



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de bortezomib y
lenalidomida comparados con regímenes
que no los contienen para pacientes con
mieloma múltiple**

Reporte N° 135

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Laura Catalina Prieto Pinto. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería-Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Virginia Abello Polo. Médica, Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Jheremy Enrique Reyes. Médico, Especialista en Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocaruncho Ariza por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Lorena Andrea Cañón Betancour. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Prieto L, Vanegas E, Abello V, Reyes JE. Efectividad y seguridad de bortezomib y lenalidomida comparados con regímenes que no los contienen para pacientes con mieloma múltiple. Reporte N° 135. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción.....	9
1.Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1 Condición de salud de interés.....	10
1.2 Tecnologías en salud de interés	11
2.Preguntas de evaluación	15
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	15
2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación	16
2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	17
3.....Metodología	18
3.1 Criterios de elegibilidad.....	19
3.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	25
3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia	25
3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	25
4.....Resultados	26
4.1 Búsqueda de evidencia	26
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	26
4.3 Calidad de la evidencia	26
4.4 Síntesis de la evidencia	26
4.5 Descripción de los estudios.....	26
4.6 Efectividad y seguridad.....	26
5. Discusión	29
Referencias bibliográficas.....	33
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	36
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	39
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	40
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	43

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	44
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión	45
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).	46
Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	49

Abreviaturas y siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MeSH	Medical Subject Headings
MM	Mieloma múltiple
POS	Plan Obligatorio de Salud
RC	Respuesta completa
RG	Respuesta global
RICB	Regímenes de inducción que contienen bortezomib
RINCB	Regímenes de inducción que no contienen bortezomib RINCB
RP	Respuesta parcial
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Resumen ejecutivo

Introducción: el mieloma múltiple (MM) es un desorden neoplásico de células plasmáticas que representa aproximadamente el 1% de las enfermedades neoplásicas y el 10% de las neoplasias hematológicas; la edad promedio de diagnóstico es de 70 años. Se clasifica como asintomático y sintomático, de acuerdo con el compromiso de órganos o tejidos, el cual se caracteriza por elevación del calcio sérico, insuficiencia renal, anemia y enfermedad ósea. La introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la disponibilidad de nuevos medicamentos, ha modificado el tratamiento y mejorado su pronóstico.

Objetivo: evaluar los beneficios y riesgos del uso de bortezomib y lenalidomida para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Metodología: se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, la Librería Cochrane y LILACS. Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por consenso. La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada empleando la herramienta AMSTAR.

Resultados: se identificaron 29 referencias, de las cuales se incluyeron 3 revisiones sistemáticas de alta calidad. Se presentan los datos de efectividad y seguridad de comparaciones entre regímenes que contienen bortezomib o lenalidomida con aquellos que no contienen estos agentes, en términos de parámetros de respuesta específica, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y eventos adversos.

Conclusiones: Tanto bortezomib como lenalidomida son alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple. Los eventos adversos más comúnmente relacionados con el uso de estos medicamentos son el herpes zoster y la neuropatía periférica para bortezomib, y trombosis venosa profunda para lenalidomida.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud (POS) y como resultado de un proceso de priorización, seleccionó un conjunto de tecnologías con el fin de realizar su evaluación de efectividad y seguridad en indicaciones específicas, dentro de los que se encuentran bortezomib y lenalidomida en mieloma múltiple.

El mieloma múltiple (MM) es un desorden neoplásico de células plasmáticas, caracterizado por la proliferación clonal de células malignas en la médula ósea. Es típicamente sensible a una variedad de medicamentos citotóxicos y a pesar que el tratamiento no es curativo, éste tiene como objetivo controlar la enfermedad y minimizar los efectos sistémicos. En los últimos años, la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la disponibilidad de nuevos medicamentos más efectivos, han mejorado su pronóstico, presentando mejores tasas de supervivencia global y menores tasas de progresión de la enfermedad.

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de bortezomib y lenalidomida en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

El mieloma múltiple (MM) es un desorden neoplásico de células plasmáticas, caracterizado por la proliferación clonal de células malignas en la médula ósea. Se origina a partir de una proliferación premaligna de células plasmáticas monoclonales; posteriormente, cambios secuenciales, tanto genéticos como microambientales, conducen a una transformación maligna de estas células (1).

Representa aproximadamente el 1% de las enfermedades neoplásicas y el 10% de las neoplasias hematológicas (2). La Sociedad Americana contra el Cáncer registró en Estados Unidos para el año 2010, un total de 20,180 nuevos casos de MM y 10,650 muertes; según las estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute), en el periodo entre 2005 y 2009, la incidencia anual entre los 45 y 49 años fue de 3 casos por cada 100,000 personas, la cual aumenta de manera significativa con la edad, siendo 10 veces mayor entre los 75 y 79 años, con un promedio de 35 casos por cada 100,000 personas (3), (4). El registro del Instituto Nacional de Cancerología del año 2001 (5), establece que los tumores malignos del sistema hematopoyético representaron un 6,9% del total de las neoplasias admitidas en ese año; de éstos, 7,5% correspondían a casos de MM. Según el registro de mortalidad por cáncer en Colombia del año 2005 (6), las muertes generadas por cáncer representan el 15% de todas las muertes del país, de las cuales, el MM es responsable de aproximadamente un 1%. Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO el total de casos registrados en Colombia con diagnóstico de MM, durante los años 2009 y 2013 fue de 4,953, con un promedio de 990 casos por año.

La edad promedio de diagnóstico es de 70 años; 37% de los pacientes son menores de 65 años y 26% se encuentran entre los 65 y 74 años (1), siendo la edad uno de los principales factores de riesgo. Se ha identificado adicionalmente, un mayor número de casos en hombres que en mujeres, con una razón de 12:10; así mismo, se ha descrito una mayor probabilidad, cercana a dos veces, de presentar MM en personas de raza negra (7).

El MM evoluciona más comúnmente a partir de una gamapatía monoclonal de significado clínico indeterminado, condición considerada como benigna, para la cual se reporta una tasa de transformación maligna del 1% a 2% anual. Se clasifica como asintomático y sintomático, de acuerdo con el compromiso de órganos o tejidos, el cual se caracteriza por elevación del calcio sérico, insuficiencia renal, anemia y enfermedad ósea.

El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de por lo menos 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y proteínas monoclonales en suero y orina. En los últimos años, la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la

disponibilidad de nuevos medicamentos más efectivos, ha modificado el tratamiento y mejorado su pronóstico y se reporta una supervivencia global a 5 años de 34% (8).

El MM sintomático debe ser tratado de manera inmediata, mientras que el mieloma asintomático requiere únicamente observación clínica, ya que no se ha demostrado un beneficio clínico con la quimioterapia convencional (1). El tratamiento inicial depende de la elegibilidad para recibir TPH, el cual es determinado por la edad, estado funcional, y comorbilidades. El TPH es precedido generalmente por algunos ciclos de quimioterapia cuyo objetivo es reducir la carga celular tumoral, previo a la movilización de progenitores hematopoyéticos (9).

