

# **INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS**

# **2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE  
EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**



**Sociedad Andaluza de Farmacéuticos  
de Hospitales y Centros Sociosanitarios**



# SAFH

## **Presidenta**

Esperanza Quintero Pichardo

## **Vicepresidente**

Pablo Villanueva Jiménez

## **Tesorero**

J. Ignacio Ynfante Milá

## **Secretario**

Pedro Acosta Robles

## **Responsables páginas web:**

GHEMA-SAFH: Juan Hidalgo Cabrera

GFTHA-SAS: Jorge Díaz Navarro

# GHEMA

Emilio J. Alegre del Rey

Manuel J. Cárdenas Aranzana

María José Gimeno Jordá

Francisco Sierra García

Jesús Francisco Sierra Sánchez

Coordinadora: Silvia Fénix Caballero

## **INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS 2016**

Libro de capítulos

**Edita:** Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH)

**Editor de contenido y diseño:** Silvia Fénix Caballero

*ISBN: 978-84-608-9426-1*

*Fecha: 28/10/2016*

El Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) surge del acuerdo entre el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH), con el objetivo de actualizar y mantener la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales (GFH) del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Son numerosos los socios de la SAFH, con experiencia en evaluación de nuevos fármacos, los que bajo la supervisión de un coordinador participan de forma activa en las actividades del GHEMA. Estas actividades se resumen en dos: evaluación de nuevos fármacos y mantenimiento y actualización de la GFH.

Además de las figuras del evaluador y coordinador, el GHEMA cuenta con un grupo técnico asesor formado por farmacéuticos experimentados en evaluación de fármacos y representantes de la Junta de Gobierno de la SAFH.

Durante los últimos años, el GHEMA, gracias al trabajo de calidad desarrollado, se ha posicionado como uno de los grupos referentes en la evaluación de nuevos medicamentos a nivel nacional. Tanto es así, que en la nueva etapa que se ha abierto en relación a la ordenación de la selección de medicamentos en España, la SAFH y su GHEMA van a colaborar de forma activa en la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Trabajo este último, en estrecha colaboración con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y bajo la supervisión del Grupo de Posicionamiento Andaluz.

El presente libro agrupa los trabajos de evaluación realizados por el GHEMA y publicados durante el año 2016.

# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

## **1. ALIROCUMAB Y EVOLOCUMAB en Hipercolesterolemia**

Jesús Francisco Sierra Sánchez, Rocío Gavira Moreno, M<sup>a</sup> Aguas Robustillo Cortés, Pablo Montejano Hervás, Manuel J. Cárdenas Aranzana

## **2. CERITINIB en Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico.**

M<sup>a</sup> Isabel Sierra Torres, M<sup>a</sup> Dolores Toscano Guzmán, Sandra Flores Moreno.

## **3. DOLUTEGRAVIR en Infección por VIH.**

Elena Calvo Cidoncha, M<sup>a</sup> Aguas Robustillo Cortés, Esmeralda Ríos Sánchez, M<sup>a</sup> José Gimeno Jordá, Emilio J. Alegre del Rey.

## **4. ENZALUTAMIDA en Cáncer próstata metastásico resistente a la castración (prequimioterapia).**

M<sup>a</sup> Dolores Alvarado, Emilio J. Alegre del Rey, Inmaculada Reyes Torres, Manuel J. Cárdenas Aranzana.

## **5. IBRUTINIB en Leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto**

M<sup>a</sup> Belén Domínguez Aguado, Emilio J. Alegre del Rey, Rosa Millán García.

## **6. IVACAFTOR en Fibrosis quística.**

Francisco Araujo Rodríguez, M<sup>a</sup> José Gándara Ladrón de Guevara.

## **7. LENALIDOMIDA en Mieloma múltiple (primera línea) en pacientes no candidatos a trasplante.**

Miguel Vázquez Real, Emilio J. Alegre del Rey, Silvia Fénix Caballero, Victoriano Padilla Marín.

## **8. NIVOLUMAB en Cáncer de pulmón no microcítico escamoso.**

Isabel Castañeda Macías, Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar, Emilio J. Alegre del Rey, Roberto Marín Gil.

## **9. PEGINTERFERON BETA 1A en Esclerosis múltiple recidivante remitente.**

Beatriz García Robredo, M<sup>a</sup> José Gimeno Jordá.

## **10. POMALIDOMIDA en Mieloma múltiple refractario.**

Blanca Prieto Callejero, Emilio J. Alegre del Rey, Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar.

## **11. RAMUCIRUMAB en Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico.**

Dulce Guerra Estévez, Emilio J. Alegre del Rey, Carmen Martínez Díaz.

## **12. SECUKINUMAB en Artritis psoriásica**

M<sup>a</sup> Dolores Cantudo Cuenca, Silvia Fénix Caballero.

*ISBN: 978-84-608-9426-1*

*Fecha: 28/10/2016*



# **I. ALIROCUMAB Y EVOLOCUMAB en Hipercolesterolemia**

## **AUTORES**

Jesús Francisco Sierra Sánchez  
Rocío Gavira Moreno  
M<sup>a</sup> Aguas Robustillo Cortés  
Pablo Montejano Hervás  
Manuel J. Cárdenas Aranzana

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# Alirocumab y Evolocumab En Hipercolesterolemia

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2016

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción. ....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	10
4.5 Farmacocinética.....	10
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	34
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	41
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	41
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	41
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	44
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas .....	44
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	44
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	45
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	45
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	49
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	52
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	52
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	52
6.3 Precauciones de empleo en casos especiales .....	59
7. AREA ECONÓMICA .....	59
7.1 Coste tratamiento.Coste incremental.....	59
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	60
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	61
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	63
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	64
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	64
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	64
9.2 Decisión .....	65

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .....	66
9.4 Plan de seguimiento .....	67
10. BIBLIOGRAFÍA .....	68

<b>Glosario:</b> Apo B: Apolipoproteína B ATV: Atorvastatina C-LDL: Lipoproteína de baja densidad C-no-HDL: lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad CT: Colesterol Total CTT: Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration DM: Diabetes Mellitus ECV: Enfermedad Cardiovascular	EZT: Ezetimiba FHhe: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica HDL: Lipoproteína de Alta densidad MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores PCSK9: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 RSV: Rosuvastatina TG: Triglicéridos SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.
---	---

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

#### Citar este informe como:

Sierra Sánchez JF, Gavira Moreno R, Robustillo Cortés MA, Pablo Montejano Hervás P, Cárdenas Aranzana MJ. ALIROCUMAB y EVOLOCUMAB en Hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2016.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Alirocumab y Evolocumab

**Indicación clínica solicitada:** Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina o intolerancia a estas.

Evolocumab también está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

**Autores:** Jesús Francisco Sierra Sánchez, Rocío Gavira Moreno, M<sup>a</sup> Aguas Robustillo Cortés

**Revisores:** Pablo Montejano Hervás, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

**Tipo de informe:** Original

**Declaración conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Alirocumab

**Nombre comercial:** Praluent®

**Laboratorio:** Sanofi-Adventis

**Grupo terapéutico:** Otros agentes modificadores de los lípidos

**Código ATC:** C10AX (pendiente de asignación)

**Vía de administración:** Subcutánea

**Tipo de dispensación:** Dispensación Hospitalaria

**Información de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMA.

**Nombre genérico:** Evolocumab

**Nombre comercial:** Repatha®

**Laboratorio:** Amgen

**Grupo terapéutico:** Otros agentes modificadores de los lípidos.

**Código ATC:** C10AX13

**Vía de administración:** Subcutánea

**Tipo de dispensación:** Dispensación Hospitalaria

**Información de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMA

Tabla1. Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL	PVL+IVA*
<b>Alirocumab</b>				
Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada	2	708030	200 €	192.4
Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada	2	708035	200 €	192.4
<b>Evolocumab</b>				
Repatha® 140mg solución inyectable en jeringa precargada	1	707491	206,07 €	198.24
* PVL-7,5% (RD/2008)+4% (IVA)				

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

#### Descripción del problema de salud

Definición	<p>La hipercolesterolemia se define como la presencia de altas concentraciones de colesterol en sangre, incluyendo la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). La hipercolesterolemia primaria suele estar asociada a una causa genética. Si esta alteración genética es un defecto genético aislado se denomina familiar, mientras si se produce como consecuencia de la afectación de varios genes unido a la dieta y otros factores como el tabaco o el sedentarismo se denomina no familiar.</p> <p>En la hipercolesterolemia familiar heterocigótica se produce una mutación o alteración de uno de los genes que codifica al receptor de C-LDL disminuyendo su actividad.</p> <p>La dislipemia mixta se caracteriza por una elevación en las concentraciones de C-LDL y triglicéridos y que frecuentemente se acompaña de una baja concentración de C-HDL.</p> <p>La definición de “valores normales” no está clara, ya que, al tratarse de un factor de riesgo de padecer una enfermedad vascular, debe realizarse la valoración de las cifras de c-LDL en el contexto del resto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente.</p> <p>Según los criterios de Simon Broome [Austin MA, 2004] la Hipercolesterolemia Familiar, presenta las siguientes características, clasificándose como “Definida” o “Posible”:</p> <p><b>- Hipercolesterolemia Familiar Definida:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles elevados de colesterol: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en el adulto, y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en niños (&lt;16 años de edad).</li> <li>Al menos uno de los siguientes hallazgos:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Xantomas tendinosos en 1er o 2º grado.</li> <li>Diagnóstico genético de una mutación en el receptor de c-LDL, en la apo B-100 o en PCSK9.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>- Hipercolesterolemia Familiar Posible:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles elevados de colesterol: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en el adulto y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en niños (&lt;16 años de edad).</li> <li>Al menos uno de los siguientes hallazgos:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia familiar de infarto de miocardio: con edad ≤60 años si se trata de primer grado familiar, y con edad ≤50 años si se trata de segundo grado familiar</li> <li>Historia familiar de resultados de colesterol elevado: &gt;290 mg/dL de colesterol total o &gt;190 mg/dL de c-LDL, en familiares adultos en primer o segundo grado y &gt;260 mg/dL de colesterol total o &gt;155 mg/dL de c-LDL, en hermanos de &lt;16 años de edad.</li> </ul> </li> </ol> <p>Los criterios actualmente utilizados en nuestro medio para el diagnóstico de HFHe, y que se encuentran recogidos en el Proceso Asistencial Integrado de RCV se detallan en la siguiente tabla, que incluye el rango de puntuaciones para clasificar como cierto, probable o posible el diagnóstico de HFHe.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Criterios</th> <th>Puntuación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Historia familiar</td> <td>1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Familiar de primer grado con c-LDL &gt; P-95*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4. Niño menor de 18 años con c-LDL &gt; P-95*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Historia personal</td> <td>1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Exámen físico</td> <td>1. Presencia de xantomas</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2. Arco Corneal (&lt;45 años)</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Analítica con valores normales de TAG (&lt;200 mg/dL)</td> <td>1. c-LDL &gt; 330 mg/dL</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2. c-LDL 250 - 329 mg/dL</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3. c-LDL 195 - 249 mg/dL</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. c-LDL 155 - 194 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Total puntos</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Percentil 95 de la población española (estudio Decre)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Mujeres (mg/dL)</th> <th>Hombres (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 a 12 años</td> <td>140</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>13 a 19 años</td> <td>128</td> <td>143</td> </tr> <tr> <td>20 a 29 años</td> <td>171</td> <td>163</td> </tr> <tr> <td>30 a 39 años</td> <td>198</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>40 a 49 años</td> <td>200</td> <td>191</td> </tr> <tr> <td>50 a 59 años</td> <td>201</td> <td>211</td> </tr> </tbody> </table>	Criterios		Puntuación	Historia familiar	1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1	2. Familiar de primer grado con c-LDL > P-95*	1	3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2	4. Niño menor de 18 años con c-LDL > P-95*	2	Historia personal	1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz	2	2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1	Exámen físico	1. Presencia de xantomas	6	2. Arco Corneal (<45 años)	4	Analítica con valores normales de TAG (<200 mg/dL)	1. c-LDL > 330 mg/dL	8	2. c-LDL 250 - 329 mg/dL	5	3. c-LDL 195 - 249 mg/dL	3	4. c-LDL 155 - 194 mg/dL	1	<b>Total puntos</b>			<b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b>			Edad	Mujeres (mg/dL)	Hombres (mg/dL)	5 a 12 años	140	145	13 a 19 años	128	143	20 a 29 años	171	163	30 a 39 años	198	166	40 a 49 años	200	191	50 a 59 años	201	211
Criterios		Puntuación																																																									
Historia familiar	1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1																																																									
	2. Familiar de primer grado con c-LDL > P-95*	1																																																									
	3. Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2																																																									
	4. Niño menor de 18 años con c-LDL > P-95*	2																																																									
Historia personal	1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz	2																																																									
	2. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1																																																									
Exámen físico	1. Presencia de xantomas	6																																																									
	2. Arco Corneal (<45 años)	4																																																									
Analítica con valores normales de TAG (<200 mg/dL)	1. c-LDL > 330 mg/dL	8																																																									
	2. c-LDL 250 - 329 mg/dL	5																																																									
	3. c-LDL 195 - 249 mg/dL	3																																																									
	4. c-LDL 155 - 194 mg/dL	1																																																									
<b>Total puntos</b>																																																											
<b>Diagnóstico de HFHe: &gt; 8 puntos: cierto; 6 - 8 puntos: probable; 3 - 5 puntos: posible</b>																																																											
Edad	Mujeres (mg/dL)	Hombres (mg/dL)																																																									
5 a 12 años	140	145																																																									
13 a 19 años	128	143																																																									
20 a 29 años	171	163																																																									
30 a 39 años	198	166																																																									
40 a 49 años	200	191																																																									
50 a 59 años	201	211																																																									
Principales manifestaciones clínicas	<p>Incremento en la frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con elevado riesgo, (ictus, IAM, accidente cerebrovascular y otros eventos aterotrombóticos)</p>																																																										

<p><b>Incidencia y prevalencia</b></p>	<p>La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente. Se calcula que un 4% de la población adulta padece hipercolesterolemia primaria no familiar, lo que supone en nuestro país 1.3 millones de personas.</p> <p>En el caso de la hipercolesterolemia heterocigótica familiar afecta a aproximadamente 1 de cada 300-500 personas lo que supone una cifra cercana a las 100.000 personas en nuestro país.</p> <p>Las ECV suponen la primera causa de muerte en nuestro país con una tasa de mortalidad 252.1 fallecidos por cada 100.000.</p> <p>Según una evaluación preliminar del Estudio Drega 2 (Evolución del riesgo cardiovascular en la población andaluza en los últimos 16 años, 1.992- 2.007), el 70% de los andaluces entre 20 y 74 años presentan al menos un FRCV, con la siguiente distribución:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuman el 31,3% (34,2% hombres y 28,9% mujeres).</li> <li>• El 29,9% son hipertensos (32,3% hombres y 27,8% mujeres).</li> <li>• El 47,8% tienen dislipemia (53,4% hombres y 42,8% mujeres).</li> <li>• El 14,4% presentan diabetes (16,6% hombres y 12,5% mujeres).</li> <li>• El 29,5% son obesos (30% hombres y 29,1% mujeres).</li> </ul>
<p><b>Evolución / Pronóstico</b></p>	<p>La evolución y pronóstico dependen de la situación basal del conjunto de FRCV del paciente, así como de la efectividad del conjunto de medidas aplicadas en la reducción de dichos factores.</p> <p>Según los datos del estudio IMPROVE-IT, que incluyó a pacientes con muy alto RCV, en tratamiento con simvastatina + ezetimiba, la mortalidad a los 7 años alcanza el 15%, y hasta un 30% cuando hablamos de muerte por cualquier causa, evento coronario o ictus no mortal.</p>
<p><b>Grados de gravedad / Estadiaje</b></p>	<p>Podemos considerar de forma general, dos situaciones clínicas diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que no han presentado evento, pero presentan un incremento en las cifras de colesterol c-LDL.</li> <li>- Pacientes que han padecido un evento cardiovascular, en los que el objetivo del tratamiento será la prevención de un segundo evento.</li> </ul> <p>De forma independiente, han podido caracterizarse perfiles genéticos que pueden ocasionar un déficit en diversas proteínas relacionadas con el metabolismo del c-LDL (R-LDL, APO-B100, NARC1), conformando lo que se ha definido como Hipercolesterolemia Familiar, que puede expresarse de forma homocigótica (de mayor gravedad y menor frecuencia) o heterocigótica. En estos pacientes presenta un incremento sostenido de c-LDL, por lo que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares</p> <p>El estadiaje más adecuado se realizará en función del riesgo cardiovascular del paciente. En el contexto de las dislipemias se traduce en la probabilidad de que un paciente sufra un evento cardiovascular aterosclerótico.</p> <p>Existen numerosas escalas para la valoración del RCV como son el índice de Framingham, el SCORE, ASSIGN, Q-Risk o PROCAM siendo las dos primeras las más empleadas en la mayoría de estudios.</p> <p>Los pacientes pueden clasificarse en cuatro grupos de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Muy Alto Riesgo (SCORE ≥10%): Pacientes con ECV documentada, revascularización, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Pacientes con DMII o DMI con afectación de órganos diana o pacientes con ERC de moderada a grave)</li> <li>■ Alto Riesgo (SCORE ≥5 a &lt;10%): Pacientes con factores individuales de riesgo como antecedentes familiares de dislipemia o HTA grave.</li> <li>■ Riesgo Moderado (SCORE ≥1 a &lt;5%): Pacientes de mediana edad en los que influyen otros factores como familiares con ECV prematura, obesidad, estilo de vida o parámetros bioquímicos.</li> </ul> <p>Bajo Riesgo (SCORE &lt;1%)</p>
<p><b>Carga de la enfermedad*</b></p>	<p>La carga de enfermedad que un factor de riesgo genera en la población depende de su prevalencia, de la intensidad de la asociación de dicho factor con la enfermedad y de su valor predictivo. Estos FRCV son los responsables de la mayor parte de los casos de EV en nuestra población. Uno de los principios básicos de la prevención primaria de la EV es reducir el riesgo de enfermar. El conocimiento de estos aspectos permite establecer una intensidad de la intervención proporcional a la magnitud del riesgo, así como acordar prioridades de actuación.</p> <p>Según datos de CMBD (<a href="http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list">http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list</a>; consultado el 24 de febrero de 2016), las enfermedades relacionadas con el sistema circulatorio causaron 77.644 ingresos en 2013 en Andalucía (521.784 en todo el territorio nacional), con una mortalidad del 7,8 % (6.119 fallecimientos) y una edad media al fallecimiento de 77 años, con la correspondiente pérdida de años de vida.</p>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

