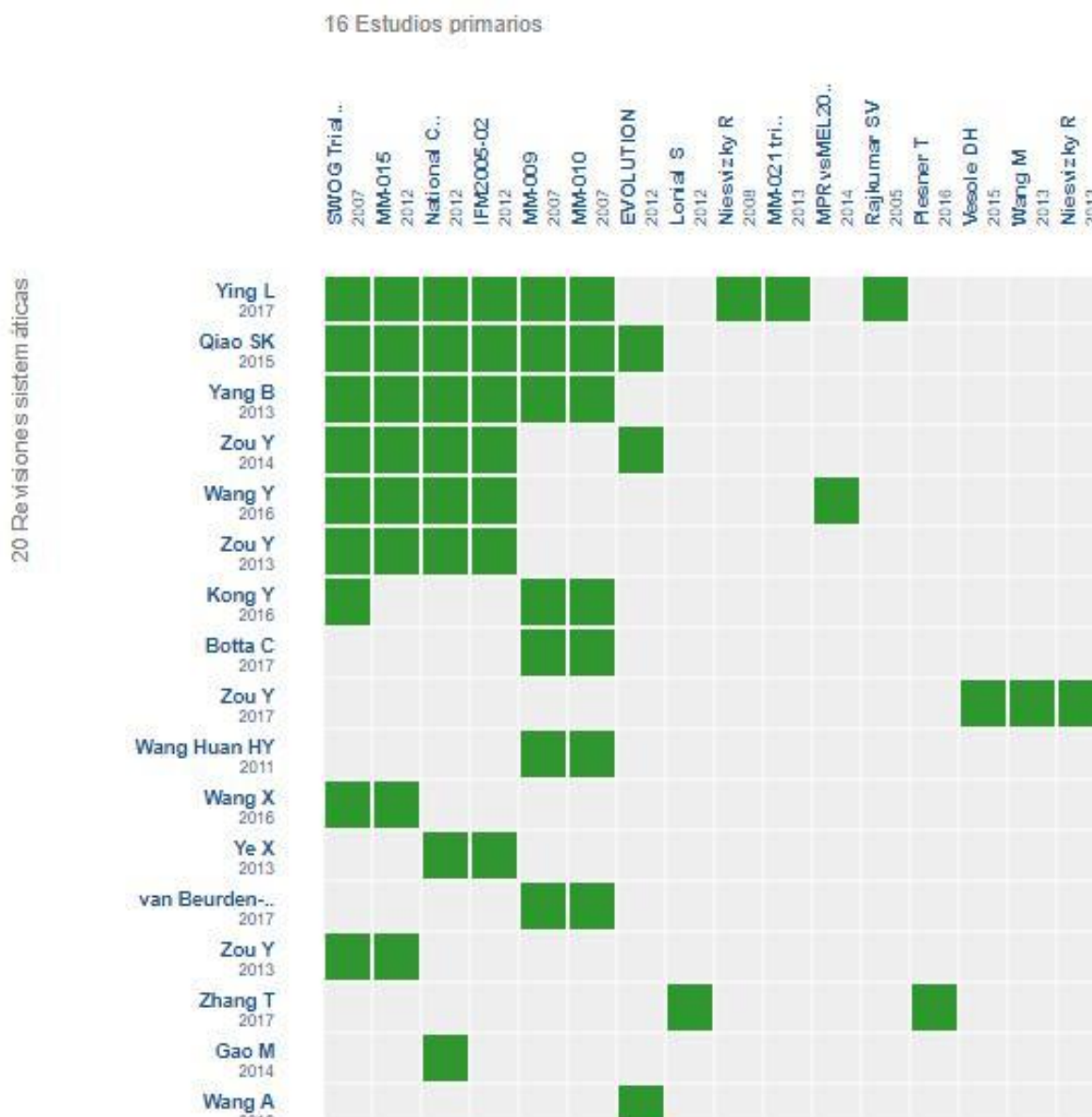
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Ilustración 3. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Lenalidomida



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Tabla 6. Resumen de evidencia para Bortezomib en pacientes con Mieloma múltiple post trasplante.

Bortezomib para mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple post trasplante autólogo					
Intervención	Bortezomib adicionado al esquema de tratamiento					
Comparación	Mismo esquema de tratamiento + placebo o no tratamiento con bortezomib					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN bortezomib	CON bortezomib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A 24 meses	RR 0,92 (0,74 a 1,13) (1 ensayo/ 269 pacientes) (47)	590 por 1000	541 por 1000	47 menos (153 menos a 77 más)	⊕⊕○○ Baja ^{1,2}	La adición de bortezomib al tratamiento del mieloma múltiple disminuiría la mortalidad. La certeza en la evidencia es baja
Trombocitopenia A 12-24 meses	RR 2,37 (1,13 a 4,95) (1 ensayo/ 262 pacientes) (47)	70 por 1000	165 por 1000	96 más (9 más a 276 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{2,3}	La adición de bortezomib probablemente aumenta el riesgo de trombocitopenia
Neuropatía periférica A 12 meses	RR 2,34 (1,82 a 3,01) (2 ensayos/ 621 pacientes) (47), (50)	197 por 1000	458 por 1000	265 más (162 a 397 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ³	La adición de bortezomib aumenta el riesgo de neuropatía periférica.
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN bortezomib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bortezomib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza en la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo de los estudios incluidos, principalmente por la ausencia de ciego. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de un efecto clínicamente relevante e irrelevante. ³ En el caso de los eventos adversos, no se disminuyó la certeza en la evidencia por riesgo de sesgo, dado que en ausencia de éste, probablemente se refuerce la conclusión-						

Tabla 7. Resumen de evidencia para Bortezomib en pacientes con Mieloma múltiple en inducción pre trasplante.

Bortezomib para mieloma múltiple como terapia de inducción						
Pacientes	Mieloma múltiple pre trasplante autólogo sin haber recibido tratamiento previo					
Intervención	Bortezomib adicionado al esquema de tratamiento					
Comparación	Mismo esquema de tratamiento					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN bortezomib	CON bortezomib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,78 (0,67 a 0,91) (4 ensayos/ 1,854 pacientes) (24), (25), (27), (28)	277 por 1000	237 por 1000	61 menos (25 a 91 menos)	⊕⊕○○ Baja ^{1,2}	La adición de bortezomib al tratamiento del mieloma múltiple disminuiría la mortalidad. La certeza en la evidencia es baja
Trombocitopenia	RR 1,47 (0,6 a 3,62) (1 ensayo/ 386 pacientes) (26)	47 por 1000	69 por 1000	22 más (19 menos a 124 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{2,3}	La adición de bortezomib probablemente aumenta el riesgo de trombocitopenia
Neuropatía periférica	RR 2,85 (1,28 a 6,35) (3 ensayos/ 1,793 pacientes) (24), (27), (28)	27 por 1000	99 por 1000	50 más (8 a 145 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{3,4}	La adición de bortezomib aumenta el riesgo de neuropatía periférica.
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN bortezomib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bortezomib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza en la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo de los estudios incluidos, principalmente por la ausencia de ciego. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de un efecto clínicamente relevante e irrelevante. ³ En el caso de los eventos adversos, no se disminuyó la certeza en la evidencia por riesgo de sesgo, dado que en ausencia de éste, probablemente se refuerce la conclusión. ⁴ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia, dado que la heterogeneidad del meta-análisis es I²=57%.						

Tabla 8. Resumen de evidencia para Plerixafor en pacientes con Mieloma múltiple.

Plerixafor en mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple etapa I, II y III					
Intervención	Plerixafor (agregado a G-CSF)					
Comparación	Placebo (agregado a G-CSF)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Plerixafor	CON Plerixafor	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,21 (0,42 a 3,53) (1 ensayo / 302 pacientes) (53)	39 por 1000	47 por 1000	8 más (23 menos a 99 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Plerixafor podría tener poco o nulo efecto sobre la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Pacientes que alcanzan más de 6x10⁶ células CD34+/Kg a 2 días de la aféresis	RR 2,08 (1,64 a 2,65) (1 ensayo / 302 pacientes) (53)	344 por 1000	716 por 1000	372 más (220 más a 568 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Plerixafor aumenta la proporción de pacientes que alcanzan más de 6x10 ⁶ células CD34+/Kg
Eventos adversos serios	RR 0,68 (0,2 a 2,38) (1 ensayo/ 298 pacientes) (53)	40 por 1000	27 por 1000	13 menos (32 menos a 55 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Plerixafor probablemente no se asocia a efectos adversos, o estos son mínimos
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos SIN plerixafor están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON plerixafor (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, llevando a decisiones opuestas en cada extremos. ² Si bien existen 2 estudios no publicados, no se disminuyó la certeza por este factor, ya que lo más probable es que esto favorece la conclusión.						