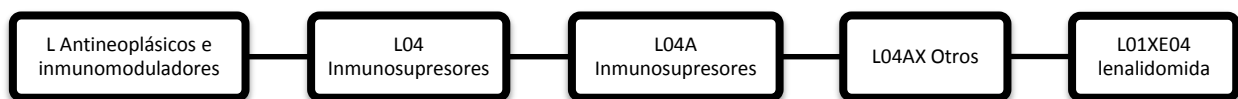
1.2 Tecnologías en salud de interés

El tratamiento convencional del mieloma múltiple incluye quimioterapia con agentes como melfalan o prednisolona u otros agentes intravenosos; este tipo de tratamiento tiene fines paliativos. El trasplante de médula ósea es otra opción terapéutica.(10) Dentro de los medicamentos empleados en la quimioterapia tradicional están: melfalan, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina doxorubicina liposomal; además se emplean inmunomoduladores como: talidomida, lenalidomida, pomalidomida y otros medicamentos de origen biológico como : bortezomib y carfilzomib (11).

1.2.1 Clasificación ATC (Lenalidomida)

Lenalidomida pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, y está clasificado como otros inmunomoduladores. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE(12).

Ilustración 1. Estructura del grupo de y sus comparadores



Fuente : construcción propia (12)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: posee acciones antineoplásicas, inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. Inhibe la proliferación e induce la apoptosis de algunos tipos de células en condiciones de salud como mieloma múltiple, síndrome mielo displásico, linfoma del manto. Activa además la inmunidad celular mediado por los linfocitos T y lo

natural killer, aumenta los niveles de células T/NK e inhibe citoquinas proinflamatorias por monocitos. (13)

Dosificación y forma de administración: Para mieloma múltiple se recomienda administrar 25mg por vía oral diaria, en ciclos de 28 días, los días 1 a 21. Se recomienda administrar junto a dexametasona 40mg diarios por vía oral, los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, durante los primeros 4 ciclos de tratamiento. Para los ciclos siguientes, se administrará lenalidomida siguiendo el mismo esquema y la dexametasona se mantiene la dosis diaria y se cambia a los días 1 a 4. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la condición y el estado del paciente. (13)

Precauciones: Dentro de las alertas del inserto (Black box warning), se incluyen toxicidad hematológica grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia), puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento; tromboembolismo arterial y venoso, se debe monitorizar esta condición; no se recomienda emplear en pacientes con historia de toxicidad asociada al uso de talidomida (rash tipo 4); se ha reportado hepatotoxicidad, requiere monitoreo, interrupción y/o ajuste de dosis; en pacientes con falla renal (ClCr igual o menor a 60mL/min), incluyendo pacientes con diálisis requiere ajuste; se debe emplear métodos anticonceptivos especialmente en hombres sexualmente activos; no se deben realizar donaciones de semen hasta 28 días posteriores a la terminación del tratamiento; se ha reportado angioedema fatal, si ocurre se debe interrumpir el tratamiento; no se debe donar sangre hasta un mes posterior a la administración de la última dosis; en pacientes ancianos puede incrementarse el riesgo de generar tromboembolismo, fibrilación atrial y falla renal; se ha reportado lisis tumoral, algunas veces fatal por lo que se debe hacer seguimiento.

Contraindicaciones: en embarazo es teratogénico (categoría X FDA), hipersensibilidad a lenalidomida o a lactosa, mujeres con capacidad de gestación a menos que cumplan con programa de prevención de embarazo(14).

Reacciones adversas: de acuerdo a los estudios clínicos para mieloma múltiple, la mayoría de los efectos adversos ocurrieron durante las 16 primeras semanas de tratamiento. Los principales RAM fueron tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y neutropenia grado 4. Las RAMS más frecuentes fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%)(13, 14).

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico especializado (Hematólogo) clínico, puede ser empleado de forma ambulatoria, debe hacerse seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. Además tener consideración especial acerca de la recomendación de INVIMA: *“adoptar las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al*

programa nacional de farmacovigilancia del Invima". Es necesario incluir a los pacientes en programas estrictos de prevención de embarazo antes de iniciar el tratamiento.(13, 15)

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

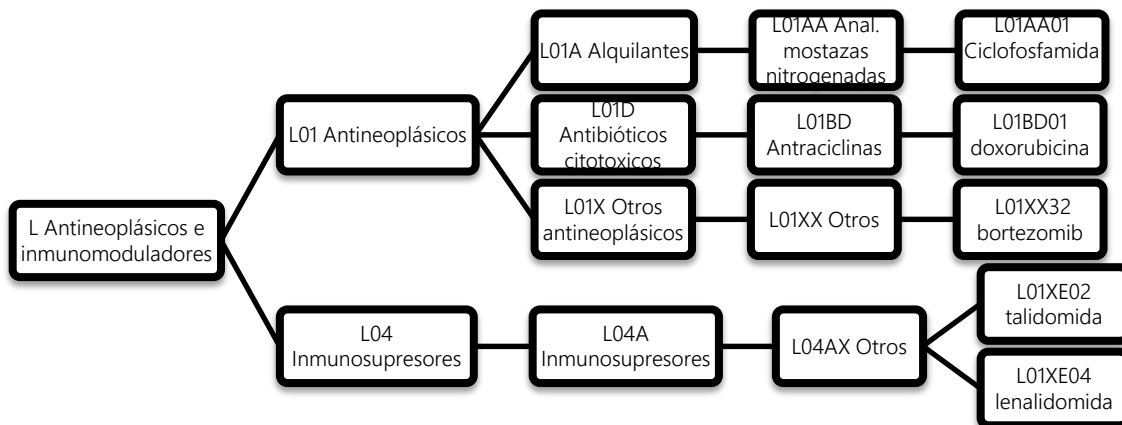
La búsqueda en la base de datos SIVICOS del INVIMA evidenció la existencia de cinco registros sanitarios, para capsulas duras en concentraciones de 5, 25, 15,10 y 20mg. En el Anexo 1 se describen de forma amplia los registros (16).

Indicación aprobada: De acuerdo a la indicación de la ETE el registro sanitario contempla: mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior. (16)

1.2.4 Clasificación ATC (Bortezomib)

Bortezomib pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, y está clasificado como otros antineoplásicos. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES (12).

Ilustración 2. Estructura del grupo de y sus comparadores



Fuente: construcción propia (12)

1.2.5 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un inhibidor de la quimotripsina del proteosoma S26, este proteosoma degrada las proteínas ubiquitinas. La vía ubiquitina-proteosoma es esencial en la secuencia de recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasia en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta

a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica (17).

Dosificación y forma de administración: se recomienda una dosis de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal por vía intravenosa dos veces a la semana durante por dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Los pacientes deben recibir dos ciclos de tratamiento después de la confirmación de respuesta completa. En caso de conseguirlo, se recomienda que los pacientes reciban hasta 8 ciclos de tratamiento. Debe suspenderse ante cualquier síntoma de toxicidad hematológica y ajustarse la dosis en pacientes con síntomas de neuropatía periférica (14, 17).

Precauciones: hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes; se ha reportado falla aguda de hígado en pacientes que reciben múltiples medicamentos; evitar el uso junto a la hierba de San Juan; no se recomienda el uso con inductores de la CYP3A4; se ha reportado hemorragias cerebrales y gastrointestinales, se ha requerido realizar transfusiones; en pacientes con falla cardíaca puede exacerbar los síntomas; casos de cambios en pruebas hepáticas, como aumento de enzimas, hiperbilirrubinemia, hipotensión; la alta carga tumoral antes del tratamiento puede incrementar el síndrome de lisis tumoral; puede generar o exacerbar síntomas de neuropatía periférica; puede ocasionar enfermedades de tipo pulmonar como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración del pulmón, síndrome de dificultad respiratoria aguda; puede ocasionar trombocitopenia y neutropenia(14).