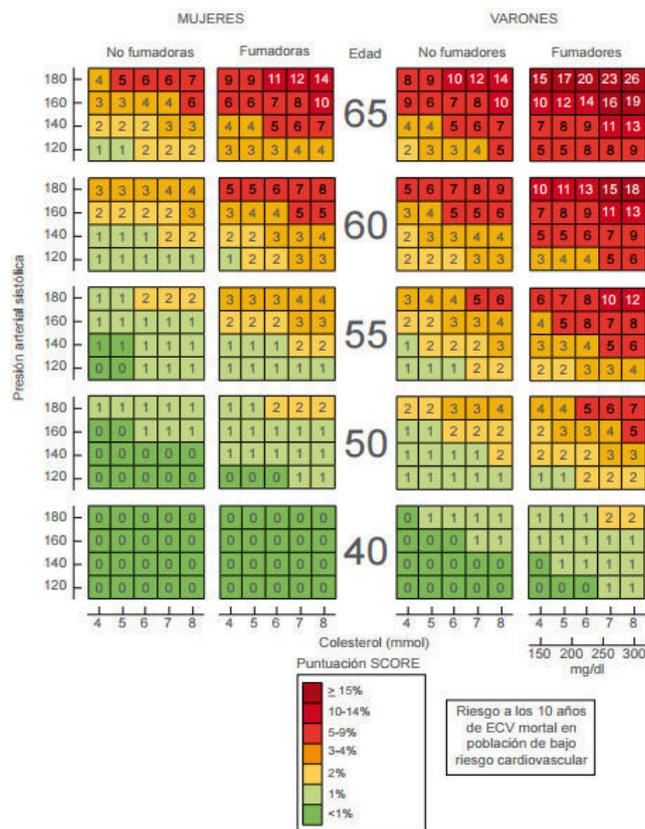
#### I) Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia

Recomendaciones de tratamiento en el SSPA:

Según recoge el vigente Proceso Asistencial Integrado, el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes en pacientes con dislipemia está indicado:

- Pacientes en prevención secundaria: todo paciente debería tener una estatina prescrita, independientemente de sus niveles basales de cLDL.
- Personas en prevención primaria con RV alto y cLDL  $\geq 160$  mg/dl, o con RV bajo (próximo al 5%) y cLDL  $\geq 190$  mg/dl (o CT  $\geq 300$  mg/dl), sobre todo si existen otros FRV no incluidos en el cálculo del RV, como obesidad o sedentarismo.
- Pacientes con hipertrigliceridemia aislada y dislipemias familiares aterogénicas (hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia).
- Pacientes con hipertrigliceridemias con riesgo de pancreatitis aguda (TG > 1000 mg/dl, antecedentes personales de pancreatitis).

El mismo proceso asistencial recoge como herramienta de valoración del riesgo CV la escala SCORE (SYSTEMATIC CORONARY RISK EVALUATION) adaptada a población mediterránea, para guiar la estratificación del RCV de los pacientes en situación de prevención primaria.



#### II) Finalidad del tratamiento:

Los objetivos del tratamiento de la dislipemia se basan en los numerosos estudios recogidos en los EC. En la mayoría de los estudios las cifras de C-LDL se han usado como indicador de respuesta. Por tanto, la disminución de estos niveles se considera el objetivo primario en la mayoría de las estrategias para el manejo de las dislipemias.

Un meta-análisis realizado por CTT en el que participaron 170.000 pacientes confirmó la reducción dosis-dependiente entre las ECV y los valores de C-LDL.

Los valores objetivos de C-LDL variarán en función del RCV del paciente, siendo menos exigentes cuanto menor sea el riesgo.

La reducción de 40mg/dL en los niveles C-LDL se ha asociado con una reducción del 22% en morbi-mortalidad asociada a ECV. Los mejores beneficios se producen cuando se alcanzan **valores  $\leq 70\text{mg/dL}$**  o una reducción del **50% en los valores basales.**

Otras lipoproteínas se han estudiado en paralelo en los diferentes EC, especialmente Apo B ya que puede sustituir a C-LDL y se ha comprobado que produce menos fallos en la determinación, aunque la prueba actualmente no está disponible en la mayoría de laboratorios.

### III) Efectividad del tratamiento actual

- Estatinas

Las estatinas reducen la cifra de colesterol en el hígado por inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa. La disminución de la concentración de colesterol en el hepatocito induce la expresión de receptores de LDL en su superficie lo que favorecerá la unión del C-LDL circulante y su retirada del torrente sanguíneo.

En el meta-análisis de la CTT antes mencionado donde se incluyeron 170.000 pacientes y 26 EC de estatinas, se produjo una reducción del 10% en todas las causas de mortalidad y un 20% en las muertes asociadas a ECV con la reducción de 40mg/dL en las cifras de C-LDL. Además, se redujeron los eventos coronarios mayores un 23% y el riesgo de ACV un 17%.

Los datos obtenidos fueron similares en todos los subgrupos de pacientes analizados. No se asoció un incremento del riesgo de muerte por ninguna otra causa no CV. El aumento de riesgo de rabiomolisis es pequeño y no significativo.

- Ezetimiba

Fármaco que actúa inhibiendo la absorción intestinal y biliar del colesterol sin afectar a los nutrientes solubles en grasas. Con esto se disminuye la concentración de colesterol en sangre estimulando la expresión de receptores C-LDL en la superficie de los hepatocitos.

En los estudios en monoterapia, la ezetimiba reduce las cifras de C-LDL en un 15-22% en pacientes con hipercolesterolemia.

En los estudios en combinación con estatinas, se produce una reducción de los niveles entre un 15-20%.

La asociación con Simvastina se ha revisado en el estudio SEAS con pacientes con estenosis aórtica y el SHARP con pacientes con ERC. En este último se constató una reducción de eventos CV del 17% frente a placebo.

Recientemente, el estudio IMPROVE-IT ha demostrado que ezetimiba en combinación con la estatina reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,936; p=0,016) en pacientes con enfermedad coronaria previa.

Además, puede emplearse en segunda línea asociada con estatinas cuando no se cumplen las cifras objetivo de C-LDL con las dosis máximas de estatina o existe intolerancia a las mismas.

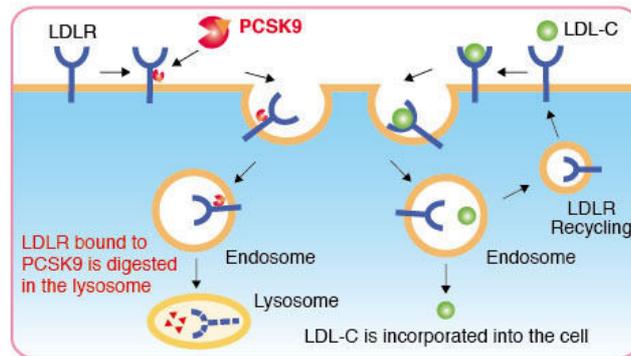
### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Alirocumab	Evolucumab	Ezetimiba	Atorvastatina/ Rosuvastatina	Ezetimiba + Estatina
Presentación	Praluent® 75mg y 150mg	Rephata® 140mg	Ezetrol® 10mg	Prevencor® 10-20-40-80mg Crestor® 5-10-20-40mg	-
Posología	Vía Subcutánea 75mg/150mg cada 14días	Vía Subcutánea 140mg /14 días o 420mg/4semanas	Oral 10mg /24h	Oral 1 comprimido/24h	Oral 2 Comprimido/24h
Efectos adversos	Reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito	Afecciones respiratorias infecciosas y gripe. Lumbalgia y artralgia	Dolor abdominal, flatulencia, fatiga	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, trastornos digestivos, cefalea,	Mialgia, cefalea, elevación de las enzimas hepáticas
Utilización de recursos	Tratamiento subcutáneo domiciliario	Tratamiento subcutáneo domiciliario	Tratamiento oral domiciliario	Tratamiento oral domiciliario	Tratamiento oral domiciliario

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Ambos anticuerpos monoclonales se unen selectivamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y evita que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del rLDL por mediación de PCSK9. El aumento de los niveles de rLDL en el hígado provoca la reducción del colesterol LDL (C-LDL) en suero.



El R-LDL también se une a las lipoproteínas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) residuales ricas en triglicéridos y a la lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Por consiguiente, el tratamiento con alirocumab puede reducir los niveles de estas lipoproteínas residuales, como lo demuestra al reducir los niveles de apolipoproteína B (Apo B), de lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de triglicéridos (TG).

Se cree que además puede tener efecto estabilizador de la placa a través de un mecanismo ligado a reducir la inflamación, estrés oxidativo, así como inhibición de las rutas protrombóticas:

Effect	PCSK9 Enzyme	PCSK9 Inhibition
Inflammation	Proinflammatory response by interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12, and interferon- $\gamma$	Reduced monocyte recruitment Attenuated oxLDL-induced expression of proinflammatory chemokine synthesis and secretion
Necrotic core	Increased necrotic core fraction	Decreased macrophage and necrotic core content Inhibited oxLDL-induced apoptosis (via downregulation of caspase-9 and caspase-3 and improved Bax-Bcl-2 ratio) Reduced oxLDL-induced apoptosis of human endothelial cells
Proliferation	SMC proliferation and remodeling of extracellular matrix via NF- $\kappa$ B pathway activation (I $\kappa$ B $\alpha$ and cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27)	Increased SMC and collagen content
Activation of thrombotic pathway	Upregulation tissue factor and increase of thrombotic potential of atherosclerotic plaques by NF- $\kappa$ B pathway	NA
Platelet activation Effect on oxLDL and LOX-1 (the major oxLDL receptor on endothelial cells, also present in arterial SMCs)	Increased platelet count and plateletcrit Positive-feedback loop between LOX-1 and PCSK9 LOX-1 is a potent mediator of atherogenesis (increased immunoreactivity)	NA Inhibits atherogenesis in hypercholesterolemic states by disrupting LOX-1 expression; LOX-1 inhibition reduces the state of oxidative stress, mitochondrial DNA damage, and NLRP3 inflammasome activation in macrophages
LDL receptor degradation	Reduced hepatic and macrophage LDL receptor levels with subsequent increase of LDL cholesterol levels and activation of LDL oxidation	Increased LDL receptor density
ApoER-2 degradation	Increased M1 macrophage phenotype Increased M1 macrophage responses (migration, generation of reactive oxygen species, antibody-dependent cell cytotoxicity, and phagocytosis) Polyinosinic-polycytidylic acid- or interferon- $\gamma$ -induced production of proinflammatory cytokines, COX-2 expression, NF- $\kappa$ B $\alpha$ , STAT1, and further activation of NF- $\kappa$ B	Reduced monocyte recruitment
Lipoprotein(a) internalization	Reduced lipoprotein(a) internalization by hepatic HepG2 cells and primary human fibroblasts LDL receptor is a PCSK9-regulable clearance receptor for lipoprotein(a)	Dose-related reductions in lipoprotein(a) levels, greater in patients receiving statins

ApoER-2 = apolipoprotein E receptor-2; COX-2 = cyclooxygenase-2; NF- $\kappa$ B $\alpha$  = nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor- $\alpha$ ; LDL = low-density lipoprotein; LOX-1 = lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; NA = not available; NF- $\kappa$ B = nuclear factor- $\kappa$ B; NLRP3 = NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3; oxLDL = oxidized low-density lipoprotein; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SMC = smooth-muscle cell; STAT1 = signal transducer and activator of transcription.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

##### Hipercolesterolemia y dislipemia mixta

Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta, como complemento a la dieta:

- en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- sólo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

##### Hipercolesterolemia familiar homocigótica (Sólo Evolocumab)

Adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

El efecto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado.

##### Indicaciones financiadas con cargo al Sistema Nacional de Salud:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl);
- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl). (solo evolocumab)
- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl).
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo nivel de LDL sea superior a 100 mg/dl.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

##### **Alirocumab:**

La dosis inicial habitual de alirocumab es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La dosis se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

Alirocumab se administra como inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. Se recomienda alternar el lugar de la inyección en cada inyección.

##### **Evolocumab:**

*Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos:* 140mg/2 sem o 420mg/mes.

*Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años*

420 mg/mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

##### **Alirocumab:**

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de alirocumab en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes con edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### **Evolocumab:**

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de evolocumab en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se dispone de datos.

Pacientes con edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### 4.5 Farmacocinética.

##### **Alirocumab**

-Absorción: Tras la administración subcutánea de 50 mg a 300 mg de alirocumab, las medianas de los tiempos hasta la concentración sérica máxima (tm<sub>ax</sub>) fueron de 3 a 7 días.

La farmacocinética de alirocumab después de una única administración subcutánea de 75 mg en el abdomen, en la parte superior del brazo o en el muslo, fue similar.

La biodisponibilidad absoluta de alirocumab después de la administración subcutánea fue de alrededor del 85 % según se determinó mediante el análisis farmacocinético de la población.

Se alcanzó el estado de equilibrio tras 2 o 3 dosis, con una tasa de acumulación de aproximadamente el doble.

-Distribución: Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de unos 0,04 o 0,05 l/kg, lo que indica que alirocumab se distribuye sobre todo en el sistema circulatorio.

-Metabolismo: No se han realizado estudios específicos al tratarse de una proteína. Es de esperar que alirocumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

-Excreción: Se observaron dos fases de eliminación de alirocumab. A concentraciones bajas, la eliminación se produce predominantemente a través la unión saturable a la proteína objetivo (PCSK9), mientras que, a concentraciones altas, la eliminación de alirocumab se produce en gran parte a través de una vía proteolítica insaturable.

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, la mediana de la semivida aparente de alirocumab en estado de equilibrio fue de 17 a 20 días en pacientes que recibieron alirocumab en monoterapia a dosis subcutáneas de 75 mg cada dos semanas o de 150 mg cada dos semanas. Cuando se coadministró con una estatina, la mediana de la semivida aparente de alirocumab fue de 12 días.

##### **Evolocumab**

-Absorción y distribución: Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de Repatha a adultos sanos, las medianas de las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una Cm<sub>ax</sub> media (DE) de 13,0 (10,4) µg/ml y una AUC última media (DE) de 96,5 (78,7) día·µg/ml. La administración de una dosis subcutánea única de 420 mg provocó una Cm<sub>ax</sub> media (DE) de 46,0 (17,2) µg/ml y una AUC última media (DE) de 842 (333) día·µg/ml. Tres dosis subcutáneas de 140 mg eran bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. A partir

de modelos farmacocinéticos, se determinó que la biodisponibilidad absoluta tras la administración SC era del 72%.

Se calculó que, tras una dosis intravenosa única de 420 mg de Repatha, el volumen (DE) de distribución medio en estado estable era de 3,3 (0,5) l, lo que sugiere que evolocumab tiene una distribución tisular limitada.

-Metabolismo: Repatha está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

-Eliminación: Se calculó que evolocumab tiene una semivida efectiva de entre 11 y 17 días.

En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) que recibían dosis altas de estatina, la exposición sistémica a evolocumab era ligeramente inferior que en sujetos que recibían dosis de estatina entre bajas y moderadas (la relación de AUC<sub>última</sub> 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). El aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento se debe en parte a que las estatinas aumentaron la concentración de PCSK9, lo que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab en los lípidos. Los análisis farmacocinéticos de la población determinaron que no existían diferencias apreciables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia (hipercolesterolemia no familiar o hipercolesterolemia familiar) que tomaban estatinas de forma concomitante.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

#### Alirocumab

Se realizó con fecha 11 de marzo de 2016 una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "alirocumab" AND "hypercholesterolemia" y utilizando como filtro de búsqueda "randomized controlled trials", "humans" y "adults", obteniendo como resultado de búsqueda 11 estudios. Se seleccionan los 10 artículos que hacen referencia a los ensayos para su autorización. Se dispone tanto del informe EPAR de la EMA, como del informe CDER de la FDA.