Tabla 9. Resumen de evidencia para Lenalidomida en pacientes con Mieloma múltiple en primera línea.

Lenalidomida para mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple sin tratamiento previo					
Intervención	Lenalidomida adicionada al esquema de tratamiento					
Comparación	placebo o no tratamiento (+ mismo esquema de tratamiento basal)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN lenalidomida	CON lenalidomida	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A los 12-20 meses	RR 1,01 (0,87 a 1,16) (3 ensayos/ 622 pacientes) (70), (71), (74)	379 por 1000	491 por 1000	4 más (49 menos a 61 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	La adición de lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad.
Eventos adversos Grado 3 y 4	RR 1,5 (0,99 a 2,26) (3 ensayos/ 636 pacientes) (70), (71), (74)	300 por 1000	410 por 1000	150 más (3 menos a 378 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	La adición de lenalidomida probablemente aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.
IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos SIN lenalidomida están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON lenalidomida (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). Uno de los estudios incluidos (70) realizó un cross-over que no fue considerado para no reducir la certeza en la evidencia. ¹ Uno de los estudios contemplados en el meta-análisis no fue ciego, y aportó importantemente para la estimación del efecto. Sin embargo, se decidió no disminuir la certeza en la evidencia por riesgo de sesgo ya que, en ausencia de éste, la conclusión se vería reforzada. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de un efecto clínicamente relevante e irrelevante.						

Tabla 10. Resumen de evidencia para Lenalidomida en pacientes con Mieloma múltiple en segunda línea.

Lenalidomida para mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple sin tratamiento previo					
Intervención	Lenalidomida adicionada al esquema de tratamiento					
Comparación	placebo o no tratamiento (+ mismo esquema de tratamiento basal)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN lenalidomida	CON lenalidomida	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad 20 meses	RR 0,76 (0,62 a 0,95) (2 ensayos/ 703 pacientes) (21) (25)	869 por 1000	660 por 1000	208 menos (330 a 43 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La adición de lenalidomida probablemente disminuye la mortalidad.
Eventos adversos Grado 3 y 4	RR 1,26 (1,1 a 1,45) (2 ensayos/ 703 pacientes) (21) (25)	483 por 1000	608 por 1000	126 más (48 más a 217 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de lenalidomida aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.
IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos SIN lenalidomida están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON lenalidomida (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). Uno de los estudios incluidos (23) realizó un cross-over que no fue considerado para no reducir la certeza en la evidencia. ¹ Se disminuyó la certeza en la evidencia por inconsistencia, dado que existía importante heterogeneidad en el meta-análisis (I²=84%) ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de un efecto clínicamente relevante e irrelevante.						

Consideraciones adicionales

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Bortezomib

Los resultados de este resumen se aplican de manera amplia a los pacientes con mieloma en distintas etapas en que se plantea la adición de bortezomib al esquema habitual.

Si bien a primera vista podría parecer una desventaja agrupar estudios correspondientes a pacientes en distintas etapas (primera línea y recaída) o con diferentes esquemas, esta aproximación permite obtener un estimador suficientemente preciso sobre el efecto aditivo de bortezomib sobre los desenlaces críticos para la toma de decisión.

La evidencia existente no permite afirmar que bortezomib sea efectivo en algún escenario específico, ni en algún tipo de paciente con mieloma en particular.

En el caso de bortezomib para el tratamiento de inducción los resultados de este resumen se aplican a los pacientes con mieloma múltiple antes de recibir trasplante autólogo, en los que se plantea la adición de bortezomib al esquema habitual.

Si bien a primera vista podría parecer una desventaja agrupar estudios correspondientes a pacientes en distintas etapas (sin tratamiento previo y terapia de inducción) o con diferentes esquemas, esta aproximación permite obtener un estimador suficientemente preciso sobre el efecto aditivo de bortezomib sobre los desenlaces críticos para la toma de decisión.

Uno de los estudios contempló solo en población que no haya recibido terapia previa, sin especificar si se realizó como terapia pre-trasplante.

Plerixafor

Los resultados de este resumen se aplican en la etapa de movilización de células hematopoyéticas en el contexto de trasplante autólogo en mieloma múltiple.

La evidencia existente no permite afirmar que plerixafor sea efectivo en algún escenario específico, ni en algún tipo de paciente con mieloma en particular, como por ejemplo en pacientes seleccionados cuando no se puede utilizar quimioterapia, en pacientes con recuentos periféricos bajos de CD34+ o con recolección por aféresis inadecuada el primer día. Igualmente, en pacientes que han fallado previamente en la movilización.

La no publicación de dos de los 3 estudios, concluidos hace un tiempo sustantivo, pone una nota de cautela sobre los datos presentados.

Lenalidomida

Los resultados de este resumen se aplican de manera amplia a los pacientes con mieloma múltiple que no hayan recibido terapia previa, en distintas etapas en que se plantea la adición de lenalidomida al esquema habitual. Uno de los estudios contempló la población con recaída.

Bendamustina

No se identificaron estudios evaluando el rol de bendamustina en pacientes no candidatos a trasplante, en primera línea.

No se evaluó en este resumen el rol de bendamustina en otros escenarios, como mieloma refractario o recidiva

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**Bortezomib**

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen, y concuerdan con aquellos escogidos como primarios por la mayoría de las revisiones sistemáticas.

El estudio de Mellqvist et al 2013 (50) también reportó la sobrevida global. Sin embargo, no fue posible extraer sus datos para ser incluidos en el meta-análisis, dado que sólo se mostró la curva de Kaplan Meier. De todos modos, el resultado del HR no fue significativo ($p=0.4$).

Como el estudio de Mellqvist et al 2013 (50) no reportó de forma agregada los eventos adversos severos, se presentaron los 2 más importantes (trombocitopenia y neuropatía periférica), de manera de permitir agregar estos resultados).

Plerixafor

Los desenlaces presentados son los críticos para la toma de decisión, esto se basa en la opinión de los autores del resumen y está en concordancia con la principal revisión sistemática. El único estudio del cual se obtuvieron datos no reportó calidad de vida, sobrevida libre de progresión ni tiempo del engraftment.

Se incluyó adicionalmente el desenlace de las células CD34+ después de aféresis, por considerarse el desenlace primario en el estudio reportado, y porque el tratamiento evaluado tiene el fin de movilizar células hematopoyéticas previo a un trasplante, y no necesariamente afectar la mortalidad de los pacientes.

Lenalidomida

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen, y concuerdan con aquellos escogidos como primarios por la mayoría de las revisiones sistemáticas.

Se seleccionó el uso de mortalidad (convertido a partir de la sobrevida global reportada por los estudios), por sobre la sobrevida libre de progresión. En cuanto al tiempo de seguimiento, la mayoría de los estudios utilizó 12 meses, con excepción de un estudio que siguió a los pacientes por 48 meses (71). Sin embargo, el estudio no mostró resultados diferentes en tiempos de seguimiento posteriores.

Bendamustina

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen. No se identificaron estudios, por lo que no es posible discutir sobre efecto en otros desenlaces no incluidos en la tabla de resumen.

10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Los fármacos evaluados cuentan con la seguridad para ser administrados según las agencias, tanto nacionales como internacionales. Sin embargo, para el caso de la Lenalidomida se notificó sobre una modificación en el registro sanitario, donde se agrega una advertencia.

Lenalidomida: FDA notificó a la opinión pública de un mayor riesgo de segundos tumores primarios (nuevos tipos de cáncer) en pacientes con Mieloma Múltiple que reciben Lenalidomida, esta información de seguridad, se ha añadido a la sección de advertencias y precauciones del medicamento (75).