Reacciones adversas: Las reacciones adversas con este medicamento son muy frecuentes, en los estudios clínicos el 100% de los pacientes las presentó y el 17% fueron reacciones graves, que obligaron a la suspensión del tratamiento(17).

Cardiovasculares: hipotensión 1-15%.

Dermatológicas: rash 17-28%.

Gastrointestinales: constipación 18-34%, diarrea 19-52%, pérdida del apetito 14-19%, náusea 16-52%, vómito 9-29%.

Hematológicas: anemia en todos los grados 12-44%, leucopenia 18-48%, linfocitopenia 23-28%, neutropenia 5-87%, trombocitopenia 16-72%.

Musculo-esquelético: artralgia 11-18%, dolor de huesos 2-16%, calambres 5-12% y mialgias 10-12%.

Neurológicos: Astenia 7-16%, mareo 14-23%, disestesia 22-27%, dolor de cabeza 14-26%, neuralgias 10-34%, parestesias 6-19%, neuropatías periféricas 30-54%.

Respiratorios: tos 1-21%, disnea 15-23%, infecciones del tractores respiratorio bajo 15%.

Otros: fatiga 15% y fiebre 8-20%.

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico especializado (Hematólogo) clínico, puede ser empleado de forma ambulatoria u hospitalizada, en IPS habilitadas para

su administración; debe hacerse seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. Es necesario incluir a los pacientes en programas estrictos de prevención de embarazo antes de iniciar el tratamiento.(13, 15)

1.2.6 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014), se encontraron seis registros sanitarios vigentes, para polvo estéril con concentraciones de 3,5mg, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE. (16)

Indicación aprobada: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa (16).

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO (18):

- P: población
- I: tecnologías de interés
- C: comparadores
- O: desenlaces (del inglés outcomes)

Para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, se siguieron los siguientes pasos:

1. Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx>
2. Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
<http://www.guideline.gov/index.aspx>
 - Guidelines International Network (GIN)
<http://www.g-i-n.net/gin>
 - National Institute for Health and Care Excellence
<http://www.nice.org.uk/>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)

- <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
<http://www.iets.org.co/>
- GuíaSalud
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo hematólogos y representantes de pacientes; fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación (19).

En pacientes con mieloma múltiple, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos ¿cuál es la efectividad y seguridad de los regímenes que contienen bortezomib o lenalidomida comparado con talidomida/dexametasona, vincristina/doxorubicina/dexametasona y vincristina/doxorubicina liposomal/dexametasona en la supervivencia libre de progresión, supervivencia global, respuesta completa, muy buena respuesta parcial y calidad de vida?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center; justify-content: center;"> <div>P</div> <div>I</div> <div>C</div> <div>O</div> </div>	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Pacientes con mieloma múltiple, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos
	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Regímenes que contienen bortezomib o lenalidomida: - bortezomib/dexametasona - bortezomib/dexametasona/doxorubicina - lenalidomida/dexametasona - bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona - bortezomib/lenalidomida/dexametasona - bortezomib/talidomida/dexametasona
	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	- talidomida/dexametasona - vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD) - vincristina/doxorubicina liposomal/dexametasona
	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	- Supervivencia libre de progresión - Supervivencia global - Respuesta completa - Muy buena respuesta parcial

T		- Respuesta parcial - Calidad de vida - Eventos adversos-toxicidad
	Tiempo	- 24 a 32 meses

2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces

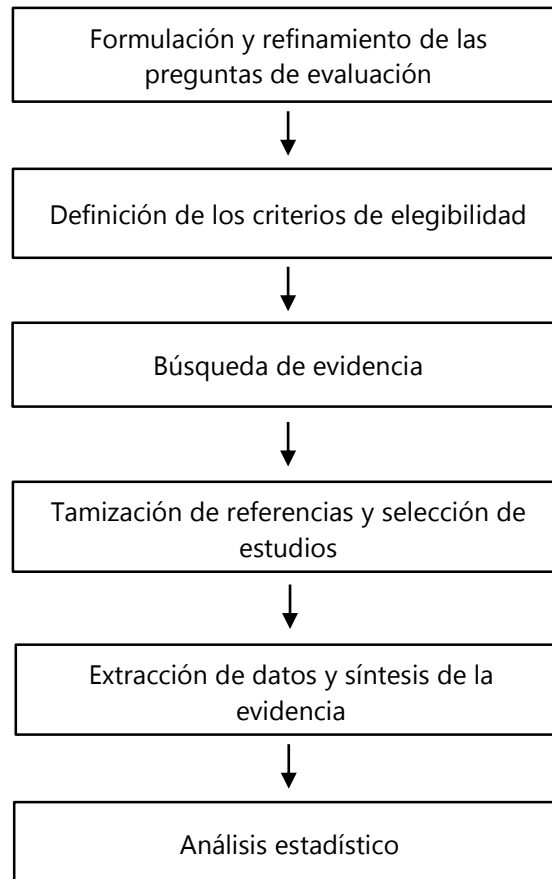
La importancia relativa de los desenlaces descritos se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Todos los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos. El Anexo 2 describe la puntuación media dada por el grupo para cada desenlace.

3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (20).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (21).

3.1 Criterios de elegibilidad

3.1.1 Criterios de inclusión

Población

Pacientes con mieloma múltiple, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Regímenes que contienen bortezomib o lenalidomida:

- bortezomib/dexametasona
- bortezomib/dexametasona/doxorubicina
- lenalidomida/dexametasona
- bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona
- bortezomib/lenalidomida/dexametasona
- bortezomib/talidomida/dexametasona

Comparadores

- talidomida/dexametasona
- vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD)
- vincristina/doxorubicina liposomal/dexametasona

Desenlaces

- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia global
- Respuesta completa
- Muy buena respuesta parcial
- Respuesta parcial
- Calidad de vida
- Eventos adversos-toxicidad

Tiempo

Para el desenlace de supervivencia se tuvo en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
Estudios primarios: sin restricción.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas considerando que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En caso de no identificar evidencia proveniente de estas dos fuentes, se acudiría de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

3.1.2 Criterios de exclusión

Ninguno.

3.1.3 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.1.4 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos clínicos, se consultarían además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “mieloma múltiple”, “terapia de inducción”, “bortezomib” y “lenalidomida”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no aplicaría ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se tratara de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringiría a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual. Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.1.5 Otros métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados; adicionalmente, se realiza consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión. Durante el periodo de publicación del protocolo en la página web del IETS, se recibió además, información y evidencia por parte de productores y comercializadores.

Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) – Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

Tabla 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para lenalidomida

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	02/09	Se requieren hacer ajustes de dosis en pacientes con falla renal severa a moderada y pacientes en diálisis.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm
	4/08/11 05/07/12	Aumento de la probabilidad de desarrollar nuevos tipos de cáncer en pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm250606.htm
	03/12	Los pacientes con mieloma múltiple que han sido tratados con lenalidomida, con melfalan y trasplante de médula osea tienen mayor incidencia de presentar cáncer secundario particularmente leucemia mieloide aguda y linfoma no hodgkin. Es necesario monitorear a los pacientes y tener en cuenta el riesgo beneficio al emplear la lenalidomida.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm
	05/12	Se incluyó dentro de la información al médico: Riesgo de desarrollar otros cánceres Revlimid contiene lactosa Alerta acerca de la presencia de lenalidomida en semen	
	11/13	Aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica de estudio prospectivo randomizado al compararlo con clorambucilo	
	09/14	Aumento significativo de tromboembolismo venoso profundo y embolismo pulmonar, así como del riesgo de infarto del miocardio en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida.	
EMA	23/09/11	Se mantiene el balance riesgo beneficio de forma positiva, a pesar del riesgo de ocasionar cáncer secundario en el tratamiento de mieloma múltiple combinado con dexametasona.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
INVIMA	11/05/12	Riesgo de desarrollo de nuevos hallazgos malignos de acuerdo a FDA: "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera, que los titulares de los productos con principio activo Lenalidomida, deben allegar información relacionada con el incremento de riesgos de desarrollar nuevas neoplasias con miras a evaluar la situación del medicamento en cuanto al balance beneficio/riesgo." Acta 43 de 2012	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
	10/02/11	Riesgo de aparición de aparición de acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos. según MHRA "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio el producto Revlimid® (Lenalidomida) para evaluar los nuevos efectos adversos relacionados con acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento ,reportado en la alerta reciente". Acta 12 Numeral 3.6.5	
	08/04/11	Riesgo de neoplasias malignas de acuerdo a información de FDA: "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe de seguridad del medicamento lenalidomina y acepta las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes	

		<i>tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al programa nacional de farmacovigilancia del Invima</i> ” Acta 27 Numeral 3,6,2.	
	11/05/11	Riesgo de tumores secundarios de acuerdo a información de FDA: “ <i>La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe de seguridad del medicamento lenalidomina y acepta las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al programa nacional de farmacovigilancia del Invima</i> ” Acta 27 Numeral 3,6,2	
MHRA	11/11	Los pacientes que reciben lenalidomida, el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer es cuatro veces mayor. Los profesionales de la salud deben contemplar esta posibilidad al emplear este medicamento.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarnings/alertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm
	07/02/11	Los pacientes que reciben lenalidomida deben ser monitorizados ampliamente para evidenciar eventos tromboembólicos venosos y arteriales. En caso de presentarse se debe suspender el tratamiento con lenalidomida y considerar emplear un anticoagulante apropiado.	
	01/13	La elevación de las enzimas hepáticas ocurre de 1 a 10 pacientes de cada 100 tratados con lenalidomida, la mayoría de estos eventos no son serios. Menos del 1% presentan daño hepático: falla hepática grave, hepatitis tóxica, hepatitis hepatocelular, hepatitis colestásica. Se recomienda monitorizar la función hepática con la misma frecuencia que las pruebas hematológicas, y tener especial cuidado en pacientes con antecedentes de problemas hepáticos o si se administra de manera concomitante medicamentos que afecten la función hepática.	

Fuente: Construcción propia con base en (13, 15, 22-25).

Tabla 2. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para bortezomib

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Diciembre 2009	Tener precaución en pacientes con problemas hepáticos, la dosis debe ser ajustada.	http://google2.fda.gov/search?q=atosiban&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov
	Diciembre 2010	Se reportó en la fase de post mercadeo dermatosis aguda neutrofilica febril y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.	
	Noviembre 2011	Revisar al administrar de forma concomitante con medicamentos inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir); inductores de CYP3A4 (rifampicina) debido a que alteran el metabolismo de bortezomib aumentando sus niveles plasmáticos. Con Omeprazol(17 pacientes) y dexametasona (7 pacientes expuestos) no se presentaron modificaciones en el metabolismo de bortezomib. En la fase de post mercadeo se reportó neuropatía óptica y ceguera.	
	Octubre de 2014	Se debe hacer conteos completos de las todas las células sanguíneas antes de la administración de cada dosis de bortezomib y hacer los ajustes de dosis necesarios.	
INVIMA		No se evidenció información relacionada.	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		Bortezomib no debe ser empleado en pacientes con problemas pulmonares severos (enf. pulmonar infiltrativa difusa aguda) y problemas cardíacos (enfermedad pericárdica).	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=valganciclovir&btnG=Search&mid=WC0b01ac058001d129
MHRA	Febrero 2012	Recordar la correcta administración de bortezomib es por vía intravenosa, diluido. Administrar a horas diferentes de la quimioterapia intratecal para prevenir errores en la administración.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarnings/alertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm
	Julio 2014	Necesidad de emplear elementos de protección al manipular bortezomib, como gafas, guantes y bata para evitar contaminaciones.	

3.1.6 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (LP/JC), examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tuvo en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando la siguiente herramienta:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.

3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas que obtuvieron los mejores puntajes en su evaluación con AMSTAR. En caso de identificar más de una revisión sistemática con igual puntaje con AMSTAR, se tomó como fuente de evidencia la revisión que tuviera la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión teniendo en cuenta que la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentan en formato narrativo.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1 Búsqueda de evidencia

Los resultados de las estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo 3.

4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 4. El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta los Anexos 5 y 6.

4.3 Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 7.

4.4 Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte se basan en 3 revisiones sistemáticas valoradas como de alta calidad. Los resultados de Wang 2012 (26) no fueron incluidos, ya que los estudios analizados en esta revisión, se encuentran en la revisión de Nooka 2013 (27), la cual obtuvo una mejor calificación en calidad, presenta fecha de publicación más reciente y evalúa seguridad de las intervenciones, desenlaces no evaluados en la revisión de Wang.

No se identificó evidencia mediante la búsqueda definida que evaluara el desenlace de calidad de vida.

4.5 Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 8.

4.6 Efectividad y seguridad

Efectividad

Esquemas con bortezomib

La revisión sistemática de alta calidad de Nooka 2013 (27), compara regímenes de inducción que contienen bortezomib (RICB) con terapia estándar basada en regímenes de inducción que no contienen bortezomib (RINCB); incluye 4 ensayos clínicos, con un total de 2169 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las comparaciones evaluadas en esta revisión sistemática incluyen:

- Bortezomib/dexametasona versus vincristina/doxorubicina/dexametasona.
- Bortezomib/talidomida/dexametasona versus talidomida/dexametasona, evaluada en 2 ensayos clínicos.
- Bortezomib/doxorubicina/dexametasona versus VAD.

El análisis general describe una mayor probabilidad de obtener mejores tasas de respuesta cuando se usan RICB, tanto después de la inducción, como posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos. La evaluación de parámetros específicos de respuesta, muestra una mayor probabilidad, cercana a tres veces, de alcanzar respuesta completa (RC) con los RICB (OR: 2.98, $p=0.000$ post-inducción y OR: 2.74, $p=0.000$ post-trasplante) y de manera similar, para alcanzar una muy buena respuesta parcial (MBRP) (OR: 3.56, $p=0.000$ post-inducción y OR: 2.54, $p=0.000$ post-trasplante). La tasa de respuesta global (TRG), se inclina nuevamente a favor del uso de RICB (OR: 2.68, $p=0.000$ post-inducción y OR: 1.90, $p=0.007$ post-trasplante); los resultados para este último desenlace en la evaluación post-inducción, pueden ser explicados por la presencia de una heterogeneidad significativa ($I^2=73.93$, $p=0.02$) de los datos; sin embargo, el análisis de sensibilidad excluye la probabilidad que un estudio individual tenga un mayor peso en la estimación global del efecto.

La supervivencia libre de progresión (SLP), así como la supervivencia global (SG) reportan también mejores resultados con los RICB comparado con los RINCB (HR: 0.70, $p=0.000$ y HR: 0.79, $p=0.014$ respectivamente), demostrando una menor proporción de progresión de la enfermedad y un menor número de muertes con esta intervención.