#### Evolocumab

Búsqueda en Medline: Therapy/Broad[filter] AND ("AMG 145"[Supplementary Concept] OR "AMG 145"[All Fields] OR "evolocumab"[All Fields]) AND (Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])

Esta búsqueda nos ofrece 25 resultados, de los que 12 refieren a estudios fase 2-3 o actualización del análisis de los mismos y tres es la publicación del protocolo de algunos de los ensayos clínicos. El resto son revisiones (no sistemáticas) y revisiones sistemáticas o meta-análisis de los anteriores ensayos clínicos

A continuación, se detallan las características de los estudios fase 3 disponibles hasta la fecha:

Tabla 3a. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.						
Alirocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
FH I	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	486 pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
FH II	Alirocumab 75-150mg	Placebo	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	249pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas

<b>FH HIGH</b>	<b>Alirocumab 150mg</b>	Placebo	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL $\geq 160$ mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>107</b> pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
<b>LONG TERM</b>	<b>Alirocumab 150mg</b>	Placebo	Pacientes con heFH o no familiar con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>2.341</b> pacientes (aleatorización 2:1 a Alirocumab 150mg cada dos semanas vs placebo.	% de reducción c-LDL en la semana 24	78 semanas
<b>COMBO I</b>	Alirocumab 75-150mg	Placebo	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>316</b> pacientes aleatorización 2:1 a Alirocumab 75-150mg cada dos semanas vs placebo	% de reducción c-LDL en la semana 24	52 semanas
<b>COMBO II</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>720</b> pacientes aleatorizados 2:1 a alirocumab 75mg cada dos semanas o Ezetimiba 10mg	% de reducción c-LDL en la semana 24	104 semanas
<b>OPTIONS I</b>	Alirocumab 75-150mg + ATV20/40mg	Ezetimiba 10mg + ATV20/40mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (ATV20mg/40mg)	<b>355</b> pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 o 4 grupos. - <b>ATV20mg</b> los tres brazos de tratamiento fueron: Alirocumab 75-150mg +ATV20mg, ATV40mg o ATV20mg + EZT10mg - <b>ATV40mg</b> : Alirocumab 75-150mg + ATV40mg, ATV 80mg, ATV40mg +EZT10mg o el cambio a RSV40mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de ATV				
		Cambio de ATV a RSV (Solo caso ATV40mg)				
<b>OPTIONS II</b>	Alirocumab 75-150mg + RSV10/20mg	Ezetimiba 10mg+ RSV10/20mg	Pacientes con heFH o no familiar con RCV muy alto sin control adecuado de las cifras de C-LDL en tratamiento con dosis subóptimas de estatinas (RSV10/20mg)	<b>305</b> pacientes aleatorizados según la dosis de estatina de base en 3 grupos: -RSV 10mg: alirocumab 75-150mg +RSV10mg, RSV20mg o RSV10mg + EZT10mg. -RSV20mg: Alirocumab 75-150mg + RSV20mg, RSV40mg o RSV20mg + EZT10mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		Aumento de dosis de RSV				
<b>ALTERNATIVE</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto</b>	<b>314</b> pacientes aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg.	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas
		ATV20mg (control)				
<b>MONO</b>	Alirocumab 75-150mg	Ezetimiba 10mg	Pacientes con hipercolesterolemia <b>sin tratamiento hipolipemiante</b> y RCV moderado.	<b>103</b> pacientes asignados al azar 1:1 a alirocumab 75/150mg o Ezetimiba 10mg /24h	% de reducción c-LDL en la semana 24	24 semanas

Tabla 3b. Resumen las características de los ensayos clínicos fase 3 disponibles hasta la fecha.

Evolocumab						
Estudio	Grupo experimental	Comparador	Tipo paciente	N Pacientes	Objetivo principal	Duración
DESCARTES	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	Pacientes con <b>bajo-moderado RCV</b> : c-LDL > 75 mg/dL y nivel de TAG < 400 mg/dL. El 26% de los pacientes clasificados como alto riesgo y 64 % moderado-bajo riesgo, según clasificación ATP-III.	<b>901</b> (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 52	52 semanas

<b>TESLA</b>	Evolocumab 420 mg cada 28 días	Placebo	<b>Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.</b> Nivel medio c-LDL 351 mg/dL. El 43% de los pacientes con enfermedad coronaria arterial clínicamente evidente.	<b>49</b> (aleatorización 2:1)	% de reducción c-LDL en la semana 12	12 semanas
<b>RUTHERFORD-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas	<b>Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica</b> (criterios Simon Broome)	<b>329</b> pacientes aleatorizados (2:1:2:1) a recibir placebo cada 2 semanas, cada 4 semanas y cada una de las dos pautas de evolocumab	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>LAPLACE-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con moderado-bajo RCV:</b> c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	<b>2.067</b> pacientes aleatorizados entre 24 grupos de tratamiento en los que evolocumab 140 mg cada 2 semanas, 420 mg cada 4 semanas, ezetimiba y placebo se asociaron a diferente intensidad de dosis de estatina: intensidad moderada (atorvastatina 10 mg; rosuvastatina 5 mg; simvastatina 40 mg) y alta intensidad (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg).	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>GAUSS-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas</b> (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	<b>307</b> pacientes, aleatorizados 1:2:1:2 entre 4 grupos de tratamiento: - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 2 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 140 mg cada 2 semanas. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas + PBO sc cada 4 semanas. - Placebo oral cada 24 horas + EVOLOCUMAB 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas
<b>MENDEL-2</b>	- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas - Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	- Placebo cada 2 semanas - Placebo cada 4 semanas - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas	<b>Pacientes con bajo RCV</b> (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	<b>615</b> pacientes, aleatorizados 1:1:2 entre 3 grupos de tratamiento: - Placebo. - Ezetimiba 10 mg cada 24 horas. - Evolocumab. Estos pacientes se dividieron en dos grupos: 140 mg cada 2 semanas; 420 mg cada 4 semanas.	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	12 semanas

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

Tabla4a. Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotaes. Alirocumab			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable
VARIABLES PRINCIPAL	Porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-LDL basal en la semana 24. Esta es la variable principal en todos los ensayos clínicos.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el ApoB en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de ApoB basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLE SECUNDARIA	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el C-no-HDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-no-HDL basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el CT en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de CT basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en Lp(a) en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de Lp (a) basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la cifra de TG en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de TG basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en el C-HDL en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de C-HDL basal en la semana 24.	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje medio de variación con respecto al valor inicial en la ApoA-1 en la semana 24	Reducción encontrada respecto al valor de ApoA1 basal en la semana 24	Intermedia
VARIABLES SECUNDARIAS	Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de cifras C-LDL en la semana 24	Proporción de pacientes que se sitúan por debajo de 70 mg/dL de c-LDL en la semana 24.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable i
VARIABLES PRINCIPAL	Porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos	Pacientes que sufren efectos adversos incluidos síntomas, alteraciones de laboratorio, en el electrocardiograma o eventos cardiovasculares durante el periodo comprendido entre la primera administración y 10 días después de la última.	Intermedia

Tabla 4b. Variables empleadas en los ensayos clínicos. Evolocumab			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
VARIABLE PRINCIPAL	% de reducción c-LDL en la semana 12	Reducción encontrada respecto al valor de c-LDL basal. Esta es la variable principal en todos los ensayos clínicos. En la mayor parte de ellos forma parte de una co-variable con la mediana de reducción respecto al basal en la semana 12.	Intermedia
VARIABLE PRINCIPAL	Variable coprimaria formada por: % Reducción de c-LDL en la semana 12 y la media del valor de c-LDL en las semanas 10 y 12.	Reducción encontrada respecto al valor de c-LDL basal y diferencia media de valor respecto al basal de la media de la determinación de c-LDL en las semanas 10 y 12.	Intermedia
VARIABLE SECUNDARIA	Proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 12	Proporción de pacientes que se sitúan por debajo de 70 mg/dL de c-LDL en la semana 12	Intermedia

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación, se describen los resultados de los ensayos fase 3 de Alirocumab y Evolocumab, agrupándolos según el tipo de dislipemia evaluada.

#### 1) Hipercolesterolemia familiar heterocigota

##### Alirocumab:

**Tabla 5. ODYSSEY FH I**

-Nº de pacientes: 486  
 -Diseño: multicéntrico (89 centros de Europa, Norte América y el Sur de África), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (323 pacientes) o placebo (163 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL  $\geq$ 100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL  $\geq$ 70mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica o con valores  $\geq$ 400mg/dL de TG en sangre.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: En el análisis FAS y en el de seguridad se produjo una pérdida en el grupo de alirocumab.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24.

##### Resultados

Variable evaluada en el estudio N=485	Alirocumab 75mg Q2W (N=322)	Placebo (N=163)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT
<i>Resultado principal</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-48.8 $\pm$ 1.6	9.1 $\pm$ 2.2	-57.9 $\pm$ 2.7 (-63.3 a -52.6)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-43.5 $\pm$ 1.4	5.7 $\pm$ 2.0	-49.2 $\pm$ 2.4 (-52.3 a -46.1)	<0.0001	NA
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-Colesterol No-HDL	-42.8 $\pm$ 1.4	9.6 $\pm$ 2.0	-52.4 $\pm$ 2.4 (-52,7 a -52,1)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-41.1 $\pm$ 1.2	4.7 $\pm$ 1.6	-45.8 $\pm$ 2 (-46,05 a -45,5)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-25.2 $\pm$ 1.4	-7.5 $\pm$ 2.0	-17.7 $\pm$ 2.5 (-18,0 a -17,4)	<0.0001	NA
-Triglicéridos	-9.6 $\pm$ 1.6	6.3 $\pm$ 2.2	-16.0 $\pm$ 2.7 (-16,2 a -15,5)	<0.0001	NA
-C-HDL	8.8 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 1.2	8.0 $\pm$ 1.5 (7,8 a 8,2)	<0.0001	NA
Apolipoproteína A1	5.0 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 1.2 (4,5 a 4,8)	<0.05	NA
-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24:					
-<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	72.2	2.4	69,4 (63,9 a 78.4)	<0.0001	2 (2 a 2)
-<70mg/dL sin considerar el riesgo	59.8	0.8	58,8 (53,3 a 64,3)	<0.0001	2 (2 a 2)

**Tabla 6. ODYSSEY FH II**

-Nº de pacientes: 249  
 -Diseño: multicéntrico (26 centros de Europa), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (167 pacientes) o placebo (82 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 --Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que no cumplan con los valores de C-LDL que recomiendan las guías para prevención primaria (C-LDL  $\geq$ 100mg/dL) o pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente isquémico con cifras C-LDL  $\geq$ 70mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica o con valores  $\geq$ 400mg/dL de TG en sangre.  
 -Tipo de análisis: ITT; la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar. Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: Se produjeron dos pérdidas uno en el grupo placebo y otra en el grupo activo.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=247	Alirocumab 75mg Q2W (N=166)	Placebo (N=81)	Diferencia de medias (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
<i>Resultado principal</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-48.7±1.9	2.8±2.8	-51.4±3.4 (-58.1 a -44.8)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 72	-43.8±1.4	4.6±2.6	-48.4±3.2 (-48.9 a -47.9)	<0.0001	NA
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-Colesterol No-HDL	-42.6±1.8	3.1±2.5	-45.7±3.1 (-46.2 a -45.1)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-42.8±1.4	-3.5±2.0	-39.3±2.4 (-39.7 a -38.9)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-30.3 ±1.8	-10.0±2.5	-20.3±3.1 (-20.8 a -19.7)	<0.0001	NA
-Triglicéridos	-10.4±2.0	0.5±2.8	-10.9±3.4 (-11.5 a -10.3)	<0.05	NA
-C-HDL	6.0±1.2	-0.8±1.6	6.8±2.0 (6,4 a 7,1)	<0.05	NA
Apolipoproteína A1	2.8±0.9	-1.6±1.3	4.4±1.6 (4.1 a 4.7)	<0.05	NA
-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24					
-<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	81.4	11.3	70.2 (61,2 a 79,3)	<0.0001	2 (2 a 2)
-<70mg/dL sin considerar el riesgo	68.2	1.2	66.8 (59,3 a 74,3)	<0.0001	2 (2 a 2)

**Tabla 7. ODYSSEY HIGH FH**

-Nº de pacientes: 107  
 -Diseño: multicéntrico (33 centros de Europa, Norte América y el Sur de África), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 150mg (72 pacientes) o placebo (35 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) con cifra de C-LDL  $\geq$ 160mg/dL. Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El resto de fibratos no estaban permitidos. El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 Criterios de Exclusión: Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica, valores  $\geq$ 400mg/dL de TG en sangre, no tratamiento estable hipolipemiante en las 4 semanas previas al inicio, tratamiento con estatinas o fibratos no permitidos o dosis diferentes a las acordadas en el protocolo de estos fármacos.  
 -Tipo de análisis: ITT; la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=106</b>	<b>Alirocumab 150mg Q2W (N=71)</b>	<b>Placebo (N=35)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24</i>	-45.7±3.5	-6.6±4.9	-39.1±6.0 (-40.7 a -37.4)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12</i>	-46.9	-6.6	-40.3		NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24:</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-41.9	-6.2	-35.7		NA
<i>-Apolipoproteína B</i>	-39.0	-8.7	-30.3		NA
<i>-Colesterol Total</i>	-33.2	-4.8	-28.4		NA
<i>_ Lipoproteína a</i>	-23.5	-8.7	-14.8		NA
<i>-Triglicéridos</i>	-10.5	-1.9	-8.6		NA
<i>-C-HDL</i>	7.5	3.9	3.6		NA
<i>Apolipoproteína A1</i>	5.6	2.0	3.6		NA
<i>-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24 (&lt;70mg/dL en pacientes de alto riesgo o &lt; 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo)</i>	41.0	5.7	34.6 (20.9 a 48.3)	<0.0001	3 (3 a 5)

**Evolocumab:**

**Tabla nº 8**

**Resultados. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.**

-Nº de pacientes: 331.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1, multicéntrico, controlado con placebo.

-Tratamiento:

Todos los pacientes estaban en tratamiento con dosis estables aprobadas de estatinas. Adicionalmente, los pacientes se trataron con evolocumab o placebo en las dosis que se detallan a continuación.

Grupo experimental:

- Evolocumab 420 mg cada 4 semanas.
- Evolocumab 140 mg cada 2 semanas.

Grupo control:

- Placebo cada 2 semanas.
- Placebo cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres de 18-80 años de edad.
- Diagnóstico de HFHe
- Con dosis estable de estatinas.
- c-LDL  $\geq$  100 mg/dL
- TAG  $\leq$  400 mg/dL

-Criterios de exclusión:

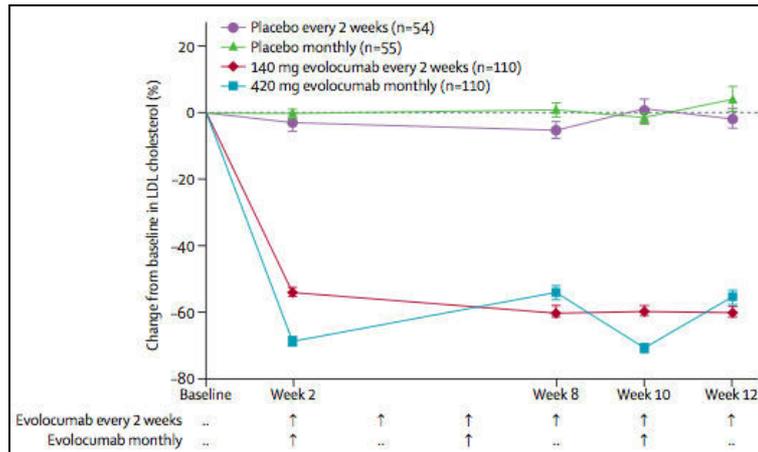
- HFHo.
- Sometido a aféresis de c-LDL o plasmaféresis.
- Insuficiencia cardíaca grado III-IV según la NYHA.
- Con alguna arritmia no controlada.
- Con hipertensión no controlada.
- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.
- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

-Pérdidas: 6 pacientes, con una distribución equilibrada entre los grupos.

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Placebo cada 2 semanas	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas	Placebo cada 4 semanas	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Variables coprimarias							
- % Reducción c-LDL semana 12	-2,0% (-6,9 a 2,9%)	-61,3% (-64,7 a -57,8%)	5,5% (-0,9 a 12,0%)	-55,7% (-60,2 a -51,3%)	EVO-140 vs PBO: -59,2% (-65,1 a -53,4%)	<0,0001	NA
					EVO-420 vs PBO: -61,3% (-69,0 a -53,6)	<0,0001	NA
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-1,1% (-5,8 a 3,7%)	-61,2% (-64,6 to -57,9)	2,3% (-2,5 a 7,1%)	-63,3% (-66,6 a -59,9%)	EVO-140 vs PBO: -60,2% (-65,8 a -54,5)	<0,0001	NA
					EVO-420 vs PBO: -65,6% (-71,3 a -59,8%)	<0,0001	NA



## 2) Hipercolesterolemia familiar homocigota (solo Evolocumab)

### Tabla nº 9

**Resultados. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.**

-Nº de pacientes: 49.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1, multicéntrico, controlado con placebo.