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Bortezomib

Las reacciones adversas en la Tabla 11, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con BORTEZOMIB. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con BORTEZOMIB a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 11. En total, BORTEZOMIB fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes. Se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 11. Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con BORTEZOMIB en monoterapia o en combinación.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética [#] , Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica [#]
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema [#] , Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*

	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible [#] , Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babelo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica [#] , Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco [#] , Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular [#] , Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar [#] , Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica [#] , Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica [#] , Síndrome de Stevens-Johnson [#] , Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito [#] , Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*

	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones	Frecuentes	Adelgazamiento

complementarias	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

*Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

#Reacción adversa postcomercialización

Plerixafor

Las reacciones adversas recopiladas de los estudios clínicos se enumeran según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos en la Tabla 12. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 12. Reacciones adversas producidas con más frecuencia con Plerixafor que con placebo y consideradas relacionadas con Plerixafor durante la movilización y aféresis en estudios en fase III.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Esplenomegalia, rotura esplénica (ver sección 4.4)**
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas* Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Sueños alterados, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas

Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, dispepsia, Distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección y perfusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

** La frecuencia de las reacciones alérgicas presentadas se basa en las reacciones adversas ocurridas en los estudios de oncología (679 pacientes). Estas reacciones incluyeron uno o más de los siguientes: urticaria (n = 2), inflamación periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos efectos fueron generalmente leves o moderados y aparecían aproximadamente en los 30 min siguientes a la administración de Plerixafor.*

Lenalidomida

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran en la Tabla 13 y

Tabla 14 (RAM post comercialización) según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 13. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida.

Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{◊,a} , infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis [◊] , gripe [◊] , gastroenteritis [◊] , sinusitis, nasofaringitis, rinitis <u>Frecuentes</u> Infección [◊] , infección del tracto urinario ^{◊*} , infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{◊,a} , infección neutropénica <u>Frecuentes</u> Sepsis ^{◊,b} , bacteriemia, infección pulmonar [◊] , infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis [◊] , gripe [◊] , gastroenteritis [◊] , herpes zóster [◊] , infección [◊]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico ^{◊*}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [◊] , neutropenia febril [◊] , trombocitopenia [◊] , anemia, leucopenia [◊] , linfopenia	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [◊] , neutropenia febril [◊] , trombocitopenia [◊] , anemia, leucopenia [◊] , linfopenia <u>Frecuentes</u> Pancitopenia [◊]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Parestesia <u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica ^c	<u>Frecuentes</u> Cefalea
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar ^{◊*}	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ^{◊,d}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Tos <u>Frecuentes</u> Disnea [◊] , rinorrea	<u>Frecuentes</u> Disnea [◊]

Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior	<u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantema, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares <u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, pirexia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia

ØReacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos ^

a El término combinado del efecto adverso “Neumonía” incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por Pneumocystis jiroveci, neumonía, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

b El término combinado del efecto adverso “Sepsis” incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

c El término combinado del efecto adverso “Neuropatía periférica” incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

d El término combinado del efecto adverso “Trombosis venosa profunda” incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

Tabla 14. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso post comercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos^

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Bendamustina:

La Tabla 15 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de la atribución, que se informaron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico CLL aleatorizado.

Tabla 15. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en un estudio clínico CLL aleatorizado en al menos el 5% de los pacientes.

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Número (%) de pacientes*			
	Bendamustina HCl inyección (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Total de número de pacientes con al menos 1 RAM	127(79)	52(34)	96 (67)	25 (17)
Desordenes gastrointestinales				
Nausea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vomitos	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Desordenes del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes Simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Baja de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

El ISP notifica 5 reacciones adversas para lenalidomida entre 2015 y 2017, de las cuales 2 son evaluadas como serias (insuficiencia cardíaca y miocarditis) y 9 reacciones adversas con bendamustina entre el mismo período de tiempo, sin reportar ninguna seria. No se han reportado reacciones adversas para bortezomib ni plerixafor. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente los tratamientos bortezomib, plerixafor y lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple.

Resultados y descripción de evidencia encontrada

El hallazgo de la búsqueda reporta un total de 128 publicaciones y se decidió reportar los resultados de una revisión sistemática de evaluaciones económicas que contiene evidencia sobre distintos métodos y comparaciones de los tratamientos con Bortezomib y Lenalidomida, que contiene evidencia hasta el año 2015, que es el período en el cual fueron aprobados estos tratamientos (76) por último se complementa esta revisión examinando los artículos para el año 2016 en adelante. Las Tabla 16 y Tabla 17 muestran el resumen de resultados encontrados.

Junto con esto, se realizó una búsqueda dirigida en agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias internacionales que contuvieran recomendaciones basadas en informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Los modelos utilizados para analizar el impacto del costo y los beneficios que trae implementar nuevas tecnologías para tratar el mieloma múltiple se diferencian según el tratamiento evaluado, es así como para pacientes con rechazo o refractarios en donde se comparan lenalidomida o bortezomib se utilizan modelos de simulación discreta con distintas proyecciones de tiempo, 2 (77), y 30 (78) años, como también una proyección de Lifetime (79), además, uno de los estudios utilizó un modelo markov con un tiempo de horizonte de 25 años (80). Otro modelo considerado con una proyección de 10 años es el análisis de sobrevivencia particionada que utiliza prácticamente los mismos comparadores (81).

Además, para el tratamiento con plerixafor, que pretende ayudar a la movilización de células madres, se utilizan modelos que permiten medir la movilización y así el éxito del tratamiento. Debido a esto en (82). la movilización de células fue monitoreada diariamente contabilizando la circulación de células blancas y células CD34+ en la sangre periférica, por último en (83) se trabaja con un modelo de árbol de decisión que considera el comienzo de la primera movilización y el final, con la conclusión de movilización de éxito o falla.

Para la lenalidomida se cuenta con un estudio de costo efectividad realizado en Chile que la comparó en combinación con dexametasona frente a bortezomib combinado con dexametasona (84). Este estudio evaluó la costo-efectividad de la combinación lenalidomida/dexametasona frente a bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple, no candidatos a trasplante, previamente tratados con bortezomib, desde la perspectiva del sistema nacional de salud chileno. Se empleó un modelo de Markov proporcionado por la industria adaptado a la realidad local. El modelo simula la evolución de una cohorte de pacientes a través de cuatro estados de salud (pre-progresión en tratamiento, pre-progresión sin tratamiento, progresión o muerte) en un horizonte temporal de 25 años. Los datos de eficacia, uso de recursos y frecuencia de efectos adversos fueron extraídos de los ensayos sobre mieloma múltiple MM-009 y MM-010 y

de un estudio retrospectivo de retratamiento con bortezomib. Los resultados de este estudio muestran que lenalidomida/dexametasona proporciona 0,83 QALYs incrementales respecto a bortezomib/dexametasona, con un costo incremental de \$ 11.864.597 de pesos chilenos. La relación costo-efectividad incremental fue de 14.271.896 pesos chilenos por QALY. El estudio publicado se muestra en el Anexo 1.

Tabla 16. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Bortezomib y Lenalidomida

Autor. (año)	Pais, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Mehta <i>et al</i> 2004	USA US dollar 2003	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Bortezomib vs BSC Bortezomib + Thalidomide vs BSC Bortezomib vs Thalidomide	No reportado	No reportado	No Reportado	U.S. pagador de tercera parte o seguro de gobierno	Industrial	Para el caso base analizado, el costo de la terapia para MM es: Bortezomib \$65,220 Thalidomide \$37,265 BSC \$14,423	Análisis sobre variables claves, como el precio, unidireccionales. One-Way Analysis	\$45,356/LY \$49,797/LY \$21,483/LY	El umbral para EEUU \$ 50,000	Bortezomib fue encontrado ser costo efectivo en comparación a su BSC y Thalidomide, para el tratamiento de recaída y rechazo de mieloma.
Hornberger <i>et al</i> 2010	Suecia Corona Sueca (SEK) 2010	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Bortezomib vs Lenalidomide + Dexametasone Bortezomib vs Dexametasone	Análisis de sobrevivencia particionado	10 años	3,0% (Costo y resultados)	Perspectiva Sueca de cuidado de la salud	Industrial	Costo total del tratamiento: Bortezomib SEK 1904462 Lenalidomida plus Dexamethasona SEK 2450588 Dexamethasona SEK 1278854	Fueron utilizados dos tipos de análisis de sensibilidad, one- way (unidireccional) y Probabilístico (PSA), para evaluar el impacto de parámetros claves	SEK 902874/QALY Bortezomib es cost saving con respecto a Lenalidomina más Dexamethasona	SEK 500,000	Bortezomib y Lenalidomida más Dexamethasona son proyectados a prolongar la vida con respecto a Dexamethasona. Desde la perspectiva Sueca, el Bortezomib es costo-efectivo comparado con Dexamethasona y Dexamethasona con Lenalidomida