Esquemas con lenalidomida

Para el análisis de los regímenes con lenalidomida no se identificaron revisiones sistemáticas que evaluaran su efectividad y seguridad en el subgrupo de pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos de manera específica. La revisión sistemática identificada, Yang 2013 (28), valorada como de alta calidad, evalúa la efectividad de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, abarcando, tanto el tratamiento de primera línea como el de segunda línea. El documento incluye 7 ensayos clínicos aleatorizados, que en su mayoría comparan lenalidomida contra placebo. El análisis demuestra en general, diferencias significativas a favor de lenalidomida en los desenlaces de respuesta. Se identificó una mayor probabilidad de alcanzar una RC (RR= 2.54; IC 95% 1.29, 5.02) y una MBRP (RR=2.82; IC 95% 1.32, 6.09) en los grupos de pacientes que recibieron lenalidomida; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el desenlace de respuesta parcial (RP). La evaluación de estos desenlaces presenta una importante heterogeneidad entre estudios, con valores de I^2 entre 87%-89%.

La estimación global para la SLP, muestra mejores resultados para el grupo de lenalidomida comparada con placebo (HR= 0.37; IC 95% 0.33, 0.41), pero no se identifican diferencias

significativas en la medida de SG (HR= 0.69; IC 95% 0.45, 1.05); sin embargo, estos datos se basan en los reportes de ensayos clínicos en los que la intervención se evalúa como segunda línea de tratamiento.

Uno de los ensayos clínicos evalúa la efectividad de lenalidomida como terapia de inducción en pacientes con mieloma múltiple, comparando lenalidomida con dexametasona contra dexametasona mas placebo y reporta una mayor SLP a un año (78% vs 52% p= 0.002).

Esquemas con bortezomib y lenalidomida

No se identificaron revisiones sistemáticas que evaluaran regímenes combinados con lenalidomida y bortezomib en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos; sin embargo, la revisión sistemática de Wang 2014 (29), valorada como de alta calidad, analiza la efectividad y seguridad de varias combinaciones de regímenes con bortezomib, incluida la combinación con lenalidomida, en donde los desenlaces de respuesta para estas comparaciones se basan en un ensayo clínico fase 2 cuyo documento original no presenta descripción de ocultamiento de la asignación, ni cegamiento, el cual compara 4 regímenes de tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple sintomático no tratados previamente:

- Bortezomib/dexametasona/ciclofosfamida/lenalidomida versus
bortezomib/dexametasona/lenalidomida
- Bortezomib/dexametasona/lenalidomida versus
bortezomib/dexametasona/ciclofosfamida
- Bortezomib/dexametasona/lenalidomida versus
bortezomib/dexametasona/ciclofosfamida modificado
- Bortezomib/dexametasona/lenalidomida versus
bortezomib/dexametasona/ciclofosfamida modificado

La revisión sistemática no muestra diferencias significativas entre los esquemas que combinan lenalidomida y bortezomib y aquellos que no contienen ambos medicamentos; este hallazgo se observa para los desenlaces de RC (RR= 0.71 IC 95% 0.48, 1.05) y TRG de (RR= 0.91 IC 95% 0.75, 1.1). Por el contrario, el análisis de SLP y SG muestra diferencias significativas para estos desenlaces (HR= 0.76 IC 95% 0.65, 0.90 y HR= 0.74 IC 95% 0.63, 0.87 respectivamente), a favor de la combinación de bortezomib y lenalidomida

Seguridad

Esquemas con bortezomib

La revisión sistemática de Nooka 2013 (27), en relación con los eventos adversos grado III-IV, muestra que el uso de RICB aumenta de manera significativa la probabilidad de

desarrollar neuropatía periférica y reactivación del virus varicela-zoster (OR: 3.03 IC95% 1.97, 4.32 y OR: 4.80 IC95% 1.88, 12.30 respectivamente). No se presentan diferencias significativas entre ambos regímenes en el riesgo de presentar infecciones, anemia y neutropenia.

Esquemas con lenalidomida

La revisión sistemática de Yang 2013 (28), reporta una mayor probabilidad de presentar neutropenia (RR= 4.74; IC 95% 2.96, 7.57) en el grupo de pacientes que recibieron lenalidomida. De manera similar, se demuestra un mayor riesgo de presentar trombosis venosa profunda (RR= 2.52; IC 95% 1.60, 3.98) e infecciones (RR= 1.98; IC 95% 1.50, 2.62) en este grupo de pacientes. No se encontraron diferencias significativas para el desarrollo de anemia, trombocitopenia ni neuropatía periférica. Al evaluar el riesgo de presentar una segunda neoplasia primaria, desenlace reportado por dos ensayos clínicos, se demuestra que éste aumenta en los pacientes del grupo de lenalidomida con una mayor probabilidad, cercana a tres veces, para el desarrollo de neoplasias hematológicas (RR= 3.20; IC 95% 1.28, 7.98) y de dos veces, para tumores sólidos (RR= 2.19; IC 95% 1.01, 4.77).

Esquemas con bortezomib y lenalidomida

Al evaluar la seguridad, por medio del análisis del reporte de eventos adversos grado III/IV, la revisión sistemática de Wang 2014 (29), no muestra diferencias significativas en el desarrollo de neuropatía periférica, eventos trombóticos, ni muertes por infección relacionadas con el tratamiento en pacientes con regímenes que usan lenalidomida y bortezomib comparado con los que no usan la combinación de estos medicamentos.

5. Discusión

Los avances en el conocimiento de la patogénesis del mieloma múltiple, así como en los mecanismos de resistencia a los agentes quimioterápicos tradicionales, han promovido el desarrollo en la última década de nuevos medicamentos como bortezomib y lenalidomida; lo anterior define como objetivo principal del tratamiento, seleccionar la secuencia óptima y las combinaciones de medicamentos apropiadas, con el propósito de generar un impacto en la historia natural de la enfermedad. Estos avances han contribuido adicionalmente a una mejor estratificación de la enfermedad, sugiriendo abordajes terapéuticos adaptados al riesgo, refinados en un manejo individualizado (2).

A pesar que el tratamiento no es curativo, éste tiene como objetivo controlar la enfermedad y minimizar los efectos en órganos blanco; sin embargo, la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como de estos nuevos agentes, la supervivencia global ha aumentado de manera significativa (8).

Esta evaluación analizó la efectividad y seguridad de los regímenes de inducción basados en bortezomib y lenalidomida en pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Como resultado de la búsqueda de evidencia, se identificó un mayor número de estudios integrativos que incluían la evaluación de regímenes con bortezomib. Para el análisis de los esquemas que contienen bortezomib, la evidencia muestra mejores desenlaces de respuesta cuando se comparan regímenes de inducción que contienen dicho fármaco. Estos resultados se traducen en una mayor probabilidad de alcanzar una RC y una MBRP, cercana a 3 veces para ambos desenlaces. En los últimos años, la introducción del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y la disponibilidad de nuevos medicamentos más efectivos, ha modificado el tratamiento y mejorado su pronóstico y se reporta una supervivencia global y una reducción del riesgo de muerte del 21%, demostrando una mayor efectividad clínica de los RICB comparado con los RINCB. A pesar que la terapia con bortezomib aumenta aproximadamente 5 veces el riesgo de infección por herpes zoster y 3 veces el riesgo de neuropatía periférica, se ha descrito, de acuerdo con el estudio de Vickrey 2009 (30), una reducción en la incidencia de herpes zoster con el inicio de aciclovir profiláctico, y según Mateos 2010 (31), estos eventos adversos son predecibles y manejables con un adecuado monitoreo y tratamiento de soporte.

Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática evaluada para el presente reporte, expertos clínicos, a través de recomendaciones basadas en evidencia (8),(9), no recomiendan en la actualidad el uso de regímenes como el VAD, ya que la mayoría de los pacientes responde a regímenes de inducción basados en combinaciones de nuevos medicamentos.

En relación a la evaluación de los regímenes que contienen lenalidomida, se muestra que el uso de este medicamento aumenta la probabilidad en 2.5 y 2.8 veces de alcanzar una RC y una MBRP respectivamente; sin embargo, no se evidencian diferencias significativas para RP. Para el desenlace de SLP se reportan mejores resultados para el grupo de pacientes que recibió lenalidomida cuando se compara con placebo, con una reducción del riesgo de progresión del 63%. Estos resultados se basan en ensayos clínicos que evalúan la efectividad de lenalidomida en diferentes subgrupos de pacientes, de los cuales, un único estudio analiza su efectividad como terapia de inicio, el cual reporta una mayor SLP a un año, comparada con la encontrada con placebo (78% vs 52%); sin embargo, la efectividad de esta intervención en pacientes recién diagnosticados ha sido descrita en estudios como el de Gay 2010 (32) que compara retrospectivamente lenalidomida/dexametasona contra talidomida/dexametasona como terapia de inducción en 411 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple, el cual reporta una mayor proporción de pacientes con una MBRP en el grupo de lenalidomida (34% vs 12%), así como una mayor SLP (26.7 vs 17.1 meses $p=0.036$).

Adicionalmente, el estudio de Lacy 2007 (33), determinó los efectos del esquema lenalidomida/dexametasona como terapia de inducción en 34 pacientes, de los cuales un

51% obtuvo RC o MBRP. La SLP a 2 años en pacientes que recibieron TPH fue de 83% y en aquellos que permanecieron con el esquema fue de 59%; la SG a 3 años de la cohorte completa fue de 88%. En relación a la seguridad de lenalidomida se demuestra un mayor riesgo de presentar trombosis venosa profunda, para lo cual se ha recomendado el uso de anticoagulación profiláctica cuando ésta se administra junto a dexametasona (8), así como un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia primaria e infecciones.

Al evaluar la evidencia para esquemas que contengan bortezomib y lenalidomida, los resultados de la revisión sistemática identificada no muestran diferencias significativas para RC ni TRG entre los esquemas que combinan lenalidomida y bortezomib y aquellos que no contienen ambos medicamentos; se identifican mejores resultados con esta combinación para SLP y SG, con una reducción del riesgo de progresión de enfermedad del 24% y de muerte del 26%; sin embargo, estos resultados se basan en un ensayo clínico fase 2, de 4 brazos, con alto riesgo de sesgo, lo que limita la adecuada interpretación y validez externa de estos resultados.

La evidencia identificada en el presente reporte es heterogénea en términos de criterios de inclusión y regímenes de tratamiento, particularmente para la evaluación de efectividad y seguridad de lenalidomida; sin embargo, el análisis demuestra la efectividad en términos de mejoría de tasas de RC y SLP, tanto de bortezomib como de lenalidomida cuando se comparan con placebo o tratamiento control.

Las guías para el manejo de mieloma múltiple del NCCN (8) recomiendan como alternativas categoría 1 (con base en evidencia de alta calidad), los siguientes esquemas para el tratamiento de inducción en pacientes candidatos a TPH: bortezomib/dexametasona, bortezomib/doxorubicina/dexametasona, bortezomib/talidomida/dexametasona y lenalidomida/dexametasona, teniendo en cuenta que las opciones terapéuticas deben seleccionarse de acuerdo a características clínicas particulares.

6. Conclusiones

La evidencia que sustenta estos hallazgos se basa en revisiones sistemática de alta calidad. Para la evaluación de lenalidomida los estudios incluidos en la revisión sistemática son heterogéneos; sin embargo, su efectividad clínica es consistente en todas las comparaciones.

Efectividad: Tanto bortezomib como lenalidomida son alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple, las cuales han demostrado su beneficio clínico, tanto en parámetros específicos de respuesta (RC, MBRP y RP), como en el aumento de la SLP y en un menor riesgo de muerte.

Seguridad: Dentro de los eventos adversos más comúnmente relacionados con el uso de bortezomib, se encuentran el herpes zoster y la neuropatía periférica; intervenciones profilácticas y un seguimiento continuo pueden disminuir su aparición.

El uso de lenalidomida aumenta la probabilidad de presentar trombosis venosa profunda, infecciones, así como una segunda neoplasia primaria. Estos eventos deben ser considerados para cada caso, con el fin de realizar los ajustes de dosis pertinentes e iniciar intervenciones profilácticas.

Referencias bibliográficas

1. Palumbo Antonio AK. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046-60.
2. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clinic proceedings. 2013 Apr;88(4):360-76. PubMed PMID: 23541011.
3. Howlader N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
4. Leukemia and Lymphoma Society. Mieloma. wwwLLSorg. 2013.
5. Piñeros M. PC, Cantor L.F., et al. Registro Institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado. Resultados principales, año 2001 Revista Colombiana de Cancerología. 20012;6:4-49.
6. Ochoa-Jaramillo F. M-VL. Mortalidad por cáncer en Colombia en 2005. RevFacMed. 2009;57(4):304-15.
7. Cancer Research UK. Myeloma Statistics <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/myeloma/> [Diciembre 2014].
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. 2011.
9. Palumbo A, Falco P. New drugs in the therapy of multiple myeloma. Rev bras hematol hemoter. 2008;06PY - 2008;30(supl.2):10-7. en.
10. Members of the Hematology Cancer Disease Site Group. Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma. Cancer Care Ontario: 2012 2014. Report No.
11. American Cancer Society. Quimioterapia y otros medicamentos para el mieloma múltiple 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/mielomamultiple/guiadetallada/mieloma-multiple-treating-chemotherapy>.
12. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. EMA. European Medicines Agency - Human medicine - Revlimid European Medicines Agency2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
14. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
15. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.

16. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
17. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Bortezomib Europea Medicines Agency 2014 [cited 2014 7/12/14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf.
18. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC., 2014.
20. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
21. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
22. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
23. FDA FaDA. Lenalidomide in Medwatch Medwatch 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=lenalidomide&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov.
24. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Revlimid (lenalidomide): Ongoing Safety Review - Increased Risk of Developing New Malignancies [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014 [cited 2014 10/11/14]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm250606.htm>.
25. FDA. Safety Information - Revlimid (lenalidomide) Capsules. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014 [cited 2014 10 noviembre]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm>.
26. 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. Hematological Oncology. 2012;30(2):57-61. PubMed PMID: 21809367.

27. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013;119(23):4119-28. PubMed PMID: 24005889.
28. Yang Bo YR-I, Chi Xiao-hua, Lu Xue-chun. Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 2013;8(5):1-9.
29. Wang L, Xu YL, Zhang XQ. 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. PubMed PMID: 23998282.
30. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009 Jan 1;115(1):229-32. PubMed PMID: 19090004.
31. María-Victoria M. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(S2):24-32.
32. Gay Francesca HSR, Lacy Martha Q., et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010;115(7):1343-50.
33. Lacy M. GM, Dispenzieri A., et al. . Long-term Results of Response to Therapy, Time to Progression, and Survival With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Newly Diagnosed Myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(10):1179-84.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2009m-0009533	Revlimid® 5 mg cápsulas	Forma farmacéutica: CD- cápsula dura Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja por 21 cápsulas en blister PVC/PCTFE con folia de aluminio "	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009600	Revlimid® 25 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009602	Revlimid® 15 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009590	Revlimid® 10 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009600	Revlimid® 25 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED

Fuente: Construcción propia con base en (16)

ESTADO REGISTRO	Nombre del producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación de uso	TITULAR
<u>INVIMA</u> <u>2013M-</u> <u>0014186</u>	Bortezomib 3.5mg	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja plegadiza por un vial de vidrio tipo i transparente e incoloro con tapon de caucho gris con sello flip off de aluminio	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.	VENUS REMEDIES LIMITED
<u>INVIMA</u> <u>2013M-</u> <u>0014406</u>	Bortezomib 3.5 mg sandoz	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja x 1 vial con tapón de bromobutilo y sello de alu flip off	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma multiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma multiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de celulas del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.	SANDOZ GMBH
<u>INVIMA</u> <u>2014M-</u> <u>0014807</u>	Botemib®	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja con 1 frasco ampolla (vial) en vidrio de borosilicato, incoloro, tipo i con tapón de butilo, precinto de aluminio y cubiert	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.	SCANDINAVIA PHARMA LTDA
<u>INVIMA</u> <u>2014M-</u> <u>0015028</u>	Borten® 3.5 mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja por un vial vidrio tipo i incoloro con tapón de bromobutilo y sello de alu flip	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma multiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma multiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de celulas del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.	HETERO LABS LIMITED
<u>INVIMA</u> <u>2014M-</u> <u>0015432</u>	Velzome 3.5 mg	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja por 1 y 21 viales de vidrio tipo i con tapón de bromobutilo gris y sello flip off conteniendo 3.5 mg de bortezomib c/u.	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

ESTADO REGISTRO	Nombre del producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación de uso	TITULAR
<u>INVIMA</u> <u>2005M-</u> <u>0004218</u>	Velcade®	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 3.5mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: Caja x 1 vial con tapón de bromobutilo y sello de alu x 10ml	Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.	JANSSEN CILAG S.A.

Fuente: Construcción propia con base en (16)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia libre de progresión	8,8
Supervivencia global	8,6
Respuesta completa	8,4
Muy buena respuesta parcial	8,4
Respuesta parcial	8,4
Calidad de vida	7
Eventos adversos-toxicidad	8

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones, alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp multiple myeloma/ (33205) 2. multiple myeloma.tw. (25821) 3. (multiple\$ adj3 myeloma\$.tw.(26146) 4. (myeloma\$ adj3 plasma adj3 cell).tw. (853) 5. myelomatos\$.tw. (717) 6. (kahler adj3 disease).tw. (25) 7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (3948) 8. (induction adj3 therapy).tw. (7900) 9. 7 and 8 (393) 10. bortezomib.tw. (4868) 11. lenalidomide.tw.(2213) 12. 10 or 11 (6257) 13. 9 and 12 (178) 14. exp induction chemotherapy/ (841) 16. induction chemotherapy.tw. (5761) 17. (induction adj3 chemoterap\$.tw. (1) 18. 8 or 15 or 16 or 17 (13345) 19. 7 and 18 (517) 20. 12 and 19 (201) 21. limit 20 to "reviews (maximizes specificity)" (7) 22. limit 41 to last 5 years (6)
Referencias identificadas	6
Referencias sin duplicados	6

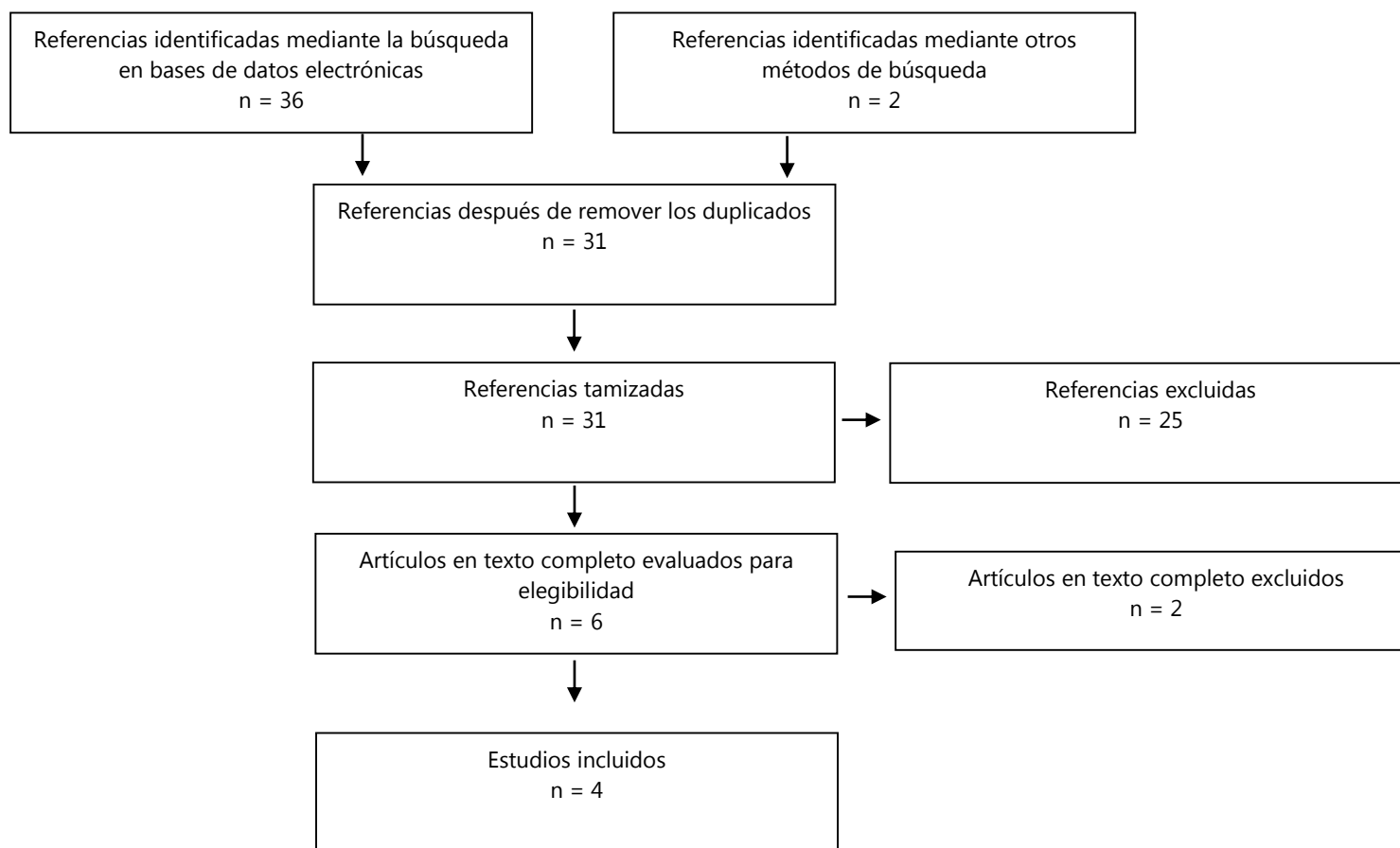
Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	21/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisión Cochrane, meta-análisis o revisión sistemática
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'multiple myeloma'/exp (50627) #2 'multiple myeloma':ab,ti (35,673) #3 (kahler NEAR/5 disease):ab,ti (240) #4 (morbus NEAR/3 kahler):ab,ti (3)