#### -Tratamiento:

Grupo experimental: evolocumab 420 mg cada 4 semanas.

Grupo control: placebo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con estatinas y con ezetimiba (92%).

-**Criterios de inclusión:** > 12 años, con hipercolesterolemia familiar homocigótica, diagnosticada genéticamente o clínicamente (historia de c-LDL > 13 mmol/L y xantoma antes de los 10 años de edad o evidencia de hipercolesterolemia familiar heterocigótica en ambos padres). Se seleccionaron aquellos pacientes que tenían un c-LDL > 3,4 mmol/L tras 4 semanas de realizar una dieta estable baja en lípidos y una dieta hipolipemiante, TAG < 4,5 mmol/L y un peso corporal mayor o igual a 40 kg.

#### -Criterios de exclusión:

-Aféresis de C-LDL dentro de las 8 semanas antes de la inclusión

-Uso de mipomersen o lomitapide dentro de los 5 meses de cribado

- Insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV, o último valor de fracción de eyección ventricular izquierda conocida <30%.

- Arritmia cardíaca grave no controlada definida como: taquicardia ventricular recurrente, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, taquicardia supraventricular sintomáticas o que no son adecuadamente controladas con medicación, en los últimos 3 meses antes de la inclusión.

-Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, intervención coronaria percutánea, bypass coronario o un accidente cerebrovascular en los 3 meses anteriores a la inclusión.

- Pacientes con cirugía cardíaca o revascularización programada dentro de las 20 semanas posteriores al inicio del estudio.

- Hipertensión no controlada PAS>180 mm Hg - PAD> 110 mmHg.

-Necesidad de tratamiento con estatina, en titulación, en las 4 semanas previas al inicio.

- Insuficiencia renal moderada-severa, definida como un índice de filtración glomerular estimada <30 ml/min/ 1,73m2 en el cribado.

-Enfermedad hepática activa o disfunción hepática, definida como la AST o ALT > 3 veces el límite superior normal (LSN).

- CPK > 5 veces el LSN.

#### -Pérdidas:

#### -Tipo de análisis:

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Evolocumab N= 33	Placebo N= 16	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Resultado principal - % Reducción c-LDL semana 12	-23,1% (-30,7 a -15,4)	7,9% (-2,7 a 18,5)	-30,9% (-43.9 to - 18.0)	<0,0001	NA

### 3) Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta

#### Alirocumab:

**Tabla 10. ODYSSEY COMBO I**

-Nº de pacientes:316  
 -Diseño: multicéntrico (76 centros en Reino Unido), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (205 pacientes) o placebo (106 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 52 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que cumplan:  
 a)  $\geq$  70mg/mL C-LDL y enfermedad cardiovascular.  
 b)  $\geq$  100mg/mL C-LDL y riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\*.  
 Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato).  
 -Criterios de Exclusión: Hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales, mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos, pacientes con DM descontrolada ( HbA1c > 8.5%) o diagnóstico reciente, enfermedad endocrina que pueda alterar los valores lipídicos, cifras de TA <160/100, evento CV mayor en los últimos tres meses, insuficiencia cardíaca grado NYHA III y IV, fallo cardíaco en el año previo al inicio del estudio, valores de TG >400mg/dL, alteraciones en la hormona tiroidea y cifras de enzimas hepáticas ( ALT, AST, CK) tres veces por encima de su valor normal.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: En el análisis FAS, se incluyeron todos los pacientes excepto 5 que no tuvieron valores de C-LDL.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

Resultados					
Variable evaluada en el estudio N=311	Alirocumab 75mg Q2W (N=205)	Placebo (N=106)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT
<i>Resultado principal</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-48.2 (-52.0 a -44.4)	-2.3 (-7.6 a 3.1)	-45.9 ( -52.5 a -39.3)	<0.001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-C-LDL (método $\beta$ )	-46.1 (-50.9 a -41.4)	-0.2 (-7.1 a 3.1)	-45.9 (-54.2 a -37.5)	<0.0001	NA
-Colesterol No-HDL	-39.1 (-42.6 a -35.6)	-1.6 (-6.6 a 3.3)	-37.5 (-43.5 a -31.4)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-36.7 (-39.9 a -33.5)	-0.9 (-5.4 a 3.5)	-35.8 (-41.3 a -30.3)	<0.0001	NA
- Colesterol Total	-27.9 (-30.4 a -25.4)	-2.9 (-6.3 a 0.6)	-25. (-29.3 a -20.7)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-20.5 (-24.4 a -16.6)	-5.9 (-11.3 a -0.5)	-14.6 (-21.3 a -7.9)	<0.0001	NA
-Trigliceridos	-6.0 (-10.5 a 1.6)	-5.4 (-11.7 a 0.9)	-0.6 (-8.3 a 7.0)	0.8699	NA
-C-HDL	3.5 (1.4 a 5.6)	-3.8 (-6.8 a -0.8)	7.3 (3.6 a 11.0)	<0.0001	NA
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL de C-LDL en la semana 24 (ITT)	75.0	9.0	66.6 (58.7 a 74.6)	<0.0001	2 (2 a 2)

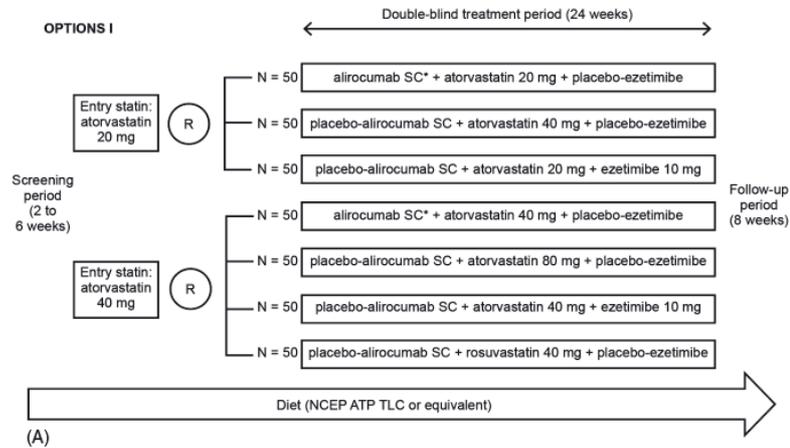
**Tabla 11. ODYSSEY COMBO II**

-Nº de pacientes:720  
 -Diseño: multicéntrico (126 centros), aleatorizado, doble-ciego, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 75mg (479 pacientes) cada 2 semanas o Ezetimiba 10mg (241 pacientes) cada 24h como grupo control junto con el tratamiento con estatinas durante 104 semanas. La dosis del fármaco se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/mL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes con hipercolesterolemia y una enfermedad cardiovascular conocida o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\*.  
 Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas al menos 4 semanas antes del inicio del estudio.  
 -Criterios de Exclusión: Edad <18 años, cifras de TG >400mg/dL, tratamiento con una estatina diferente de las permitidas (Simvastatina, Atorvastatina o Rosuvastatina), uso en las últimas 4 semanas antes del inicio del estudio de Ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico u omega 3 ( $\geq$ 1000mg/día) o levadura roja de arroz. En el caso de los fibratos el período se extiende hasta los 6 meses previos al inicio del estudio.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: 13 pacientes no se incluyeron en el análisis por ITT. 12 en el grupo de alirocumab y uno en el placebo.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12 y el porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio N=707</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=467)</b>	<b>Ezetimiba 10mg/24h (N=240)</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<b>Resultado principal</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-50.6±1.4	-20.7±1.9	-29.8±2.3 (-34.4 a -25.3)	<0.0001	NA
<b>Resultados secundarios:</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-51.2±1.3	-21.8±1.8	-30.6±2.2 (-34.9 a -26.2)	<0.0001	NA
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-C-LDL (método $\beta$ )	-47.7±1.6	-18.0±2.2	-29.7±2.7 (-35.0 a 24.4)	<0.0001	NA
-Colesterol No-HDL	-42.1±1.2	-19.2±1.7	-22.9±2.0 (-26.9 a 18.9)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-40.7±1.1	-18.3±1.5	-22.4±1.8 (-26.0 a -18.8)	<0.0001	NA
-Colesterol Total	-29.3±0.9	-14.6±1.2	-14.7±1.5 (-17.7 a 11.7)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-27.8±1.4	-6.1±2.0	-21.7±2.4 (-26.4 a -17.0)	<0.0001	NA
-Triglicéridos	-13.0±1.5	-12.8±2.0	-0.3±2.5 (-5.1 a 4.6)	0.91	NA
-C-HDL	8.6±0.8	0,5±1.1	8.1±1.3 (5.4 a 10.7)	<0.0001	NA
Apolipoproteína A1	5.0±0.6	-1.3±0.8	6.3±1.0 (4.3 a 8.3)	<0.0001	NA
-% pacientes que alcanzaron niveles <70mg/dL de C-LDL en la semana 24 (IITT)	77%	45.6%	31.7% (24.3 a 39.0)	<0.0001	4 (3 a 5)

**Tabla 12. ODYSSEY OPTIONS I**

-Nº de pacientes:355  
 -Diseño: multicéntrico (91 centros de Europa, Australia y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dependiendo de si los pacientes estaban en tratamiento basal con Atorvastatina de 20mg o 40mg se asignaron al azar 1:1 a 3 o 4 brazos de tratamiento.



La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq 70$ mg/dL.

-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o no familiar y riesgo cardiovascular muy elevado (antecedentes de ECV incluyendo enfermedad coronaria, DM tipo 2 con afectación de órganos diana) y una cifra de C-LDL  $\geq 70$ mg/dL o riesgo cardiovascular elevado (No antecedentes de ECV o enfermedad coronaria pero otros factores de riesgo: SCORE  $\geq 5\%$ , ERC moderada o DM sin afectación de órganos diana) y cifras  $\geq 100$ mg/dL de C-LDL.

Todos los pacientes debían estar en tratamiento con Atorvastatina 20/40mg con o sin otros fármacos hipolipemiantes (Excluido Ezetimiba) al menos 4 semanas antes de la randomización. Los pacientes que no estuvieran en tratamiento previo con Atorvastatina podían completar una fase de preparación tomando dicho fármaco durante 4 semanas antes de iniciar el estudio.

-Criterios de Exclusión: Pacientes menores de 18 años, pacientes con valores de TG  $\geq 400$ mg/dL en el periodo de reclutamiento, pacientes con tratamiento activo con Ezetimiba o durante las 4semanas previas al inicio del estudio o pacientes con desordenes endocrinos que puedan alterar los parámetros lipídicos.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

-Pérdidas: En el análisis por ITT 9 pacientes no fueron analizados. 1 en tratamiento basal con ATV40 y 8 en ATV 20. En el brazo de alirocumab se produjeron 3 perdidas.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.

- Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

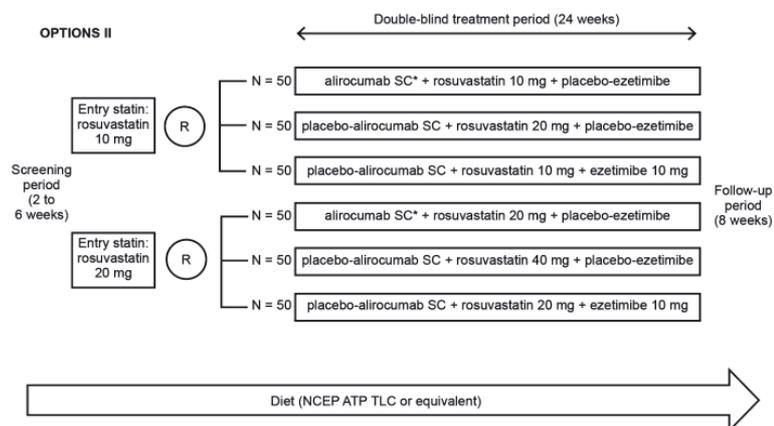
**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=169	Atorvastatina 20mg			Diferencia de medias 1-2 (IC 95%)	Diferencia de medias 1-3 (IC 95%)	P1-2	P1-3
	1 ATV 20mg +Alirocumab 75-150mg (N=53)	2 EZT 10mg+ ATV 20mg (N=50)	3 ATV 40mg (N=53)				
<b>Resultado principal</b> -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-44.1 $\pm$ 4.5	-20.5 $\pm$ 4.7	-5.0 $\pm$ 4.6	-23.6 $\pm$ 6.6	-39.1 $\pm$ 6.4	0.0004	<0.0001
<b>Resultados secundarios:</b>							
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-48.4 $\pm$ 3.8	-22.6 $\pm$ 3.9	-8.5 $\pm$ 3.9	-39.8 $\pm$ 5.4	-39.8 $\pm$ 5.4	<0.0001	<0.0001
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24:							
-Colesterol No-HDL	-36.7 $\pm$ 3.9	-15.1 $\pm$ 4.0	-6.3 $\pm$ 3.9	-21.6 $\pm$ 5.6	-30.4 $\pm$ 5.5	<0.01	<0.0001
-Apolipoproteina B	-33.7 $\pm$ 3.4	-10.1 $\pm$ 3.6	-4.4 $\pm$ 3.5	-23.6 $\pm$ 4.9		<0.0001	<0.0001

- Lipoproteína a	-23.6± 4.0	-10.6± 4.4	-20.2± 4.0	-13.0±6.0	-29.3±4.9	-	-						
-Triglicéridos	-12.0±3.7	-3.3± 4.1	-6.7±3.7	-8.6±5.4	-3.4± 5.7	-	-						
-C-HDL	4.8±2.0	-0.1±2.1	1.9±2.0	4.9±2.9	-5.3±5.2	-	-						
					2.9±2.9								
<b>Atorvastatina 20mg</b>													
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR1-2 (IC 95%)</b>	<b>RAR1-3 (IC95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>				
-% pacientes que alcanzaron niveles													
<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	87.2	68.4	34.5	18.8 (3.0 a 34.6)	52.8 (37.2 a 68.5)	0.0284	<0.0001	6 (3 a 34)	2 (2 a 3)				
<70mg/dL sin considerar el riesgo	79.2	50.3	16.0	29.2 (11.6 a 46.9)	64.2 (49,6 a 78,7)	0.0018	0.0001	4 (3 a 9)	2 (2 a 3)				
<b>Atorvastatina 40mg</b>													
<b>Variable evaluada en el estudio N=186</b>	<b>Atorvastatina 40mg</b>				<b>Dif media 1-2 (IC 95%)</b>	<b>Dif Media 1-3 (IC 95%)</b>	<b>Dif Media 1-4 (IC 95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>P1-4</b>			
	<b>1 ATV 40mg+ Alirocumab 75-150mg (N=46)</b>	<b>2 EZT 10mg+ ATV 40mg (N=46)</b>	<b>3 ATV 80mg (N=47)</b>	<b>4 RSV 40mg (N=45)</b>									
Resultado principal													
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-54.0±4.3	-22.6±4.3	-4.8±4.2	-21.4±4.2	-31.4±6.1	-49.2±6.1	-32.6±6.0	0.0001	0.0001	0.0001			
Resultados secundarios:													
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-50.5±3.2	-29.7±3.2	-14.5±3.2	-23.3±3.2	-20.9±4.6	-36.0±4.5	-27.3±4.6	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24													
-Colesterol No-HDL	-47.6±3.7	-21.0±3.7	-6.5±3.6	-17.4±3.6	-26.6±5.3	-41.1±5.2	-30.2±5.2	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
-Apolipoproteína B	-41.9±3.4	-14.3±3.3	-3.5±3.3	-10.9±3.2	-27.6±4.8	-38.4±4.8	-30.9±4	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
- Lipoproteína a	-30.8±4.1	0.2± 3.9	-9.7±4.1	-4.9±3.7	-31.0±5.7	-21.1±5.9	-25.9±5.5	<0.0001	<0.01	<0.01			
-Triglicéridos	-19.1±4.1	-13.9±4.1	-7.3±4.1	-0.5±4.0	-5.2±5.7	-11.8±5.8	-18.7±5.7	-	-	-			
-C-HDL	7.7±2.7	2.0±2.7	4.7±2.7	5.7±2.7	5.6±3.8	2.9±3.8	2.0±3.8	-	-	-			
<b>Atorvastatina 40mg</b>													
	<b>Trat1</b>	<b>Trat2</b>	<b>Trat3</b>	<b>Trat4</b>	<b>RAR1-2 IC95%</b>	<b>RAR 1-3 IC95</b>	<b>RAR 1-4 IC95</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>P1-4</b>	<b>NNT1-2 IC95%</b>	<b>NNT 1-3 IC 95%</b>	<b>NNT 1-4 IC 95%</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles													
<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	84.6	65.1	18.5	62.2	19.6 (2.3 a 36.8)	67.8 (52.8 a 82.7)	22.6 (5 a 40.1)	0.0011	<0.0001	0.0025	6 (3 a 44)	2 (2 a 2)	5 (3 a 21)
<70mg/dL sin considerar el riesgo	77.2	54.2	10.2	42.2	21.7 (2.8 a 40.7)	65.4 (50.3 a 80.6)	33.9 (14.9 a 52.8)	0.0001	<0.0001	<0.0001	5 (3 a 36)	2 (2 a 2)	3 (2 a 7)

**Tabla 13. ODYSSEY OPTIONS II**

-Nº de pacientes:305  
 -Diseño: multicéntrico (90 centros de Europa, Australia y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, enmascarado, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dependiendo de si los pacientes estaban en tratamiento basal con Atorvastatina de 20mg o 40mg se asignaron al azar 1:1 a 3 brazos de tratamiento.