Tabla 9 (continuación). Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Bortezomib y Lenalidomida

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Möller <i>et al</i> 2011	Noruega Corona Noruega (NOK)	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Lenalidomida + Dexametasona vs Bortezomib	Simulación de eventos en tiempo discreto	2 años	4,0% (Costos y resultados)	Perspectiva Noruega de pagadores de tercera parte	Industrial	Costo Promedio Lenalidomina más Dexametasona NOK 689,207 Bortezomib NOK 500,962	One-way (unidireccional)	NOK 247,978/QALY NOK 198,714/LY	\$83,000/QALY	El incremento del ratio de costo- efectividad indica que el tratamiento con Lenalidomina y Dexametasona es costo-efectivo comparado con el tratamiento con Bortezomib
Brown <i>et al</i> 2013	Inglaterra y Gales Libra Esterlina 2010	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple (Primera terapia fallada)	Lenalidomida + Dexametasona vs Dexametasona	Simulación de eventos en tiempo discreto	30 años	3,5% (Costos y resultados)	Inglaterra y Gales perspectiva Servicio Nacional de Salud	Industrial	Costo del ciclo Libra 4,073	One-way (unidireccional) y Probabilístico	Libra 30,153/QALY	Libras 20,000 - 30,000	Lenalidomida con Dexametasona es una terapia oncológica es costo efectiva desde la perspectiva de la NHS para pacientes con MM y con un tratamiento realizado anteriormente.
Fragoulakis <i>et al</i> 2013	Greece Euro 2012	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Lenalidomida + Dexametasona vs Bortezomib	Simulación de eventos en tiempo discreto	Lifetime	3,5% (Costos y resultados)	Grecia Sistema público de cuidado de la salud	Industrial	Costo por paciente Euro 77,670	One-way (unidireccional) y Probabilístico	Euro 38,268/QALY	Euro 60,000/QALY	La combinación de Lenalidomida con Dexametasona puede representar una elección costo-efectiva en comparación con Bortezomib monoterapia para pacientes en Grecia con tratamientos anteriores contra MM

Aceituno S (2018)	Chile, pesos Chilenos 2018	Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante previamente tratados con bortezomib.	Lenalidomida + dexametasona vs bortezomib + dexametasona	Modelo de Markov	25 años	3 % (Costos y beneficios)	Sistema de salud Chileno	Tecnofarma	68.8 millones para tto con Lenalidomida + dexametazona y 60 millones de bortezomib + dexametazona	Unidireccional que muestra que el tiempo hasta el fallo y la sobrevivencia global son las variables que más impactan los resultados y Probabilístico que muestra que lenalidomida + dexametazona tiene un 98% de probabilidad de ser CE al umbral declarado.	14.271.896 pesos/QALY.	27 410 507 pesos/QALY	Estudio sugiere que lenalidomida + dexametasona representa una alternativa potencialmente eficiente en el tratamiento en segunda línea de pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante.
----------------------	-------------------------------------	---	---	---------------------	---------	---------------------------------	--------------------------------	------------	---	--	---------------------------	--------------------------	--

Tabla 17. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Plerixafor

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Abdel- Rahman <i>et al</i> 2013	Jordania US\$ NR	Pacientes que han experimentado al menos una intento previo de PBSCs	Plerixafor + GCSF (PG) vs GCSF +/- Chemotherapy (GC)	Mobilization Process La movilización de células fue monitoreada diariamente contabilizando la circulación de células blancas y células CD34+ en la sangre periférica	menor a un año	No aplicable por el horizonte de tiempo aplicado	Perspectiva Ministerio de Salud Jordania	Esta investigación no recibió pago alguno, de agencia pública, comercial o sin fines de lucro.	US\$ 25,700	One-way (unidireccional)	US\$ 244,714/Movilización Exitosa	\$284 - \$1316	Plerixafor como tratamiento de rescate en este grupo de pacientes mostró algún mejoramiento en el éxito de la tasa de movilización de PBSCs y el subsecuente transplante pero con un incremento significativo del costo.
Tichopád <i>et al</i> 2013	República Checa Dólar 2012	Pacientes con problemas de movilización de células madres Poor mobilizers (PM)	Plerixafor "on demand" (POD) vs Mobilización estándar (SSP) vs Remobilización estándar sin Plerixafor (SSNP)	Modelo de árbol de decisión	Considera el comienzo de la primera movilización y el final la conclusión de movilización de éxito o falla, considerando la re- movilización en caso de que alguien lo requiera	NA	Perspectiva del pagador	NR	\$7,197 \$8,049 \$5,991	NA	94,9% 94,7% 84,7%	1,000,000 Kč/QALY (3 × GDP)	Plerixafor es mejor y más barato si es usada "on deman" que dentro de una subsecuencia de re-movilización

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias para cada uno de los tratamientos evaluados son los siguientes:

Bortezomib

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda el financiamiento para bortezomib para el tratamiento en pacientes que han rechazado o son reincidentes después del último tratamiento realizado, como también es recomendado como un componente de inducción para la terapia del trasplante de células madre autólogo (ASCT por sus siglas en inglés) para pacientes recientemente diagnosticados con Mieloma Múltiple quienes son aptos para el trasplante de ASCT. El comité no recomienda el financiamiento para bortezomib (Bortezomib) post-ASCT como una consolidación o terapia de mantenimiento para pacientes con MM. (85,86)
- **Australia, PBAC:** Recomendación el financiamiento de bortezomib para el tratamiento de Mieloma Múltiple para pacientes que reúnen criterios certeros sobre la base del costo-efectivo aceptable. (87)
- **Inglaterra, NICE:** Es recomendado como una opción para mieloma múltiple en pacientes en el primer rechazo habiendo recibido una terapia antes y quienes han sufrido, o no están aptos para el trasplante de médula ósea. (88)
- **Uruguay, FNR:** El FNR incorpora a sus prestaciones la cobertura del tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib, de acuerdo a criterios establecidos como, presencia de lesiones líticas u osteoporosis severa, Insuficiencia renal vinculable al mieloma (creatinina > 2 mg/dl), Anemia (hemoglobina << 10 gr/dl o 2 gr/dl << la normal), Hipercalcemia (> 11.5 mg/dl) y Plasmocitoma extramedular. (89)

Lenalidomida

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda el financiamiento de lenalidomida (Revlimid) como una opción para el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple que no están aptos para el trasplante autólogo de células madres condicional sobre el costo efectividad, siendo mejorado a un nivel aceptable. El tratamiento debería ser en combinación con dexametasona para pacientes con un ECOG OS menor o igual a 2 y aún con la enfermedad en progresión (90).
- **Australia, PBAC:** Recomendación el financiamiento de lenalidomida, en combinación con dexametasona como terapia de primera línea para pacientes que son diagnosticados recientemente con mieloma múltiple, sobre la base de ser mayormente costo efectivo en comparación con thalidomida más melphalan más prednisona(91).
- **Inglaterra, NICE:** Lenalidomida en combinación con dexametasona es rocomendado, como una opción para el tratamiento de mieloma múltiple solo en pacientes que ha recibido dos o más terapias anteriores. También para pacientes que actualmente recibe lenalidomida y que no ha recibido tratamientos anteriores para el mieloma múltiple (20).

Plerixafor

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) no recomienda el financiamiento para plerixafor para pacientes con mieloma múltiple (92).
- **Australia, PBAC:** Recomendación financiar plerixafor bajo el programa especial s100 para medicamentos de alta especialidad en beneficio en conjunto con un agente G-CSF, en pacientes con mieloma múltiple que requieren un trasplante de células madres autólogo quienes reúnen ciertos criterios. La recomendación fue realizada sobre la base de comparaciones aceptables de efectividad y costo-efectividad sobre G-CSF + quimioterapia (93).
- **Inglaterra, NICE:** Plerixafor no arroja resultados.