	#5 (myeloma NEAR/3 multiple*):ab,ti (35,784) #6 myelomatosis:ab,ti (755) #7 plasma:ab,ti AND (cell NEAR/3 myeloma):ab,ti (1,989) #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 (54,927) #9 'induction chemotherapy'/exp (3,538) #10 'induction chemotherapy':ab,ti (8,224) #11 (induction NEAR/3 chemotherapy):ab,ti (9,387) #12 #9 OR #10 OR #11 (10,763) #13 'induction therapy':ab,ti (10,186) #14 #12 OR #13 (19,705) #15 #8 AND #14 (1,010) #16 'lenalidomide'/exp (8,758) #17 'lenalidomide':ab,ti (4,668) #18 #16 OR #17 (8,984) #19 'bortezomib'/exp (16,106) #20 'bortezomib':ab,ti (8,613) #21 #19 OR #20 (16,471) #22 #18 OR #21 (21,307) #23 #22 AND #15 (589) #24 #23 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (12)
Referencias identificadas	12
Referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 "Multiple Myeloma" (1958) #2 "Induction Chemotherapy" (1293) #3 induction therapy (11348) #4 #2 or #3 (11686) #5 #1 and #4 (288) #6 lenalidomide (209) #7 bortezomib (363) #8 #6 and #7 (60) #9 #5 and #8 (13)
Referencias identificadas	13
Referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica No. 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(lenalidomida)) OR (tw:(bortezomib)) AND (tw:(mieloma multiple)) (5)
Referencias identificadas	5
Referencias sin duplicados	5

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013;119(23):4119-28. PubMed PMID: 24005889.
- Yang Bo YR-I, Chi Xiao-hua, Lu Xue-chun. Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 2013;8(5):1-9.
- Wang L, Xu YL, Zhang XQ. 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. PubMed PMID: 23998282.
- 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. *Hematological Oncology*. 2012;30(2):57-61. PubMed PMID: 21809367.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión

- 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. *Annals of Hematology*. 2012;91(11):1779-84. PubMed PMID: 22773209. **Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación. Los regímenes evaluados no corresponden a los definidos en la pregunta.
- 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. *British Journal of Haematology*. 2014;166(5):702-10. **Razón:** Los objetivos del estudio no cumplen con el objetivo de la evaluación. Ambos regímenes comparados contienen la tecnología de interés.

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Nooka 2013 (27)	Wang 2014 (29)	Wang L 2012 (26)	Yang 2013 (28)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	Si	Si	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si	Si	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	No	No	No	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:	Si	Si		

<ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 			Si	Si
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	No	Si	No	Si
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	Si	Si	Si
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	Si	Si	Si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si	No	No	No
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p>	Si	Si		

▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.			Si	Si
Calidad global †	9/11 Alta	9/11 Alta	8/11 Alta	9/11 Alta

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Nooka 2013 (27)	Wang L. 2014 (29)	Wang L 2012 (26)	Yang 2013 (28)
Tipo de revisión	Sistemática y Metanálisis.	Sistemática y Metanálisis.	Sistemática y Metanálisis.	Sistemática y Metanálisis.
Población	Pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH.	Pacientes con mieloma múltiple.	Pacientes con mieloma candidatos a TPH no tratados previamente	Pacientes con mieloma múltiple.
Subgrupos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Comparaciones	Regímenes de inducción con bortezomib comparados con esquemas de inducción sin bortezomib	Regímenes con bortezomib y talidomida, bortezomib y lenalidomida o bortezomib y doxorubicina comparados en el grupo control con los regímenes cuyas combinaciones no se encuentren mencionadas.	Nuevos agentes como bortezomib, lenalidomida o talidomida comparados con terapia de inducción estándar con la presencia o ausencia de otro nuevo agente	Ensayos clínicos que evaluaran lenalidomida como terapia de inicio o mantenimiento
Desenlaces	Desenlaces de respuesta: RC, MBRP, RG, SLP, SG. Desenlaces de seguridad: proporción de eventos adversos grado III/IV.	Desenlaces de efectividad: RC, RG, SLP, SG. Desenlaces de seguridad: proporción de eventos adversos grado III/IV.	Desenlaces primarios: RC y SLP. Desenlace secundario: SG	Desenlaces de efectividad: RP, RC, MBRP, SLP, SG. Desenlaces de seguridad: proporción de eventos.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	4 ensayos clínicos aleatorizados que incluyen 2169 pacientes.	14 ensayos clínicos aleatorizados que incluyen 5379 pacientes.	5 ensayos clínicos con un total de 2316 pacientes (3 para bortezomib y 2 para talidomida)	7 ensayos clínicos aleatorizados
Bases de datos consultadas	Medline, Embase Cochrane Library, clinicaltrials.gov	Medline, Cochrane controlled trials register	Medline, Embase, Cochrane controlled trials register, Science citation index.	Medline, Embase, Cancerlit, Scopus, Cochrane controlled trials register
Fuentes de literatura gris	Búsqueda manual en conferencias anuales de la Sociedad Americana de Hematología, Sociedad Americana de Oncología	Búsqueda manual en conferencias anuales de la Sociedad Americana de Hematología, Asociación	Búsqueda manual mediante la revisión de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.	Búsqueda manual mediante la revisión de referencias bibliográficas de los estudios

	Clínica y Asociación Europea de Hematología.	Europea de Hematología, Grupo Europeo para Trasplante de sangre y médula ósea.		seleccionados y consulta a expertos.
Fecha de búsqueda	No se especifica	No se especifica	No se especifica	Última búsqueda en Noviembre de 2012
Rango de fecha de búsqueda	Mayo 2003 a agosto 2012	Hasta 20 de Junio de 2013	Hasta Enero de 2011	No se especifica
Restricciones de lenguaje	No se especifica.	Ninguna	Ninguna	No se especifica.
Otros límites empleados	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Se reporta que los estudios seleccionados son evaluados de manera rigurosa en su calidad metodológica. No se describen los resultados.	Se utiliza un formato para extracción de datos y calificación metodológica de los estudios seleccionados.	Se reporta que los estudios seleccionados son evaluados de acuerdo a los criterios definidos. No se describen los resultados.	Descrita para cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática
Fuentes de financiación	Beca del National Cancer Institute	No se especifica	No se especifica	No se especifica
Conclusiones	Los datos analizados soportan el uso de esquemas de inducción basados en bortezomib, comparado con esquemas de inducción sin bortezomib. demostrando mejor RG antes y después del TPH, y una mayor PFS y OS.	Los regímenes basados en bortezomib en el tratamiento de mieloma múltiple demostraron ser efectivos y bien tolerados.	Nuevos agentes como bortezomib y talidomida como tratamiento de inducción previo a TPH mejoran de forma significativa y consistente la RC y prolonga la SLP; sin embargo, no se demuestra un beneficio significativo en la SG.	Lenalidomida mejora significativamente las tasas de respuesta y aumenta la SLP en pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma, y en aquellos que recibieron terapia previa; sin embargo, aumenta el riesgo de eventos adversos.

RG: Respuesta global RC: Respuesta completa MBRP: muy buena respuesta parcial SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)