La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL.

-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o no familiar y riesgo cardiovascular muy elevado (antecedentes de ECV incluyendo enfermedad coronaria, DM tipo 2 con afectación de órganos diana) y una cifra de C-LDL  $\geq$  70mg/dL o riesgo cardiovascular elevado (No antecedentes de ECV o enfermedad coronaria pero otros factores de riesgo: SCORE  $\geq$  5%, ERC moderada o DM sin afectación de órganos diana) y cifras  $\geq$  100mg/dL de C-LDL.

Todos los pacientes debían estar en tratamiento con Rosuvastatina 10/20mg con o sin otros fármacos hipolipemiantes (Excluido Ezetimiba) al menos 4 semanas antes de la randomización. Los pacientes que no estuvieran en tratamiento previo con Rosuvastatina podían completar una fase de preparación tomando dicho fármaco durante 4 semanas antes de iniciar el estudio.

-Criterios de Exclusión: Pacientes menores de 18 años, pacientes con valores de TG  $\geq$  400mg/dL en el periodo de reclutamiento, pacientes con tratamiento activo con Ezetimiba o durante las 4semanas previas al inicio del estudio o pacientes con desordenes endocrinos que puedan alterar los parámetros lipídicos.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.

-Pérdidas: 7 pacientes fueron excluidos del análisis por ITT por no disponer de valores de C-LDL al final del estudio, 5 pacientes con dosis de RSV20mg y 2 con dosis de 10 mg. Un paciente de cada rama de alirocumab no se incluyó.

- Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.

- Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24+

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=143	Rosuvastatina 10mg			Diferencia de medias1-2 (IC 95%)	Diferencia de medias1-3 (IC 95%)	P1-2	P1-3
	1 RSV10mg +Alirocumab 75-150mg (N=48)	2 EZT 10mg+ RSV 10mg (N=47)	3 RSV 20mg (N=48)				
Resultado principal -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-50.6 $\pm$ 4.2	-14.4 $\pm$ 4.4	-16.3 $\pm$ 4.1	-36.1 $\pm$ 6.1	-34.2 $\pm$ 5.9	<0.0001	<0.0001
Resultados secundarios:  -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12  -% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24	-49.6 $\pm$ 4.1	-17.4 $\pm$ 4.2	-17.1 $\pm$ 4.1	-32.2 $\pm$ 5.8	-32.5 $\pm$ 5.8	<0.0001	<0.0001

-Colesterol No-HDL	-42.7±3.5	-13.4±3.7	-11.3±3.4	-29.3 ±5.1		<0.0001	<0.0001		
-Apolipoproteína B	-36.5±3.1	-9.7±3.1	-7.3±3.0	-26.8±4.4	-31.4±4.9	<0.0001	<0.0001		
_ Lipoproteína a	-27.9± 4.1	-4.3± 4.5	-4.0± 4.3	-23.6±6.2	-29.2±4.3	<0.0001	<0.0001		
-Triglicéridos	-11.2±4.6	-8.3± 4.8	-1.8±4.5	-2.9±6.6	-23.9± 5.9	0.6639	0.1454		
-C-HDL	9.1±2.4	4.0±2.5	1.7±2.4	5.1±3.5	-9.3±6.4	0.1491	0.0311		
					7.4±3.4				
<b>Rosuvastatina 10mg</b>									
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR1-2 (IC 95%)</b>	<b>RAR1-3 (IC95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles									
<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	84.9	57.2	45.0	28.0 (10.7 a 45.3)	41.7 (24.4 a 58.9)	0.0007	<0.0001	4 (3 a 10)	3 (2 a 5)
<70mg/dL sin considerar el riesgo	77.8	43.1	31.3	34.5 (16.1 a 53.0)	45.8 (28.1 a 63.5)	<0.0001	<0.0001	3 (2 a 7)	3 (2 a 4)
	<b>Rosuvastatina 20mg</b>								
<b>Variable evaluada en el estudio N=155</b>	<b>1 RSV20mg+ Alirocumab 75- 150mg (N=53)</b>	<b>2 EZT 10mg+ RSV20 mg (N=50)</b>	<b>3 RSV40mg (N=52)</b>	<b>Dif media 1-2 (IC 95%)</b>	<b>Diferencia Media 1-3 (IC 95%)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>		
<b>Resultado principal</b>									
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-36.3±7.1	-11.0±7.2	-15.9±7.1	-25.3±10.1	-20.3±10.1	0.0136	0.0453		
<b>Resultados secundarios:</b>									
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12	-32.3±5.2	-19.3±5.4	-22.1±5.3	-12.9±7.5	-10.2±7.4	0.0861	0.1747		
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24									
-Colesterol No-HDL	-31.4±5.2	-12.9±5.2	-11.2±5.1	-18.4±7.3	-20.1±7.3	0.0133	0.0063		
-Apolipoproteína B	-28.3±4.3	-11.2±4.3	-9.8±4.1	-17.1±6.1	-18.5±6.0	0.0057	0.0024		
_ Lipoproteína a	-22.7±5.1	-5.8±4.6	-5.2±4.8	-16.9± 6.8	-17.5±7.0	0.0131	0.0123		
-Triglicéridos	-8.7±4.5	-11.1±4.3	-9.9±4.1	2.4±6.2	1.2±6.1	0.7039	0.8459		
-C-HDL	7.2±2.3	-1.8±2.3	1.5±2.3	9.0±3.3	5.7±3.3	0.0072	0.0866		
	<b>Rosuvastatina 20mg</b>								
	<b>Trat 1</b>	<b>Trat 2</b>	<b>Trat 3</b>	<b>RAR 1-2 (IC95 %)</b>	<b>RAR 1-3 (IC95 %)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>NNT1-2 (IC95%)</b>	<b>NNT 1-3 (IC 95%)</b>
-% pacientes que alcanzaron niveles									
<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes	66.7	52.2	40.1	14 (-4.8 a 32.9)	25.7 (7.2 a 44.1)	0.1177	0.0022	-	4 (3 a 14)
								5	4

de muy alto riesgo <70mg/dL considerar el riesgo	sin	60.1	43.6	29.9	22.4 (3.6 a 41.2)	31.5 (13.5 a 49.6)	0.0657	0.0006	(3 a 28)	(3 a 8)
--	-----	------	------	------	-------------------------	--------------------------	--------	--------	----------	---------

**Tabla 14. ODYSSEY LONG TERM**

-Nº de pacientes: 2341  
 -Diseño: multicéntrico (27 países con 320 centros participantes), aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 2:1 a alirocumab 150mg (1530 pacientes) o placebo (780 pacientes) como grupo control cada 2 semanas junto con el tratamiento con estatinas ± otros fármacos hipolipemiantes durante 78 semanas.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipocolesterolemia heterocigótica familiar (determinado por genotipo o criterios clínicos) o con enfermedad cardiovascular estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica\* con valores iguales o superiores a 70mg/dL de C-LDL (1.8mmol/L). Todos los pacientes debían estar en tratamiento con altas dosis de estatinas\*\* o estatinas a las máximas dosis toleradas con o sin otros fármacos hipolipemiantes, al menos 4 semanas antes del inicio del estudio (6 semanas con fenofibrato). El tratamiento hipolipemiante continuó durante el desarrollo del estudio.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: Se describieron 3 pérdidas en el grupo de alirocumab. En el grupo placebo 8 pacientes se excluyeron del análisis por ITT al no tener valores de C-LDL a las 24 semanas.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24.  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 72, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio N=2310	Alirocumab 150mg Q2W (N=1550)	Placebo (N=780)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24	-61.0±0.7	0.8±1.0	-61.9±1.3 (-64.3 a -59.4)	<0.001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 72	-52.4±0.9	3.6±1.3	-56.0±1.6 (-59.1 a -52.8)	<0.001	NA
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24					
-Colesterol No-HDL	-51.6±0.6	0.7±0.9	-52.3±1.1 (-54.4 a -50.2)	<0.001	NA
-Apolipoproteína B	-52.8±0.7	1.2±1.0	-54.0±1.2 (-56.3 a -51.7)	<0.001	NA
- Colesterol Total	-37.8±0.5	-0.3±0.7	-37.5±0.8 (-39.1 a -35.9)	<0.001	NA
- Lipoproteína a	-29.3±0.7	-3.7±1.0	-25.6±1.3 (-28.1 a -23.1)	<0.001	NA
-Triglicéridos	-15.6±0.8	1.8±1.2	-17.3±1.4 (-20.1 a -14.6)	<0.001	NA
-C-HDL	4.0±0.4	-0.6±0.5	4.6±0.7 (3.3 a 5.9)	<0.001	NA
Apolipoproteína A1	4.0±0.4	1.2±0.6	2.9±0.7 (1.6 a 4.2)	<0.001	NA
-% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24					
-<70mg/dL en pacientes de alto riesgo o < 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo	80.7%	8.5%	72.2 (69.4 a 75.0)	<0.001	2 (2 a 2)
-<70mg/dL sin considerar el riesgo	79.3%	8.0%	71.3 (68.6 a 74.1)	<0.001	2 (2 a 2)
<b>Análisis Post hoc</b>			<b>HR (IC95%)</b>		
Efectos adversos Cardiovasculares (variable compuesta de muerte por enfermedad coronaria, infarto de	1.7%	3.3%	0.52	0.02	NA

miocardio no mortal, ACV mortal o no o angina inestable que requiere hospitalización)

**Tabla 15. ODYSSEY MONO**

Resultados					
Variable evaluada en el estudio N=103	Alirocumab 75mg Q2W (N=52)	Ezetimiba 10mg/24h (N=51)	Diferencia de medias (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
<b>Resultados secundarios:</b>					
-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12(ITT)	-48.0±3.0	-20.0±3.0	-28±4.0 (-29.1 a -26.8)	<0.0001	NA
-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24(ITT)					
-Colesterol No-HDL	-40.6±2.8	-15.1±2.9	25.5±4.1 (-33.5 a -17.4)	<0.0001	NA
-Apolipoproteína B	-36.7±2.3	-11.0±2.4	-25.8 (-32.3 a -19.2)	<0.0001	NA
-Colesterol Total	-29.6±2.1	-10.9±2.2	-18.7±3.0 (-24.7 a -12.7)	<0.0001	NA
_ Lipoproteína a	-16.7±3.7	-12.3±3.8	-4.4±5.3 (-14.8 a 5.9)	0.4013	NA
-Triglicéridos	-11.9±4.2	-10.8±4.3	-1.2±5.9 (-12.7 a 10.3)	0.8433	NA
-C-HDL	6.0±1.9	1.6±1.9	4.4±2.7 (-1.0 a 9.8)	0.1116	NA
-Apolipoproteína A1	4.7±1.6	-0.6±1.6	5.3±2.2 (0.9 a 9.8)	0.0196	NA
-% pacientes que redujeron al 50% las cifras de C-LDL en semana 12	58%	3%	55.7% (41.8 a 69.7)	<0.0001	2 (2 a 3)

**Evolocumab:**

**Tabla nº 16**

**Resultados. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1809-19.**

-Nº de pacientes: 901 pacientes.

-**Diseño:** estudio fase III, doble ciego, de grupos paralelos, aleatorizado 2:1, multicéntrico, comparado con placebo. Los pacientes de ambos grupos, activo y placebo se aleatorizaron a 4 grupos de tratamiento: dieta, dieta + atorvastatina 10 mg, dieta más atorvastatina 80 mg y dieta + atorvastatina 10 mg + ezetimiba.

-**Tratamiento:**

Grupo experimental: evolocumab 420 mg cada 4 semanas.

Grupo control: placebo.

-**Criterios de inclusión:** edad entre 18-75 años, c-LDL  $\geq$  75 mg/dL, TAG  $\leq$  400 mg/dL,

-**Criterios de exclusión:** insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, procedimiento de revascularización planificado, hipertensión no controlada, hiper o hipotiroidismo, insuficiencia renal moderada-severa, enfermedad o insuficiencia hepática.

-**Pérdidas:** 95 pacientes no fueron incluidos en el análisis a las 52 semanas. Las pérdidas afectaron a ambos grupos de tratamiento, siendo del 12,6% en el grupo placebo y el 9,5% en el grupo de tratamiento con evolocumab.

-**Tipo de análisis:** por protocolo

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Evolocumab N= 599	Placebo N= 302	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Resultado principal - % Reducción c-LDL	-50,1%	+6,8%	-56,9%	<0,001	NA
Resultados secundarios de interés					
- % de reducción en pacientes con intervención dietética aislada	-51,5%	+4,2%	-55,7%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes atorvastatina 10 mg	-54,7%	+6,9%	-61,6%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes con atorvastatina 80 mg	-46,7%	+10,1%	-56,8%	<0,001	NA
- % de reducción en pacientes atorvastatina 10 mg + ezetimiba	-46,8%	+1,7%	-48,5%	<0,001	NA
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 52	446 (74,5 %)	17 (5,6 %)	69 % (65 a 73%)		1,5 (1,4 a 1,6)

**Tabla nº 17**

**Resultados. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1870-82.**

-Nº de pacientes: 2.067.

-**Diseño:** fase III, doble ciego, aleatorizado (24 grupos), multicéntrico, controlado con placebo y ezetimiba.

-**Tratamiento:**

Los pacientes recibieron tratamiento con una estatina en dosis moderada (atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 5 mg o simvastatina 40 mg) o intensiva (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20 mg). Estos pacientes se incluyeron en los siguientes grupos y subgrupos de tratamiento:

- Grupo evolocumab: dos dosis de tratamiento con evolocumab: 140 mg cada 2 semanas y 420 mg cada 4 semanas: 10 grupos en total (1 con cada uno de los grupos de las diferentes estatinas).

- Grupo ezetimiba: ezetimiba se asoció a las dosis intensivas de estatina, con y sin evolocumab en sus dos dosis: 4 grupos en total.

- Grupo placebo: placebo de evolocumab cada 2 y 4 semanas, se asoció a cada una de las dosis de estatinas: 10 grupos en total.

-**Criterios de inclusión:**

- Hombres o mujeres de 18 – 80 años de edad.

- Los pacientes sin tratamiento con estatinas en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  150 mg/dL.

- Los pacientes en tratamiento con estatinas en dosis no intensivas\* en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  100 mg/dL.

- Los pacientes en tratamiento con estatinas en dosis intensivas\* en el momento de la inclusión debían tener un nivel de c-LDL  $\geq$  80 mg/dL.

- TAG  $\leq$  400 mg/dL.

**-Criterios de exclusión:**

- Intolerancia a estatinas.
- Insuficiencia cardíaca NYHA) III-IV.
- Hipertensión no controlada.
- Arritmia cardíaca no controlada.
- Diabetes Tipo 1 o diabetes tipo 2 con pobre control.
- Hiper o hipotiroidismo no controlado.

**-Pérdidas:**

**-Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar. El estudio se diseñó para encontrar diferencias entre cada grupo de tratamiento con evolocumab asociado a cada dosis de cada estatina y este mismo tratamiento sin evolocumab, con un nivel de significación estadística de 0,05, que cambió a 0,01 cuando la comparación fue frente a placebo y a 0,04 cuando la comparación se realizó frente a ezetimiba.