Acuerdos de Riesgo Compartido

Bortezomib

En Inglaterra se encuentra un esquema de acceso al paciente que consiste en un compromiso de “Response scheme” el cual se concreta como la respuesta mínima que alcanzó la enfermedad (medida como al menos un 25% de reducción en la primera consulta en el suero de proteína M) luego del primer rechazo del tratamiento de cuatro ciclos con Bortezomib. Para personas con mieloma múltiple que no tengan medida del suero del nivel de proteína M (aproximadamente entre 10% y 15% de los pacientes) la respuesta sería juzgada en términos de reducción en la excreción en la orina de una libre ligera cadena (proteína Bence Jones).

Los laboratorios proveedores de este tratamiento no ofrecieron acuerdos de riesgo compartido ni descuentos asociados a volumen.

Lenalidomida

En Inglaterra se encuentra un esquema de acceso al paciente que consiste en un compromiso de “Dose cap” el cual se concreta limitando el máximo costo de lenalidomida para un paciente individual en 26 ciclos de 28 días cada uno, equivalente a 2 años.

El laboratorio proveedor de este tratamiento ofrece costear gratis los 2 primeros ciclos de tratamiento, además de dar un 10% de descuento de los de los 6 meses.

Plerixafor

No se encuentran acuerdos de riesgos compartido.

El laboratorio proveedor de este tratamiento no ofreció acuerdos de riesgo compartido ni descuentos asociados a volumen.

Precio Máximo Industrial

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para lenalidomida en todas sus presentaciones, bortezomib 3.5mg y plerixafor 20mg en ampollas ambos. En el caso de bortezomib 3.5 mg ampolla se encontraron licitaciones de 5 proveedores distintos (Synthon, Laboratorio Chile, Libra Chile, Pharma Investi, Johnson & Johnson), eligiendo el precio mínimo encontrado. En el caso de lenalidomida 10mg y 25mg, se encontraron licitaciones de 2 proveedores distintos (LKM, Tecnofarma).

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. Para bortezomib 3.5mg se utilizó el promedio de Argentina, Brasil y Colombia. 400 mg se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y México. Para lenalidomida de 5mg, 10mg, y 15mg se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y Perú. Para lenalidomida de 25mg se utilizó el promedio de Argentina, Brasil y Colombia. Por último, para Plerixafor 20mg ampolla, se utilizó el promedio de Argentina, Brasil y Colombia. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dolar).

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. Para bortezomib 3,5 mg se utilizó el promedio de las 8 ofertas recibidas (Synthon, Laboratorio Chile, Seven Pharma, Novartis, Pharma Investi, LKM, Recalcine y Johnson & Johnson). Para lenalidomida de 5mg, 10mg y 15mg, se utilizó el promedio de las 2 ofertas recibidas (LKM, Tecnofarma). En el caso de lenalidomida 25mg se utilizó el promedio de las 3 ofertas recibidas (LKM, Tecnofarma y Synthon). El resumen de esta información se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Bortezomib 3.5 mg Ampolla	\$ 250.000	\$ 621.230	\$ 222.800	\$ 222.800
Lenalidomida 10 mg	\$ 116.369	\$ 123.696	\$ 152.350	\$ 116.369
Lenalidomida 15 mg	\$ 75.238	\$ 154.193	\$ 126.005	\$ 75.238
Lenalidomida 20 mg	NR	NR	NR	NR
Lenalidomida 25 mg	\$ 122.886	\$ 149.548	\$ 267.901	\$ 122.886
Lenalidomida 5 mg	\$ 174.847	\$ 113.682	\$ 109.638	\$ 109.638
Plerixafor 20 mg Ampolla	\$ 2.500.000	\$ 3.556.674	\$ 2.850.715	\$ 2.500.000

NR: No reportado

Costo por paciente

Bortezomib

Para el tratamiento de pacientes que han revivido tratamiento previo, se considera la posología recomendada por la EMA, de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Se asumió que la duración del tratamiento correspondía al tiempo hasta la progresión. Esta variable se reporta en los estudios fase II y III (APEX) en el folleto de la EMA y se tomó el mayor tiempo reportado de todos los brazos de los estudios que utilizaron bortezomib (210 días). Se asumió además que el 17% de los pacientes podría presentar neuropatías grado 2 o 3 y, por lo tanto, disminuir la dosis de bortezomib a 1 mg/m². El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 1.266.234 (con IVA incluido) por ampolla de 3,5mg. De esta manera, el costo anual por paciente es aproximadamente \$ 91.168.848.

Lenalidomida

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante, la dosis utilizada fue la aprobada por la EMA (25 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días) y la duración del tratamiento fue tomada de un estudio de seguimiento en este subgrupo de pacientes que reporta un promedio de sobrevida libre de progresión de 11,1 meses (94). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 5.984.200 (con IVA incluido) por caja de 21 comprimidos de 25mg. De esta manera, el costo anual para pacientes sin tratamiento previo es aproximadamente \$ 71.169.230.

Plerixafor

Se utilizó una dosis de 20 mg/día por inyección subcutánea (SC) y una duración estimada de tratamiento de acuerdo al máximo tiempo explicitado en el folleto EMA (7 días). No se pudo obtener el precio de venta en IMS por lo que se utilizó el precio de la última licitación de Mercado Público encontrada por un precio de \$ 4.199.063 por 1 vial. De esta manera, el costo anual para pacientes sin tratamiento previo es aproximadamente de \$31.141.241.

Impacto Presupuestario

El impacto presupuestario se estima de acuerdo a la cantidad de beneficiarios que se pueden encontrar de cada uno de los tratamientos considerados para el mieloma múltiple y sus indicaciones aprobadas. En Chile, el Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile (Quinquenio 2003-2007) del Ministerio de Salud, reporta una incidencia de 2,9 casos/100.000 habitantes en hombres y de 2,5 en las mujeres, llegando a una población estimada de 480 pacientes año aproximadamente. De estos pacientes, se asume que anualmente reciben trasplante alrededor de 90 pacientes. El resto, se estimó que 62% estaría en 1ra línea, 27% en

segunda línea y el 10% necesitaría una 3ra línea de tratamiento (95). Las posologías utilizadas corresponden a las aprobadas por el ISP en cada una de las indicaciones de los medicamentos analizados. La duración de los tratamientos fue descrita en título anterior junto a su fuente.

Se asumió además que el 17% de los pacientes podría presentar neuropatías grado 2 o 3 y, por lo tanto, disminuir la dosis de bortezomib a 1 mg/m². En conjunto, para los pacientes candidatos a trasplantes, se asumió que se usó bortezomib en tratamiento de inducción dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días.

De acuerdo a la posología aprobada en pacientes que no han sido previamente tratadas y candidatos a recibir un trasplante de células hematopoyéticas como tratamiento de inducción, bortezomib se usa combinado con dexametasona y talidomida. La posología de la dexametasona combinada con bortezomib para este subgrupo de pacientes es 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento. La posología utilizada de la talidomida en este mismo subgrupo de pacientes combinada con bortezomib es de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg los días 15-28 y posteriormente 200 mg al día a partir del ciclo 2 en combinación con dexametazona y bortezomib. En el caso de Lenalidomida, de acuerdo a la indicación aprobada por la EMA se indica en conjunto con dexametasona 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días del 1 al 4, cada 28 días. Los precios de estos medicamentos fueron tomados de licitaciones adjudicadas, publicadas durante el 2018 en mercado público. Para la población en estudio, el costo de estos tratamientos concomitantes se muestra en la Tabla 19.

Tabla 19. Costos del tratamiento concomitante para bortezomib y lenalidomida

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Talidomida	\$ 36	\$ 37	\$ 42	\$ 52	\$ 63
Dexametasona	\$ 31	\$ 32	\$ 35	\$ 41	\$ 47

Millones de pesos chilenos

Para el impacto presupuestario se asume que los pacientes necesitan exámenes diagnósticos de entrada. Para la determinación de la actividad de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento luego de la recaída, se asume que toda la población en tratamiento necesita al menos una de las pruebas de imágenes TAC, RMN o PET/CT. El precio de ambos exámenes diagnósticos fue obtenido del arancel MLE de FONASA y el costo para la población total se resume en la Tabla 20.