De los 3.590 pacientes seleccionados inicialmente para el estudio, sólo 2.067 (58%) cumplieron los criterios de inclusión/exclusión. La mayor parte de los 1.523 pacientes no incluidos no cumplió alguno de los criterios de inclusión relacionados con el control metabólico correspondiente a la pauta recibida de estatinas:

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	<b>Evolocumab 140 mg cada 2 semanas VS placebo</b> Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)	<b>Evolocumab 420 mg cada 4 semanas VS placebo</b> Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)	<b>Evolocumab 140 mg cada 2 semanas VS Ezetimiba 10 mg cada 24 horas</b> Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)	<b>Evolocumab 420 mg cada 4 semanas VS Ezetimiba 10 mg cada 24 horas</b> Diferencia (IC95%) NNT (IC95%)
<b>Estatinas alta intensidad: Atorvastatina 80 mg</b>				
Variables coprimarias				
- % Reducción c-LDL semana 12	-76 % (-87 a -66%)	-71 % (-80 a -61%)	-47 % (-58 a -37%)	-39% (-48 a -30%)
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-75 % (-85 a -65%)	-75 % (-85 a -65%)	-45 % (-54 a -36%)	-44 % (-52 a -36%)
Proporción de pacientes con c-LDL <70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	81% (71 a 91%) 1,2 (1,1 a 1,4)	80%(70 a 90%) 1,3 (1,1 a 1,5)	32% (19 a 46%) 3 (2 a 5)	30% (17 a 44%) 3 (2 a 6)
<b>Estatinas alta intensidad: Rosuvastatina 40 mg</b>				
Variables coprimarias				
- % Reducción c-LDL semana 12	-68% (-77 a -60%)	-55% (-65 a -45%)		
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-66 % (-72 a -58%)	-63% (-71 a -55%)	No estudiado	No estudiado
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	56% (42 a 69%) 1,8 (1,4 a 2,4)	64% (51 a 67%) 1,6 (1,3 a 2,0)		
<b>Estatinas moderada intensidad: Atorvastatina 10 mg</b>				
Variables coprimarias				
- % Reducción c-LDL semana 12	-71% (-78 a -65%)	-60% (-66 a -52%)	-40% (-46 a -33%)	-41 % (-48 a -34%)
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-70% (-75 a -65%)	-63% (-70 a -57%)	-38% (-43 a -32%)	-44 % (-50 a -37%)
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	83% (74 a 91%) 1,2 (1,0 a 1,3)	80% (71 a 89%) 1,3 (1,1 a 1,4)	68% (56 a 80%) 1,5 (1,2 a 1,8)	65% (53 a 58%) 1,5 (1,3 a 1,9)
<b>Estatinas moderada intensidad: Simvastatina 40 mg</b>				
Variables coprimarias				
- % Reducción c-LDL semana 12	-71% (-77 a -64%)	-60% (-69 a -52%)		
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-70% (-75 a -64%)	-69% (-77 a -60%)	No estudiado	No estudiado
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	92% (86 a 98%) 1 (1 a 1)	85% (77 a 93%) 1,2 (1,1 a 1,3)		

Estatinas moderada intensidad: Rosuvastatina 5 mg				
Variables coprimarias				
- % Reducción c-LDL semana 12	-68% (-75 a -62%)	-65% (-71 a -58%)	No estudiado	No estudiado
- % Reducción en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-67% (-73 a -61%)	-67% (-73 a -61%)		
Proporción de pacientes con c-LDL < 70 mg/dL en la semana 12 de tratamiento.	87% (80 a 94%) 1,2 (1,0 a 1,3)	86% (78 a 93%) 1,2 (1,1 a 1,3)		

**Tabla nº 18**

**Resultados.** Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the **MENDEL-2** randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 17;63(23):2531-40.

-Nº de pacientes: 614.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 1:1:1:2:2, multicéntrico, controlado con placebo.

-Tratamiento:

- Grupo placebo: dos grupos de tratamiento con placebo, cada 2 semanas y cada 4 semanas, y placebo de ezetimiba 1 comprimido cada 24 horas.

- Grupo ezetimiba: dos grupos de tratamiento con ezetimiba 10 mg cada 24 horas, uno asociado a placebo cada 2 semanas y otro asociado a placebo cada 4 semanas.

- Grupo evolocumab: dos grupos de evolocumab, ambos asociados a placebo de ezetimiba cada 24 horas, uno con una dosis de 140 mg cada 2 semanas y otro con 420 mg cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres con edad entre 18 y 80 años.
- RCV <10% según la escala de riesgo de Framingham.
- c-LDL ≥ 100 mg/dL
- TAG ≤ 400 mg/dL

-Criterios de exclusión:

- Historia de enfermedad coronaria.
- Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.
- Arritmia no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Con hipertensión no controlada.
- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.
- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

-Pérdidas: se perdió el seguimiento de 6 pacientes, tres en los grupos de tratamiento de evolocumab, dos en los grupos de ezetimiba y uno en el grupo placebo.

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

**Resultados (no se muestran los resultados del grupo placebo)**

Variable evaluada en el estudio	Ezetimiba 10 mg + placebo cada 2 semanas N=77	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas + placebo N=153	Ezetimiba 10 mg+ placebo cada 4 semanas N=77	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas + placebo N=102	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
Variables coprimarias							
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-18% (-20 a -15)	-57% (-60 a -55)	-19% (-22 a -16)	-59% (-61 a -57)	EV-140 vs EZE: -39% (-43 a -36)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -40% (-43 a -36)	<0,0001	NA
- % Reducción c-LDL semana 12	-18% (-21 a -15)	-57% (-60 a -55)	-19% (-22 a -16)	-56% (-58 a -54)	EV-140 vs EZE: -39% (-43 a -35)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-41 a -34)	<0,0001	NA

4) **Hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas**

**Alirocumab:**

**Tabla 19. ODYSSEY ALTERNATIVE**

-Nº de pacientes:314  
 -Diseño: multicéntrico (67 centros de Europa, Canadá y Norte América), aleatorizado, doble-ciego, enmascarado, controlado con fármaco activo, en grupo paralelos, fase III.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Este estudio de 24 semanas de duración consta de 6 períodos: screening, lavado, placebo run-in, tratamiento doble ciego, seguimiento y extensión abierta opcional. En el período de tratamiento doble ciego los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) a alirocumab 75mg cada 2 semanas, ezetimiba 10mg o atorvastatina 20 mg. La dosis de Alirocumab se incrementó en la semana 12 a 150mg cada 2 semanas si en la semana 8 no se habían alcanzado cifras de C-LDL  $\geq$  70mg/dL.  
 -Criterios de inclusión: pacientes >18 años con intolerancia documentada a las estatinas\*\*\* en pacientes con riesgo CV moderado, alto o muy alto.  
 Los pacientes que estuvieron en tratamiento con estatinas, ezetimiba, levadura roja de arroz u otros fibratos distintos a fenofibratos necesitaron un periodo de dos semanas de lavado.  
 -Criterios de Exclusión: Pacientes en tratamiento con un fibrato diferente de fenofibrato, con intolerancia a estatinas a pesar de no tomar la dosis diaria y pacientes que experimenten dolores musculares inexplicables durante la fase de run-in.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  
 -Pérdidas: Se excluyeron 4 pacientes del análisis por ITT, 3 en el grupo de Ezetimiba y 1 en el de Atorvastatina.  
 - Variable principal de eficacia: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 24. **El brazo de tratamiento con Atorvastatina solo se incluye en el apartado de seguridad.**  
 - Variables secundarias: el porcentaje de cambio en el C-LDL calculado desde el nivel basal a la semana 12, proporción de pacientes que alcanzan una reducción de c-LDL por debajo de 70 mg/dL en la semana 24 y porcentaje de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias en semana 24

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio N=248</b>	<b>Alirocumab 75mg Q2W (N=126)</b>	<b>Ezetimiba 10mg (N=122)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
<i>Resultado principal</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal-LDL semana 24(ITT)</i>	-45.0 $\pm$ 2.2	-14.6 $\pm$ 2.2	-30.4 $\pm$ 3.1 (-36.6 a -24.2)	<0.0001	NA
<i>Resultado secundario principal: -% de cambio respecto al basal C-LDL semana 24(PPS)</i>	-52.2 $\pm$ 2.2	-17.1 $\pm$ 2.2	-35.1 $\pm$ 2.8 (-40.7 a -29.5)	<0.0001	NA
<i>Resultados secundarios:</i>					
<i>-% de cambio respecto al basal C-LDL semana 12(ITT)</i>	-47.0 $\pm$ 1.9	-15.6 $\pm$ 2.0	-31.5 $\pm$ 2.7 (-36.9 a -26.1)	<0.0001	NA
<i>-% de cambio respecto al basal en variables lipídicas secundarias semana 24(ITT)</i>					
<i>-Colesterol No-HDL</i>	-40.2 $\pm$ 1.7	-14.6 $\pm$ 1.7	-25.6 $\pm$ 2.4 (-30.4 a -28.2)	<0.0001	NA
<i>-Apolipoproteina B</i>	-36.3 $\pm$ 1.7	-11.2 $\pm$ 1.7	-25.1 $\pm$ 2.4 (-29.8 a -20.4)	<0.0001	NA
<i>-Colesterol Total</i>	-31.8 $\pm$ 1.4	-10.9 $\pm$ 1.4	-20.8 $\pm$ 1.9 (-24.7 a -17.0)	<0.0001	NA
<i>_ Lipoproteina a</i>	-25.9 $\pm$ 2.4	-7.3 $\pm$ 2.5	-18.7 $\pm$ 3.5 (25.5 a -11.8)	<0.0001	NA
<i>-Trigliceridos</i>	-9.3 $\pm$ 2.7	-3.6 $\pm$ 2.8	-5.7 $\pm$ 3.9 (-13.3 a 1.9)	0.14	NA
<i>-C-HDL</i>	7.7 $\pm$ 1.7	6.8 $\pm$ 1.7	0.9 $\pm$ 2.4 (-3.8 a 5.6)	0.70	NA
<i>-Apolipoproteina A1</i>	4.8 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.7 (-1.5 a 5.3)	0.28	NA
<i>-% pacientes que alcanzaron niveles &lt;70mg/dL en pacientes de alto riesgo o &lt; 100mg/dL en pacientes de muy alto riesgo &lt;70mg/dL sin considerar el riesgo</i>	41.9	4.4	38.0 (28.7 a 47.3)	<0.0001	3 (3 a 4)

**Evolocumab:**

**Tabla nº 20**

**Resultados. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 17;63(23):2541-8..**

-Nº de pacientes: 307.

-Diseño: fase III, doble ciego, aleatorizado 2:2:1:1, multicéntrico, controlado con placebo.

**-Tratamiento:**

Grupo experimental: dos grupos de tratamiento con evolocumab en dosis de 140 mg cada 2 semanas y evolocumab en dosis de 420 mg cada 4 semanas.

Grupo control: dos grupos de tratamiento con placebo en los que los pacientes recibieron placebo subcutáneo cada 2 semanas o cada 4 semanas.

**-Criterios de inclusión:**

- Edad entre 18 y 80 años.
- Sin tratamiento con estatinas o con dosis baja de estatinas.
- c-LDL por encima de los valores considerados por la NCEP-AT-III: <100-160 dependiendo del RCV establecido.
- Intolerancia a 2 o más estatinas, definida esta intolerancia como "incapacidad para tolerar ninguna dosis o aumentar la dosis por encima de las dosis más bajas disponibles, debido a la aparición de efectos adversos musculares intolerables.
- TAG < 400 mg/dL.

**-Criterios de exclusión:**

- Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.
- Arritmia no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con control pobre.
- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.

-Pérdidas: 1 paciente en el grupo de evolocumab 140 mg cada 2 semanas.

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Ezetimiba 10 mg + placebo cada 2 semanas N=51	Evolocumab 140 mg cada 2 semanas + placebo N=103	Ezetimiba 10 mg+ placebo cada 4 semanas N=51	Evolocumab 420 mg cada 4 semanas + placebo N=102	Diferencia	p	NNT (IC 95%)***
<b>VARIABLES COPRIMARIAS</b>							
- % Reducción c-LDL semana 12	-18% (-23 a -13)	-56% (-60 a -52)	-15% (-19 a -11)	-53% (-56 a -50)	EV-140 vs EZE: -38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-42 a -33)	<0,0001	NA
- Diferencia en la media de c-LDL en las semanas 10 y 12	-19% (-24 a -15)	-56% (-60 a -53)	-17% (-21 a -13)	-55% (-58 a -52)	EV-140 vs EZE: -38% (-44 a -32)	<0,0001	NA
					EV-420 vs EZE: -38% (-42 a -33)	<0,0001	NA
Proporción de pacientes que alcanzan objetivo (según riesgo).	3 (6%)	76 (74%)	4 (8%)	76 (75%)	EV-140 vs EZE: -68% (-57 a -79)		EV-140 vs EZE: 1,5 (1,3 a 1,7)
					EV-420 vs EZE: -67% (-55 a -78)		EV-420 vs EZE: 1,5 (1,3 a 1,8)
- Alto riesgo (objetivo <100 mg/dL)	2 (7%)	36 (77%)	1 (4%)	40 (76%)			
- Riesgo intermedio (objetivo <130 mg/dL)	1 (8%)	28 (80%)	3 (20%)	29 (91%)			
- Bajo riesgo (objetivo <160 mg/dL)	0 (0%)	12 (92%)	0 (0%)	7 (70%)			

5) **Estudios de extensión**  
**EVOLOCUMAB**

**Tabla nº 21**

**Estudios Osler 1-2. Sabatine M. NEJM 2015; 372:1500-9**

**-Nº de pacientes:** 4465 pacientes.

**-Diseño:** Se trata de dos estudios fase II/III, abierto y aleatorizado actualmente en curso para valorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Evolocumab en pacientes que finalizaron el tratamiento en un estudio original.

En cada estudio de extensión, los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir Evolocumab más el tratamiento estándar (grupo de evolocumab) o únicamente el tratamiento estándar (grupo control) durante el primer año del estudio.

Al final del primer año (semana 52 en OSLER y 48 en OSLER-2), los pacientes eran aptos para pasar al período de solo Repatha en el que todos los pacientes podían recibir Repatha en abierto durante 4 años más (OSLER) o 1 año más (OSLER-2).

**-Tratamiento:**

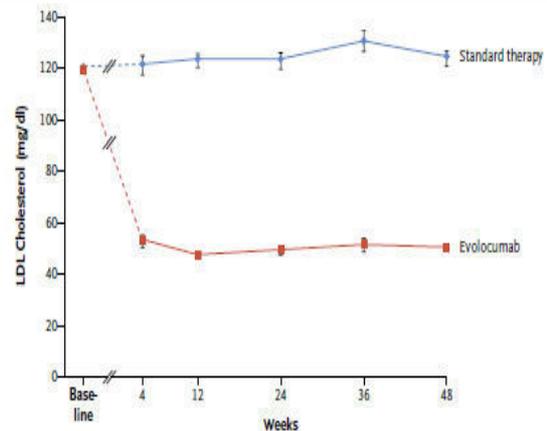
Tratamiento del grupo activo: Evolocumab SC 420 mg mensual (n=2976).

Tratamiento del grupo control: Placebo SC mensual (N = 1489)

**Resultados**

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Evolocumab redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p<0,001). Los efectos del tratamiento continuaron durante 124 semanas, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 112 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 Evolocumab redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 en comparación con el grupo de control (p< 0,001). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 hasta la 24 del estudio de extensión abierto. También se redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y la semana 24 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p< 0,001). El C-LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Evolocumab al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

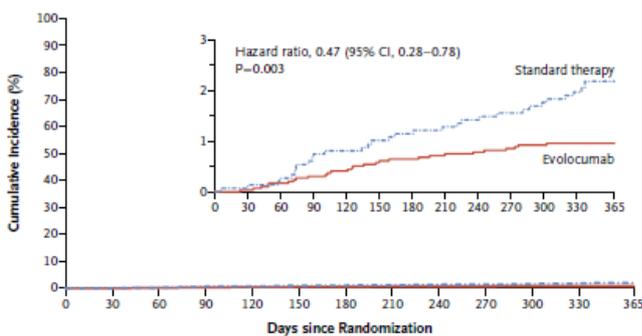
En un análisis exploratorio en una variable compuesta de eventos cardiovasculares, se encontró una tasa más baja de eventos al año en el grupo de evolocumab (0,95% vs 2,18%, HR=0,47 IC95%=0,28-0,78, P=0,003).



No. at Risk	Baseline	4	12	24	36	48
Standard therapy	1489	394	1388	1376	402	1219
Evolocumab	2976	864	2871	2828	841	2508
Absolute reduction (mg/dl)		60.4	73.4	70.4	72.7	70.5
Percentage reduction		45.3	60.9	58.8	54.0	58.4
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**Figure 1. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels.**

LDL cholesterol was measured in both the OSLER-1 and OSLER-2 trials at 12, 24, and 48 weeks and in the OSLER-1 trial at 4 and 36 weeks. Shown are median values with 95% confidence intervals in the two studies. Values for the baseline measurement were obtained before randomization into a parent study. The dashed lines indicate that patients were receiving either evolocumab or placebo during the period from baseline to enrollment into OSLER. In the chart below the graph, the absolute and percentage reductions in the LDL level in the evolocumab group are compared with those in the standard-therapy group and are presented as means. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	365
Standard therapy	1489	1486	1481	1473	1467	1463	1458	1454	1447	1438	1428	1361	407
Evolocumab	2976	2970	2962	2949	2938	2930	2920	2910	2901	2885	2871	2778	843

**Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events.**

Included among the cardiovascular events were death, myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, and hospitalization for heart failure. Cardiovascular events were reported in 29 of 2976 patients in the evolocumab group (Kaplan-Meier 1-year event rate, 0.95%) and in 31 of 1489 patients in the standard-therapy group (Kaplan-Meier 1-year event rate, 2.18%). The inset shows the same data on an expanded y axis. The P value was calculated with the use of a log-rank test.