Tabla 20. Costo exámenes de confirmación diagnóstico

Examen	Año 1
Resonancia Magnética Nuclear	\$ 68
PET/CT	\$ 142
TAC	\$ 21

Millones de pesos chilenos

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

La Tabla 21 muestra el impacto presupuestario estimado para los tratamientos analizados del mieloma múltiple.

Tabla 21. Impacto presupuestario estimado para los tratamientos analizados del mieloma múltiple.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Plerixafor	\$ 2.803	\$ 2.917	\$ 3.036	\$ 3.160	\$ 3.288
Bortezomib	\$ 1.312	\$ 1.366	\$ 1.422	\$ 1.479	\$ 1.539
Lenalidomida	\$ 2.890	\$ 2.921	\$ 2.951	\$ 2.982	\$ 3.012

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES



Departamento de Procesos Clínicos Integrados
División de Gestión Redes asistenciales
Subsecretaría de Redes Asistenciales

Evaluación de RED Patologías Ley 20.850 (4° Decreto)

Santiago, Agosto 2018

Nombre Patología: Mieloma Múltiple

Garantía: Tratamiento Farmacológico de plerixafor

Vía de Administración: SUBCUTANEO

Población Bajo Control: No existe, pero debiera acercarse a 360 casos.

SERVICIO DE SALUD	Tasa 20*100.000
ARICA	4
IQUIQUE	7
ANTOFAGASTA	11
ATACAMA	6
COQUIMBO	17
VALPARAISO - SAN ANTONIO	11
VIÑA DEL MAR - QUILLOTA	20
ACONCAGUA	6
METROPOLITANO NORTE	18
METROPOLITANO OCCIDENTE	26
METROPOLITANO CENTRAL	20
METROPOLITANO ORIENTE	16
METROPOLITANO SUR	25
METROPOLITANO SUR ORIENTE	30
O'HIGGINS	20
MAULE	24
ÑUBLE	11
CONCEPCION	13
TALCAHUANO	8
BIO-BIO	9
ARAUCO	4

ARAUCANIA NORTE	5
ARAUCANIA SUR	17
VALDIVIA	8
OSORNO	6
RELONCAVÍ	9
CHILOÉ	4
AYSEN	2
MAGALLANES	3
Total general	360

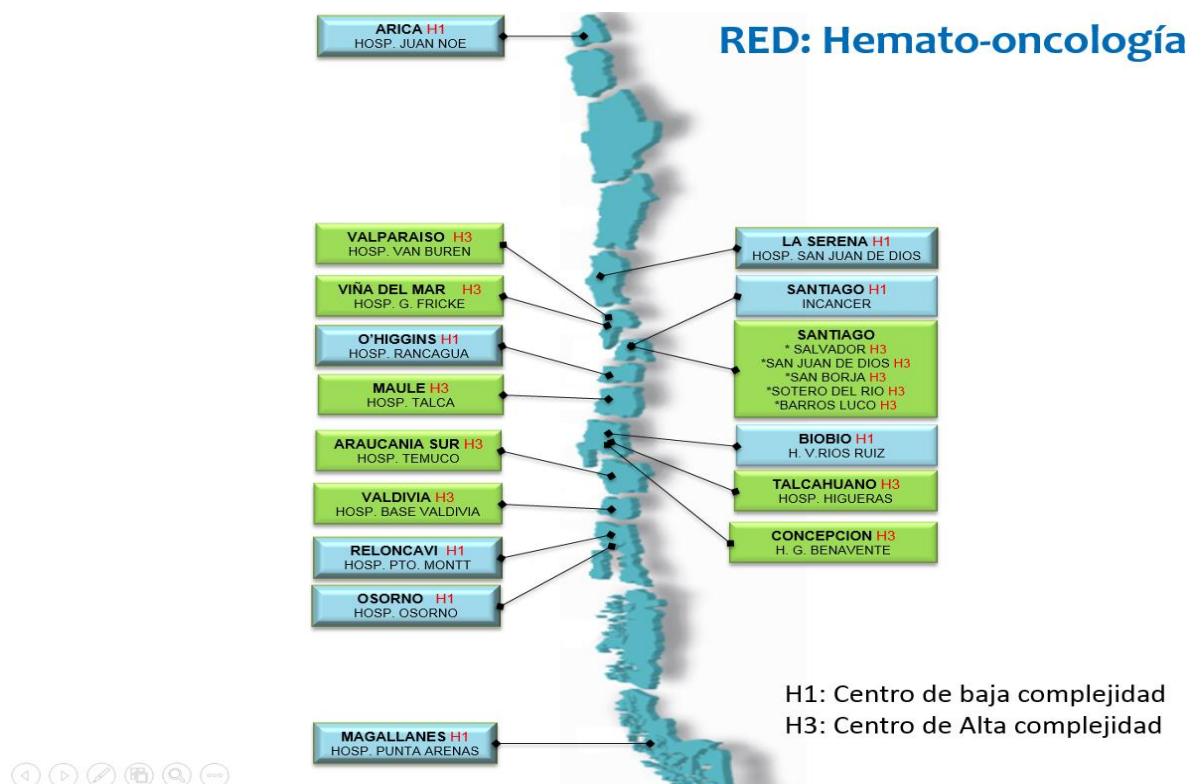
Especialidades requeridas: Hematoncólogo, Nefrólogo, Radioterapeuta, Traumatólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia y dispensación de medicamento, Enfermera para evaluación de paciente y administración de medicamento

Exámenes Asociados: RNM, Biopsia, Medicina Nuclear, PET –CT

Red de atención Potencial:

Red de Atención de patología Hematológicas según mapa de Red



Brechas:

- Oferta de Especialistas
- Equipamiento y profesionales capacitados en PET CT
- Preparación Oncológica

Conclusión: Recomendación media. Actualmente se cuenta con una Red Potencial de atención, dada la vía de administración del medicamento no presenta dificultad para su implementación, sin embargo, debe considerarse la brecha de especialistas y de Imagenología Compleja pudiendo afectar el proceso clínico de atención.



*Departamento de Procesos Clínicos Integrados
División de Gestión Redes asistenciales
Subsecretaría de Redes Asistenciales*

Evaluación de RED Patologías Ley 20.850 (4° Decreto)

Santiago, Agosto 2018

Nombre Patología: Mieloma Múltiple

Garantía: Terapia de inducción pre trasplante autólogo de células madres y post trasplante

Tratamiento Farmacológico Bortezomib

Vía de Administración: Endovenoso

Población Bajo Control: No existe, pero según incidencia debiera acercarse a 360 casos.

SERVICIO DE SALUD	Tasa 20*100.000
ARICA	4
IQUIQUE	7
ANTOFAGASTA	11
ATACAMA	6
COQUIMBO	17
VALPARAISO - SAN ANTONIO	11
VIÑA DEL MAR - QUILLOTA	20
ACONCAGUA	6
METROPOLITANO NORTE	18
METROPOLITANO OCCIDENTE	26
METROPOLITANO CENTRAL	20
METROPOLITANO ORIENTE	16
METROPOLITANO SUR	25
METROPOLITANO SUR ORIENTE	30
O'HIGGINS	20
MAULE	24
ÑUBLE	11
CONCEPCION	13
TALCAHUANO	8
BIO-BIO	9
ARAUCO	4

ARAUCANIA NORTE	5
ARAUCANIA SUR	17
VALDIVIA	8
OSORNO	6
RELONCAVÍ	9
CHILOÉ	4
AYSEN	2
MAGALLANES	3
Total general	360

Especialidades requeridas: Hematoncólogo, Nefrólogo, Radioterapeuta, Traumatólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia y dispensación de medicamento, Enfermera para evaluación de paciente y administración de medicamento

Exámenes Asociados: RNM, Biopsia, Medicina Nuclear, PET –CT

Red de atención Potencial: Actualmente el Trasplante autólogo de células hematopoyéticas se realiza en los siguientes centros:

- Hospital del Salvador
- Hospital Clínico de la Pontífice Universidad Católica
- Clínica santa María
- Clínica Alemana

Brechas:

- Oferta de Red Publica
- Preparación Oncológica
- Sillones de Quimioterapia

Conclusión:

Recomendación baja: Actualmente se cuenta solo con un centro público y tres privados para realizar este trasplante, la administración de este fármaco se debe realizar en la red mencionada tanto previa como post trasplante, existiendo brecha importante para su implementación en el sector público.

NOTA : El medicamento se usa en combinación con dexametasona, y talidomida los cuales no se encuentran financiados.



Departamento de Procesos Clínicos Integrados
División de Gestión Redes asistenciales
Subsecretaría de Redes Asistenciales

Evaluación de RED Patologías Ley 20.850 (4° Decreto)

Santiago, Agosto 2018

Nombre Patología: Mieloma Múltiple

Garantía: Tratamiento Farmacológico de lenalidomida

Vía de Administración: Oral

Población Bajo Control: No existe, pero según incidencia debiera acercarse a 360 casos.

SERVICIO DE SALUD	Tasa 20*100.000
ARICA	4
IQUIQUE	7
ANTOFAGASTA	11
ATACAMA	6
COQUIMBO	17
VALPARAISO - SAN ANTONIO	11
VIÑA DEL MAR - QUILLOTA	20
ACONCAGUA	6
METROPOLITANO NORTE	18
METROPOLITANO OCCIDENTE	26
METROPOLITANO CENTRAL	20
METROPOLITANO ORIENTE	16
METROPOLITANO SUR	25
METROPOLITANO SUR ORIENTE	30
O'HIGGINS	20
MAULE	24
ÑUBLE	11
CONCEPCION	13
TALCAHUANO	8
BIO-BIO	9
ARAUCO	4
ARAUCANIA NORTE	5
ARAUCANIA SUR	17
VALDIVIA	8

OSORNO	6
RELONCAVÍ	9
CHILOÉ	4
AYSEN	2
MAGALLANES	3
Total general	360

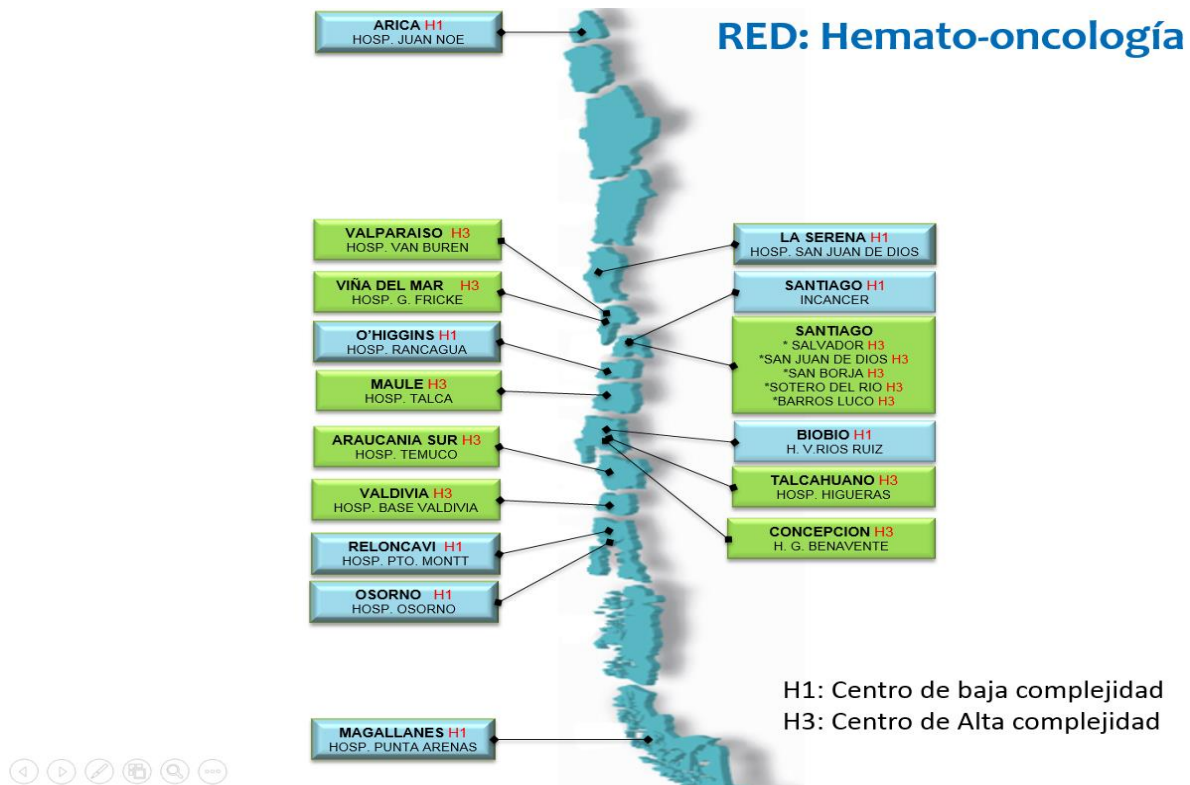
Especialidades requeridas: Hematoncólogo, Nefrólogo, Radioterapeuta, Traumatólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia y dispensación de medicamento, Enfermera para evaluación de paciente y administración de medicamento

Exámenes Asociados: RNM, Biopsia, Medicina Nuclear, PET –CT

Red de atención Potencial:

Red de Atención de patología Hematoncológicas según mapa de Red



Brechas:

- Oferta de Especialistas
- Equipamiento y profesionales capacitados en PET CT
- Preparación Oncológica

Conclusión:

Recomendación media. Actualmente se cuenta con una Red Potencial de atención, dada la vía de administración del medicamento no presenta dificultad para su implementación, sin embargo, debe considerarse la brecha de especialistas y de Imagenología Compleja pudiendo afectar el proceso clínico de atención.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a los estudios de Bortezomib fueron financiado respectivamente por Janssen-Cilag, M.D. Anderson Cancer Center y Cephalon Oncology, el European Group for Blood and Marrow Transplantation, por el Millennium Pharmaceuticals/Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, por PETHEMA Foundation y Janssen-Cilag and Pharmion y por Nordic Myeloma Study Group. Sobre los estudios relacionados con Plerixafor, uno fue financiado por Case Comprehensive Cancer Center y los otros dos ensayos por Genzyme Corporation. En el caso de Lenalidomida, los estudios fueron financiados respectivamente por Celgene, University Hospital, Toulouse, Southwest Oncology Group, Fondazione Neoplasie Sangue Onlus, National Cancer Institute (NCI) y por Millennium Pharmaceuticals, Inc. No se encontraron ECA para Bendamustina.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a Plerixafor, un estudio declaró no haber recibido financiamiento y otro no reportó si recibió o no financiamiento. En relación a Bortezomib y Lenalidomide los estudios declaran haber recibido financiamiento por parte de la Industria farmacéutica.

El estudio de costo-efectividad de lenalidomida realizado en Chile, declara financiamiento por la empresa Tecnofarma S.A. sin embargo, declaran que la empresa no tuvo influencia en el diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos. Además, declaran que no hubo influencia en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito por parte de la compañía que financió el estudio.

Repercusiones sociales

Debe tenerse en consideración que el mieloma múltiple afecta principalmente a personas de la tercera edad, aunque también puede presentarse en personas más jóvenes. Las lesiones óseas líticas producen dolor óseo y discapacidad funcional. Esto afecta en la vida de las personas haciéndolas requerir asistencia en actividades la vida diaria, afectando su empleabilidad y alterando potencialmente las dinámicas familiares. El uso de bortezomib en el tratamiento de las personas con Mieloma Múltiple disminuye la mortalidad en estas personas; el uso de daratumumab y plerixafor podría tener efecto en la mortalidad de las personas con mieloma múltiple; la lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad; sobre bendamustina no se obtuvieron estudios. No se obtuvo información sobre los efectos de los tratamientos evaluados en la calidad de vida o funcionalidad de las personas con mieloma múltiple.

Repercusiones jurídicas

Bortezomib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab pegol.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico, a excepción de la oferta de Seven Pharma, la cual no cumple con la vigencia requerida.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí, sin perjuicio de que se consideró para el promedio una oferta que no es viable desde el punto de vista jurídico (Seven Pharma Chile S.P.A.)