**Supplemental Table 4 – Patient Incidence of Cardiovascular Clinical Events**

Endpoint	Evolocumab plus standard of care (N=2976) n (%)	Standard of care alone (N=1489) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
All cardiovascular events	29 (0.95)	31 (2.18)	0.47 (0.28-0.78)
MACE	28 (0.95)	30 (2.11)	0.47 (0.28, 0.78)
Death	4 (0.14)	6 (0.41)	
Cardiovascular or unknown	4 (0.1)	3 (0.2)	
Non-cardiovascular	0 (0.0)	3 (0.2)	
Coronary events	22 (0.75)	18 (1.30)	
Myocardial infarction	9 (0.3)	5 (0.3)	
Hospitalization for unstable angina	3 (0.1)	3 (0.2)	
Coronary revascularization	15 (0.5)	17 (1.1)	
Cerebrovascular events	4 (0.14)	7 (0.47)	
Stroke	3 (0.1)	2 (0.1)	
Transient ischemic attack	1 (0.0)	5 (0.3)	
Heart failure requiring hospitalization	1 (0.03)	1 (0.07)	

Patients could have more than one type of event. Rates for composite endpoints are 1-year Kaplan-Meier estimates, rates for individual endpoints are proportions.

MACE is a post hoc composite that includes death, major coronary events, and major cerebrovascular events.

El objetivo del tratamiento de las dislipemias es prevenir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, lo que es la limitación más evidente de este fármaco.

La asociación entre la reducción del C-LDL y la prevención de la morbi-mortalidad ha sido bien establecida para fármacos como las estatinas en diferentes poblaciones, por lo cual éstas siguen siendo el tratamiento de elección. Evolocumab es un hipolipemiante con un nuevo mecanismo de acción, por lo que se desconoce en qué medida la reducción de los niveles de C-LDL observada se correlaciona con una disminución del riesgo CV.

En ausencia de estos datos, no se conoce la relevancia clínica del efecto hipolipemiante observado. Se está realizando un ensayo clínico con Evolocumab de resultados cardiovasculares (**estudio FOURIER**) que ya ha completado el reclutamiento (n=27.564) en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633) cuyos resultados se esperan para 2018. Con Alirocumab, se está realizando un ensayo clínico de resultados cardiovasculares (**estudio ODYSSEY OUTCOMES**) que ya ha completado el reclutamiento (n=18.000) en pacientes con hipercolesterolemia y síndrome coronario agudo (ClinicalTrials.gov identifier: NCT NCT01663402) cuyos resultados se esperan para 2018.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

##### Diseño de los estudios

Todos los estudios fueron aleatorizados, multicéntricos, con comparador activo y/o placebo, y con diseño doble ciego, por lo que la validez interna de sus resultados es elevada, y presentan una baja probabilidad de sesgo.

##### Seguimiento y análisis de datos

En relación al seguimiento, en todos los ensayos se especifica de manera clara la relación de pérdidas y sus causas. No se presentan pérdidas importantes que hagan pensar que puedan estar perdiéndose datos relevantes de cara a los resultados que se pretenden demostrar según el diseño de los estudios.

En todos los ensayos el análisis de la variable principal y de las secundarias importantes se realiza por intención de tratar.

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

##### Comparador

El comparador fue placebo, ezetimiba o la asociación de ezetimiba a estatinas en función del perfil de pacientes estudiado, por lo que puede considerarse como adecuado en los diferentes estudios disponibles para las situaciones clínicas de los pacientes incluidos.

##### Variable principal

Los objetivos de reducción de c-LDL que constituyeron la variable principal de eficacia carecen de relevancia clínica en ausencia de resultados de reducción de morbi-mortalidad. Según valora la propia EMA en las guías para el diseño de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, "**el objetivo principal del tratamiento de trastornos de lípidos es prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con los niveles de lípidos alterados cardiovascular**". Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han acumulado considerables evidencias de reducción de eventos cardiovasculares (incluido el accidente cerebrovascular) y la mortalidad global en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, independientemente de sus niveles de c-LDL. **Esta evidencia, que puede considerarse como robusta no es consistente con otros agentes hipolipemiantes**".

Las últimas guías de práctica clínica sobre prevención CV publicadas, incluida la guía de la Sociedad Americana de Cardiología y la más reciente, la Guía NICE de 2015, suprime el tratamiento en función de objetivos de c-LDL, y establece la necesidad de tratamiento hipolipemiante en función de la valoración de RCV.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab recientemente publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios detalla este aspecto con el siguiente texto: “En cualquier caso, el objetivo último del tratamiento es la reducción de los acontecimientos cardiovasculares, más allá del control de los parámetros lipídicos, siendo los acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus) la variable compuesta más adecuada para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes en ensayos clínicos”.

Actualmente no se dispone de resultados de estudios específicos de morbimortalidad CV con Alirocumab. Tan sólo existe un estudio exploratorio de MACE que compila toda la información de los EC fase III y un análisis post hoc en el ensayo LONG TERM.

En el primer estudio exploratorio el riesgo en el grupo de alirocumab fue de 1.6% (52/3182) frente a un 1.8% (33/1792) en el grupo control con un HR (IC95%): 0.81 (0.52 a 1.25) no pudiendo sacarse conclusiones debido al escaso número de MACE. En el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM el número de MACE fue 1.7% (27/1550) en el grupo de alirocumab frente al 3.3% (26/788) en el grupo placebo con un HR (IC95%): 0.52 (0.31 a 0.90). Este análisis sugiere que alirocumab más la terapia habitual podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola.

#### Tiempo en el que se evalúa la variable principal

La duración de los ensayos clínicos es muy limitada, los EC para Evolocumab tienen una duración de 12 semanas en la mayor parte de ellos, con sólo un estudio de 52 semanas de duración. En el caso de Alirocumab, tienen una duración de 24 semanas en la mayor parte de ellos; ensayos como el LONG TERM de 18 meses de duración o el COMBO II con 24 meses de seguimiento permiten mostrar la eficacia y la seguridad a corto-medio plazo.

Será necesario realizar estudio a más largo plazo para poder constatar la verdadera magnitud del efecto del fármaco más allá de una reducción de cifras de C-LDL.

#### Aplicabilidad de los resultados

- Selección de pacientes

Un total de 10.067 y 7.236 pacientes fueron inicialmente seleccionados para su inclusión en los ensayos clínicos fase 3 de Alirocumab y Evolocumab, respectivamente (Salvo el EC HIGH FH del que no se disponen de datos). De estos, un total de 4.675 pacientes (46.4%), en el caso de alirocumab y 3.268 pacientes (45.2%), en caso de evolocumab, no fueron finalmente aleatorizados. Esta proporción indica que la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión supone una representación de la población que excluye a casi la mitad de los pacientes que inicialmente serían considerados candidatos a recibir este tratamiento a juicio de los investigadores participantes. Esto hace que la población incluida en los ensayos clínicos sea poco representativa de la población diana y la aplicabilidad de los resultados quede sometida a una elevada incertidumbre.

Estudio	Screening	Excluidos	%
FH I	597	111	18.6%
FH II	322	73	22.7%
HIGH FH	-	-	-
LONG TERM	5142	2801	54.5%
COMBO I	640	324	50.6%
COMBO II	1112	392	35.2%
OPTIONS I	859	504	58.6%
OPTIONS II	672	367	54.6%
ALTERNATIVE	519	158*	30.4%
MONO	204	103	50.5%
<b>Total</b>	<b>10.067</b>	<b>4675</b>	<b>46.4%</b>

Estudio	Screening	Excluidos	%
DESCARTES	2.120	1.215	57,3%
TESLA	52	2	3,8%
LAPLACE-2	3.590	1.523	42,4%
RUTHEFORD-2	415	84	20,2%
MENDEL-2	1.059	444	41,9%
GAUSS-2	No reportado	No reportado	-
<b>Total</b>	<b>7.236</b>	<b>3.268</b>	<b>45,2%</b>

▪ Edad

En los EC de alirocumab, el 36.9% de los pacientes tenía > 65 años, pero tan solo el 9.1 % de los pacientes tenía más de 75 años. La información de alirocumab en población mayor de 75 años es limitada.

EC/ Edad	FH I	FH II	HIGH FH	Long Term	COMBO I	COMBO II	OPTIONS I	OPTIONS II	ALTERNATIVE	MONO	TOTAL
<45	142 (29%)	59 (24%)	31 (29%)	157 (7%)	13 (4%)	24 (3%)	18 (5%)	15 (5%)	9 (3%)	0	468 (8.8%)
≥45- <65	263 (54%)	139 (56%)	62 (58%)	1317 (56%)	172 (54%)	410 (57%)	174 (49%)	173 (57%)	161 (51%)	84 (82%)	2955 (55.8%)
≥65- <75	72 (15%)	43 (17%)	13 (12%)	678 (29%)	99 (31%)	229 (32%)	125 (35%)	93 (31%)	100 (32%)	19 (18%)	1471 (27.8%)
≥75	9 (2%)	8 (3%)	1 (1%)	189 (8%)	32 (10%)	57 (8%)	38 (11%)	24 (8%)	44 (14%)	0	402 (9.1)
											5296

En los EC de evolocumab, el 26,7% de los pacientes tenía > 65 años. Sólo el 3,3% de los pacientes tenía más de 74 años y ningún paciente tenía más de 84 años.

	Age 65-74	Age 75-84	Age 85+
PK Trials (N = 577)	9 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Controlled Trials (N = 6026)	1556 (25.8%)	223 (3.7%)	0 (0%)
Non Controlled trials (N = 198)	26 (13.1%)	3 (1.5%)	0 (0%)

▪ Riesgo Cardiovascular y Comorbilidad

En los estudios fase 3 de alirocumab, podemos destacar que, de los 5296 pacientes incluidos en los 10 estudios, 5138 (97%) pacientes presentaban un RCV alto o muy alto:

- 3392 (64.1%) pacientes con antecedentes de cualquier ECV.
- 1816 (34.3%) pacientes con Infarto de Miocardio previo.
- 2390 (45.1%) pacientes con procedimiento de revascularización.
- 416 (7.9%) pacientes con un ACV previo.

EC (N)	Edad años m±sd	Riesgo CV			Tipo de Hipercolesterolemia		Factores de Riesgo		
		Muy elevado	Elevado	Moderado	HFHe	No HFHe	DM II	HTA	Fumador
<b>FH I (486)</b>	52±13	249 (51%)	237 (49%)	0	486 (100%)	0	57 (12%)	210 (43%)	69 (14%)
<b>FH II (249)</b>	53±13	96 (39%)	153 (61%)	0	249 (100%)	0	10 (4%)	81 (32%)	49 (20%)
<b>HIGH FH (107)</b>	50±13	61 (57%)	46 (43%)	0	107 (100%)	0	15 (14%)	61 (57%)	21 (20%)
<b>Long Term (2341)</b>	60±10	2141 (92%)	200 (8%)	0	415 (18%)	1926 (82%)	809 (34%)	1762 (75%)	484 (20%)
<b>COMBO I (316)</b>	63±9	316 (100%)	0	0	0	316 (100%)	136 (43%)	280 (89%)	60 (19%)
<b>COMBO II (720)</b>	61±9	720 (100%)	0	0	0	720 (100%)	221 (31%)	580 (81%)	155 (22%)
<b>OPTIONS I (355)</b>	63±10	214 (60%)	141 (40%)	0	32 (9%)	323 (91%)	177 (50%)	278 (78%)	66 (19%)
<b>OPTIONS II (305)</b>	61±10	192 (63%)	11 (37%)	0	41 (13%)	264 (87%)	126 (41%)	221 (73%)	56 (18%)
<b>ALTERNATIVE (304)</b>	63±10	170 (54%)	89 (28%)	43 (14%)	47 (15%)	267 (85%)	75 (24%)	197 (63%)	21 (7%)
<b>MONO (103)</b>	60±5	0	0	103 (100%)	0	103 (100%)	4 (4%)	32 (31%)	11 (11%)

Aun así, los estudios de Alirocumab excluyeron pacientes con:

- Niveles de triglicéridos en ayunos superiores a 400 mg/dl.
- Eventos cardiovasculares graves recientes
- Insuficiencia cardíaca grados III y IV
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Diabetes tipo 1 y tipo 2 con deficiente control.
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Sin duda, esta selección de pacientes propicia que el RCV de la población en la que se ha estudiado Alirocumab sea bajo-moderado, y no estén adecuadamente representados los pacientes con alto RCV.

En los estudios fase 2-3 de evolocumab se han incluido diferentes perfiles de pacientes. Del total de los 7.887 pacientes incluidos en dichos estudios, el 58,6% se definen como pacientes con RCV bajo, y el 24,8% eran pacientes que podrían clasificarse como de RCV intermedio. Sólo un 6,9% eran pacientes con HF y sólo un 5,9% eran pacientes intolerantes a estatinas. El perfil de estos pacientes se muestra en la tabla inferior.

Estudio	Perfil pacientes	N Pacientes	%	Total	%
MENDEL-1	Bajo RCV (Framingham < 10%)	406	5%	4.618	58,6%
DESCARTES		901	11%		
LAPLACE-2		2.067	26%		
MENDEL-2		615	8%		
LAPLACE-1		629	8%		
RUTHERFORD-1	HFHe	167	2%	496	6,3%
RUTHERFORD-2		329	4%		
TESLA	HFHo	49	1%	49	0,6%
OSLER-1	Riesgo intermedio (Pacientes procedentes de los estudios: MENDEL-1, RUTHERFORD-1, GAUSS-1, LAPLACE TIMI 57 y YUKAWA-1)	1.324	17%	1.953	24,8%
LAPLACE TIMI 57	Riesgo intermedio	629	8%		
GAUSS-1	Pacientes intolerantes a estatinas	157	2%	464	5,9%
GAUSS-2		307	4%		
YUKAWA-1	Alto RCV (población japonesa)	307	4%	307	3,9%
<b>Todos</b>		<b>7.887</b>	<b>100%</b>	<b>7.887</b>	<b>100,0%</b>

Algunas de las comorbilidades más frecuentes e importantes en una población de pacientes de elevado riesgo cardiovascular están mínimamente representadas o ausentes en los estudios que formaron parte del desarrollo del fármaco.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

Características basales	20110114 Mendel-2	20110115 Laplace-2	20110117 Rutherford-2	20110116 Gauss-2
<b>Edad (años). Media (SD)</b>				
	53(12)	60 (10)	51 (13)	62 (10)
<b>Cardiopatía isquémica</b>				
	<1%	23%	31%	29%
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>				
	<1%	16%	7%	20%
<b>Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica</b>				
	10%	20%	59%	32%
<b>Riesgo según guía ESC/EAS (%)</b>				
Muy elevado	8%	43%	42%	56%
Elevado	2%	5%	58%	9%
Moderado	57%	43%	0%	29%
Bajo	33%	9%	0%	6%
<b>LDL-C (mg/dL). Media (SD)</b>				
	142,9 (22,9)	109,1 (41,1)	155,5 (44,9)	193,1 (58,5)

Tabla extraída del Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab.

Los estudios de evolocumab excluyeron pacientes con:

- Niveles de triglicéridos en ayunos superiores a 400 mg/dl.
- Eventos cardiovasculares graves recientes
- Insuficiencia cardíaca grados III y IV
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Diabetes tipo 1 y tipo 2 con deficiente control.
- Pacientes con hipertensión no controlada.
- Pacientes con alguna arritmia cardíaca no controlada.

Sin duda, esta selección de pacientes propicia que el RCV de la población en la que se ha estudiado evolocumab sea bajo-moderado, y no estén adecuadamente representados los pacientes con algo RCV.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

#### **Morbi-Mortalidad Cardiovascular.**

Tal y como se recoge en las fichas técnicas de los anticuerpos anti-PCSK9, estos anticuerpos no han demostrado hasta la fecha reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Los resultados actualmente disponibles son sólo valorables en términos de capacidad de reducción de las cifras basales de c-LDL, sin disponer de información acerca de la reducción de eventos cardiovasculares que se reflejen en un beneficio clínico para el paciente.

Como se ha comentado anteriormente, se está realizando ensayos clínicos de resultados cardiovasculares (**estudios FOURIER y OUTCOMES**) que ya han completado el reclutamiento (n=27.564 y n=18.000) en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular evidente (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01764633y NCT01663402) cuyos resultados se esperan para 2018.

#### **Reducción de cifras C-LDL**

Evolocumab y alirocumab logran reducciones adicionales del cLDL que se sitúan en torno al 30% frente a ezetimiba y el 60% frente a placebo. Los pocos datos disponibles en pacientes con HFHo muestran reducciones más moderadas (reducción del 30% sobre el nivel basal) frente a placebo en adición a la terapia con estatinas y ezetimiba.

Para valorar la relevancia clínica de estos resultados es necesario analizar estos resultados en el contexto de las diferentes situaciones clínicas estudiadas, siempre teniendo en cuenta que estos resultados de reducción de cifras de C-LDL no han demostrado correlación con una disminución en la morbilidad y mortalidad CV, por lo que no deben interpretarse los datos en este sentido.