Plerixafor

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab pegol.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Lenalidomida

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab pegol.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Bendamustina

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registra 1 acuerdos extracontractual para bendamustina, pero asociado a la patología Linfoma no Hodgkin.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Por falta de evidencia favorable, no alcanzo a sobrepasar el primer análisis secuencial, por lo que no se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	No se recibieron ofertas.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	No se llegó a esta etapa de análisis.

REFERENCIAS

1. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*. 2007;100(10):635–40.
2. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934–41.
3. National Institute for Health and Care Excellence. multiple-myeloma-costing-statement-TA171. 2009.
4. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2017 . *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
5. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol*. 2004;127(3):299–304.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):blood-2010-05-282632.
7. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
8. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma : a population-based study. *Blood*. 2015;116(25):5501–7.
9. Egresos Hospitalarios - DEIS [Internet]. [cited 2018 Jul 29]. Available from: <http://www.deis.cl/estadisticas-egresoshospitalarios/>
10. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(1):49–63.
11. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1094–101.
12. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132(4):410–51.
13. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol*. 2003;121:749–57.
14. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma [Internet]. [cited 2018 Jul 30]. Available from: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/>
15. Mihailovic J, Goldsmith SJ. Multiple myeloma:18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging. *Semin Nucl Med*. 2015;45(1):16–31.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Managing myeloma - NICE Pathways [Internet]. [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma#path=view%3A/pathways/myeloma/managing-myeloma.xml&content=view-index>
17. National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in

- multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. 2014;(April).
18. (EMA) EMA. Resumen De Las Características Del Producto. Darzalex. 2013;196.
 19. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Use of Plerixafor for Stem Cell Mobilisation. 2014;
 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. 2009;
 21. Bendamustine Hydrochloride 2.5mg/ml Powder for Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC).
 22. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. In: Scott K, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD010816.
 23. Gao M, Yang G, Han Y, Kong Y, Wu H, Tao Y, et al. Single-agent bortezomib or bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12202–10.
 24. Huang H, Zhou L, Peng L, Fu W, Zhang C, Hou J. Bortezomib–thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2014 Sep;38(9):1048–54.
 25. 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.
 26. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):18–24.
 27. Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) *versus* Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(5):702–10.
 28. Liu X, He CK, Meng X, He L, Li K, Liang Q, et al. Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1459–69.
 29. Peng L, Ye X, Zhou Y, Zhang J, Zhao Q. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2813–24.
 30. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011 Dec;15(41):1–204.
 31. 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.
 32. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor–based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016

- Nov;67:21–37.
33. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr;35(12):1312–9.
 34. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2012 Nov;91(11):1779–84.
 35. Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol*. 2012 Jun;30(2):57–61.
 36. Wang L, Xu Y-L, Zhang X-Q. Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jul;55(7):1479–88.
 37. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016 Feb;2016:1–17.
 38. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan;58(1):153–61.
 39. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671.
 40. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2013 Jul;92(7):935–43.
 41. Zeng Z-H, Chen J-F, Li Y-X, Zhang R, Xiao L-F, Meng X-Y. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:287–98.
 42. Zhu W, Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(46):e5202.
 43. Zou Y, Sheng Z, Lu H, Yu J. Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013 Jun;24(5):527–33.
 44. Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Sep;55(9):2024–31.
 45. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet*. 2010 Dec;376(9758):2075–85.
 46. Sharma M, Khan H, Thall PF, Orlowski RZ, Bassett RL, Shah N, et al. A randomized phase 2 trial of a preparative regimen of bortezomib, high-dose melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid. *Cancer*. 2012 May;118(9):2507–15.
 47. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, 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 Randomi. *J Clin Oncol*. 2012 Jul;30(20):2475–82.
48. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial. *J Clin Oncol*. 2010 May;28(13):2259–66.
49. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez 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;120(8):1589–96.
50. Mellqvist U-H, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013 Jun;121(23):4647–54.
51. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. In: Skoetz N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. CD010615.
52. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Hematopoietic Stem Cell Mobilization Strategies for Autologous Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1191–203.
53. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef INM, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009 Apr;113(23):5720–6.
54. Genzyme a SC. Evaluation of the Safety and Efficacy of the Addition of AMD3100 to a G-CSF Mobilization Regimen in Patients With Lymphoma (NHL and HD) and Multiple Myeloma (MM). - Full Text View - ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. 2007.
55. Case Comprehensive Cancer Center. Filgrastim With or Without Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide - Full Text View - ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. 2011.
56. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017 Feb;1(7):455–66.
57. Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3073–80.
58. Kong Y, Hu L, Chen G, Wang H, Yang G, Gao M, Wu X, Zhang Y, Zhan F, Dai B SJ. Combination therapy with lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma: A meta-analysis of phase iii randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016. p. 10838–46.
59. Qiao S-K, Guo X-N, Ren J-H, Ren H-Y. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May;128(9):1215–22.
60. Wang H, Halida Y WT. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory

- multiple myeloma: a systematic review. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). 2011.
61. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2016 Mar;108(3).
 62. Yang B, Yu R, Chi X, Lu X. Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. D'Incalci M, editor. *PLoS One.* 2013 May;8(5):e64354.
 63. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance Therapy with Immunomodulatory Drugs after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hills RK, editor. *PLoS One.* 2013 Aug;8(8):e72635.
 64. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jul;8(28):46593–600.
 65. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017 May;8(20):34001–17.
 66. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma : a meta-analysis of 37 trials. *Oncotarget.* 2015 Jul;8(24):39805–17.
 67. Zou Y, Sheng Z, Niu S, Wang H, Yu J, Xu J. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2013 Oct;54(10):2219–25.
 68. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 Nov;357(21):2133–42.
 69. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May;366(19):1782–91.
 70. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010 Dec;116(26):5838–41.
 71. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May;366(19):1759–69.
 72. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov;357(21):2123–32.
 73. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(10):895–905.
 74. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012 May;119(19):4375–82.

75. Chile ISP de. Resolución exenta 557. Modifica los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen Lenalidomida. 2013.
76. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):189–97.
77. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ.* 2011;14(6):690–7.
78. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Heal Econ.* 2013;14(3):507–14.
79. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res.* 2013;5:37.
80. Aceituno S, Gozalbo I, Appierto M, Lizán T L. Cost-effectiveness of lenalidomide in combination with dexamethasone compared to bortezomib in combination with dexamethasone for the second-line treatment of multiple myeloma in Chile. *Medwave* [Internet]. 2018 Jun 26 [cited 2018 Jul 30];18(03):e7220–e7220. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/English/Original/HealthEconom/7222>
81. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol.* 2010;85(6):484–91.
82. Abdel-Rahman F, Tuffaha HW, Sharma S, Jazar HA, Hussein N, Saad A, et al. GCSF with or without chemotherapy compared to Plerixafor with GCSF as salvage mobilization regimen in patients with multiple myeloma and lymphoma: Collection effectiveness and cost effectiveness analysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(2):130–6.
83. Tichopád A, Vítová V, Kořístek Z, Lysák D. Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients. *J Clin Apher.* 2013;28(6):395–403.
84. Aceituno S, Gozalbo I, Appierto M, Lizán T L. Cost-effectiveness of lenalidomide in combination with dexamethasone compared to bortezomib in combination with dexamethasone for the second-line treatment of multiple myeloma in Chile. *Medwave* [Internet]. 2018 Jun 26 [cited 2018 Aug 30];18(03):e7220–e7220. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/English/Original/HealthEconom/7222>
85. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Provincial funding summary, Bortezomib (Velcade) for Multiple Myeloma. 2013;
86. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. pCODR Expert Review Committee (pERC), Final Recommendation. 2013;
87. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document. 2007;
88. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. 2007;
89. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento del Mieloma Múltiple con Bortezomib. 2013;
90. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Final Recommendation for Lenalidomide (Revlimid) Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 2015;
91. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document, Lenalidomide. 2016;
92. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Final Recommendation for Plerixafor. 2012;

93. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document, Plerixafor. 2013;
94. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147–52.
95. Blommestein HM, Verelst SGR, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *Eur J Haematol*. 2016;96(2):198–208.

14. 17. ANEXO 1

Análisis costo-efectividad de lenalidomida en combinación con dexametasona frente a bortezomib combinado con dexametasona en el tratamiento en segunda línea del mieloma múltiple en Chile.

(<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/EvalEconom/7220>)