<b>Estudio</b>	<b>Perfil pacientes</b>	<b>c-LDL basal</b>	<b>% Reducción Alirocumab</b>	<b>% Reducción comparador</b>
<b>FH I</b>	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>144.5</b>	-48.3 % c-LDL: 71 mg/dL	9.1% c-LDL: 155 mg/dL
<b>FH II</b>	Pacientes con heFH sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>134.3</b>	-48.7 % c-LDL:68 mg/dL	2.8% c-LDL: 136 mg/dL
<b>HIGH FH</b>	Pacientes con heFH con cifra de C-LDL <b>≥160mg/dL</b> a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>198.6</b>	-45.7% c-LDL:107mg/dL	-6.6% c-LDL: 182 mg/dL
<b>LONG TERM</b>	Pacientes con heFH o con RCV elevado (ECV estable o riesgo cardiovascular equivalente a cardiopatía isquémica) sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>122.4</b>	-61.0% c-LDL: 48 mg/dL	0.8% c-LDL: 119 mg/dL

<b>COMBO I</b>	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>102.4</b>	-48.2% c-LDL: 50 mg/dL	-2.3% c-LDL: 100mg/dL
<b>COMBO II</b>	<b>Pacientes con RCV elevado</b> sin control adecuado de las cifras de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas	<b>106.4</b>	-50.6% c-LDL: 51 mg/dL	-20.7% c-LDL: 82 mg/dL
<b>ALTERNATIVE</b>	<b>Pacientes con intolerancia a estatinas y RCV moderado, alto o muy alto</b>	<b>192.6</b>	-45.0% c-LDL:108 mg/dL	-14.6% c-LDL: 160mg/dL
<b>MONO</b>	Pacientes con hipercolesterolemia <b>sin tratamiento hipolipemiante</b> y RCV moderado.	<b>139.7</b>	-47.2% c-LDL: 48 mg/dL	-15.6% c-LDL: 116 mg/dL

<b>Estudio</b>	<b>Perfil pacientes</b>	<b>c-LDL basal</b>	<b>% Reducción EVO</b>	<b>% Reducción comparador</b>
<b>LAPLACE-2</b>	Pacientes con moderado-bajo RCV: c-LDL < 110 mg/dL, 17-23% de los pacientes presentaba enfermedad arterial coronaria, el 9,9-11,1% presentaba enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular y entre un 13,3-19,9% de diabéticos tipo 2.	<b>109,1</b>	-76 % (-87, -66) c-LDL: 26 mg/dL	-15% (-8, -24) c-LDL: 92 mg/dL
<b>GAUSS-2</b>	Pacientes con intolerancia a estatinas (al menos 2 estatinas previas) definida como la imposibilidad de administrar ninguna dosis o incrementar a partir de la dosis mínima por presencia de efectos adversos musculares. El 60% de alto RCV según la clasificación de la NCEP. Un 30% con RCV moderado-bajo.	<b>193,1</b>	-57 % (-61, -53) c-LDL: 83 mg/dL	-18% (-23 a -13) c-LDL: 158 mg/dL
<b>MENDEL-2</b>	Pacientes con bajo RCV (criterio de inclusión: Framminghan ≤10%, presentando el 90% de los pacientes ≤1 FRCV) con c-LDL entre 100-190 mg/dL y TAG < 400 mg/dL.	<b>142,9</b>	-58% (-60, -55) c-LDL: 60 mg/dL	-18% (-15, -21) c-LDL: 117 mg/dL
<b>RUTHEFORD-2</b>	Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (criterios Simon Broome)	<b>155,5</b>	-61 % (-65, -58) c-LDL: 61 mg/dL	-1% (-6, 4) c-LDL: sin reducción (placebo)

La potencia de reducción de estos fármacos es similar a la probada en los estudios de estatinas de alta intensidad, con la diferencia de que estas han demostrado una disminución de la morbi-mortalidad.

Dentro de este grupo de agentes hipolipemiantes de alta intensidad, es decir, que reducen las cifras de C-LDL ≥50% encontramos junto con los anticuerpos anti-PCSK9 la Atorvastatina a dosis de 40-80mg y la Rosuvastatina a dosis de 20/40mg. La ezetimiba se encuentra entre los fármacos de intensidad baja, alcanzando disminuciones en los niveles plasmáticos menores al 30%.

En comparación con otras alternativas de tratamiento, y en términos de reducción de c-LDL, en la siguiente tabla se muestran las dosis equipolentes de los diferentes agentes hipolipemiantes (no se incluyen fibratos):

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
<b>Estatinas</b>							
<b>Atorvastatina</b>			10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
<b>Fluvastatina</b>	20 mg	40 mg		80 mg			
<b>Lovastatina</b>		20 mg	40 mg				
<b>Pitavastatina</b>		1 mg	2 mg	4 mg			
<b>Pravastatina</b>	10 mg	20 mg	40 mg				
<b>Rosuvastatina</b>			5 mg	10 mg	20 mg		40 mg
<b>Simvastatina</b>		10 mg	20 mg	40 mg			
<b>Otros hipolipemiantes</b>							
<b>Alirocumab*</b>						75 mg cada 2 semanas 150 mg cada 4 semanas	150 mg cada 2 semanas
<b>Evolocumab*</b>							140 mg cada 2 semanas
<b>Ezetimiba</b>		10 mg					

\* Pautas actualmente recogidas en la ficha técnica. En el caso de alirocumab la ficha técnica recoge la recomendación de ajuste de dosificación siguiente: "Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzarla reducción deseada de C-LDL". Considerar en este caso la posibilidad de utilización de la pauta de 150 mg cada 4 semanas estudiada en ODISEY CHOICE II.

La reducción lograda por los anticuerpos anti-PCSK9 podría incluso superar la reducción deseada en los niveles de c-LDL, tal y como se muestra en la tabla anterior.

#### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Actualmente no existen estudios de equivalencia publicados.

#### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Ambos medicamentos logran resultados semejantes en cuanto a la disminución de LDL, como se ha descrito anteriormente, por lo que se podrían considerar alternativas terapéuticas equivalentes

#### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

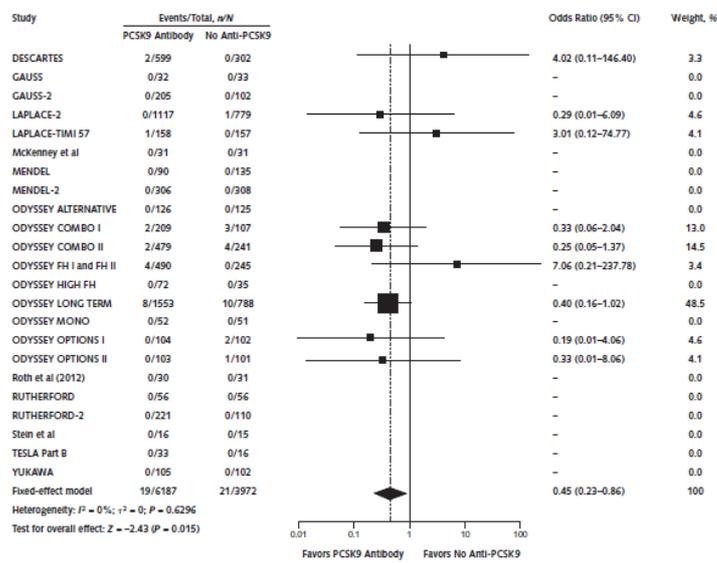
#### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

##### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 28/04/2016 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se disponen de 4 meta-análisis de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

La mortalidad por cualquier causa se redujo de forma estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con anticuerpos PCSK9 vs no tratamiento PCSK9: tasas de 0.31% (19/6187 pacientes) vs 0.53% (21/3971 pacientes) (OR, 0.45 [95% CI, 0.23 to 0.86];  $P = 0.015$ ; heterogeneidad  $P = 0.63$ ;  $I^2 = 0\%$ ). No se detectó inconsistencia entre los ensayos ( $I^2 = 0\%$ ).

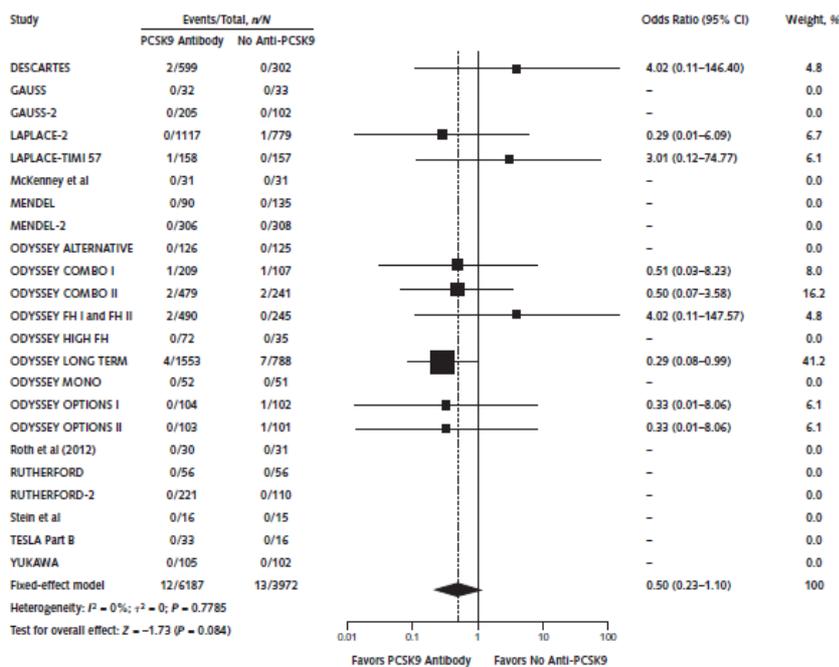
Figure 1. All-cause mortality.



Mortalidad cardiovascular

Se incluyeron los mismos pacientes, sin que en este caso se encontrasen diferencias en mortalidad: tasas de 0.19% (12/6187) vs 0.33% (13/3972) (OR, 0.50 [CI, 0.23 to 1.10];  $P = 0.084$ ; heterogeneidad  $P = 0.78$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

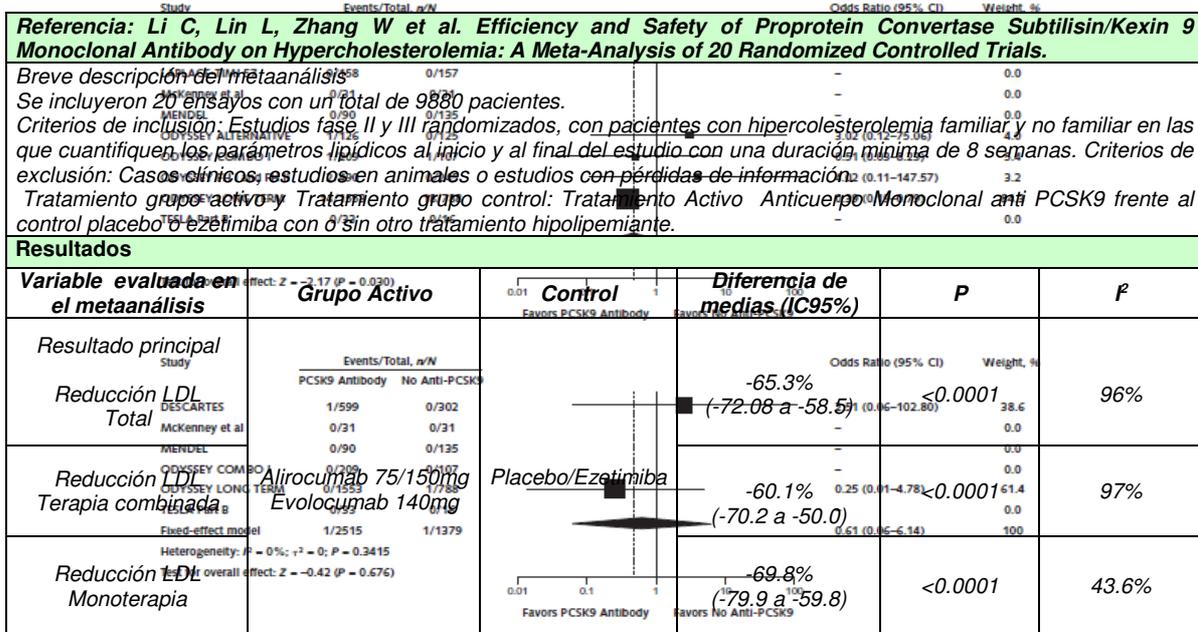
Figure 2. Cardiovascular mortality.



Infarto de miocardio y angina inestable

Se evaluaron 10 EC y un total de 5195 pacientes. El tratamiento con anti-PCSK9 redujo de forma significativa el infarto de miocardio: 0.58% (19/ 3289) vs 1.00% (19/1906), (OR, 0.49 [CI, 0.26 to 0.93]; p= 0.030; heterogeneidad P = 0.45; I2 = 0%).

Figure 3. Myocardial infarction (top) and unstable angina (bottom).



**Referencia: Zhang X, Zhu Q, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Medicine 2015; 13:123**

Breve descripción del metaanálisis  
 Se incluyeron 25 ensayos con un total de 12.200 pacientes.  
 Criterios de inclusión: Estudios fase II y III randomizados, que evaluaran la seguridad y eficacia de anticuerpos anti PCSK9 (evolocumab y alirocumab) y expresaran los resultados en diferencias de medias con un IC95%.  
 Criterios de exclusión: Estudios en animales, ensayos no randomizados y que emplearan otros anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.  
 Tratamiento grupo activo y Tratamiento grupo control: Tratamiento Activo Anticuerpo Monoclonal anti PCSK9 frente al control placebo o ezetimiba con o sin otro tratamiento hipolipemiante.

**Resultados**

Variable evaluada en el metaanálisis	Grupo Activo	Control	Diferencia de medias (IC95%)	P	I <sup>2</sup>
Resultado principal	Alirocumab 50/150mg Q2W	Placebo	-52.6% (-58.1 a -47.1)	<0.0001	82.8%
	Alirocumab 75/150mg Q2W	Ezetimiba	-29.9% (-32.9 a -26.8)	<0.0001	0%
	Alirocumab 150/300mg Q4W	Placebo	-32.1% (-48.71 a -15.6)	<0.0001	90.6%

Se muestran solo los resultados del subgrupo de Alirocumab, No se proporcionan datos conjuntos de los dos fármacos.

Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on

**lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. European Heart Journal (2016) 37, 536–545**

Network metanálisis con 17 EC III con 13.083 pacientes que incluye los tratamientos con anticuerpos PCSKP en adultos con hipercolesterolemia y resultados en salud. Los inhibidores pcsk-9 disminuyeron el LDL colesterol en un 57% vs placebo ( $p=0,0001$ ) y un 36,1% respecto a ezetimibe ( $p=0,001$ ). La mortalidad por todas las causas se redujo de forma significativa con los inhibidores OR 0.43 (95% CI 0.22–0.82),  $p<0.01$ , pero se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos neurocognitivos comparado con placebo OR 2.34 (95% CI 1.11–4.93),  $I^2=4\%$ ,  $P=0.02$

Este metanálisis presenta similares resultados al de 2015, y aparece comentado en:

**Santos RD. Review. PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. Ann Intern Med. 2016 Mar 15;164(6):JC3**

<b>High-dose PCSK9 inhibitors vs placebo in primary hypercholesterolemia*</b>					
<b>Outcomes</b>	<b>Number of trials (n)</b>	<b>Weighted event rates</b>		<b>At 12 to 78 wk</b>	
		<b>PCSK9 inhibitors</b>	<b>Placebo</b>	<b>RRR (95% CI)</b>	<b>NNT (CI)</b>
All-cause mortality	13 (11 430)	0.2%	0.5%	57% (18 to 78)	345 (252 to 1094)
Cardiovascular mortality	12 (11 340)	0.2%	0.3%	50% (-13 to 78)	Not significant
MACE	12 (11 340)	1.2%	1.7%	33% (-4 to 57)	Not significant
Neurocognitive adverse events	6 (9581)	0.7%	0.3%	133% (11 to 388)	269 (93 to 3257)

\*MACE = major adverse cardiovascular events; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease; other abbreviations defined in Glossary. Weighted PCSK9 inhibitor event rates, RRR, RRI, NNT, NNH, and CI calculated from control event rates and odds ratios in article using a random-effects model.

El autor concluye que, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, los inhibidores PCSK9 reducen la mortalidad por todas las causas, pero no los eventos cardiovasculares, e incrementan los eventos neurocognitivos. Dado los potencial efectos derivados de la seguridad y el alto coste, estos nuevos fármacos deberían quedar reservados para pacientes con HF refractarios al tratamiento convencional, para aquellos pacientes que no pueden incorporarse a algún EC, y posiblemente para pacientes con alto riesgo cardiovascular intolerantes a estatinas.

**5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

**5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

No existen comparaciones indirectas publicadas hasta la fecha.

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

La comparación indirecta ajustada no es factible debido a que los pacientes incluidos no tienen las mismas características (riesgo cardiovascular, comorbilidades, etc.), el comparador no es exactamente igual en los distintos ensayos, y el tiempo al que se evalúa la variable principal tampoco.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

#### 1) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).

En su última versión, publicada en 2012, no se incluyen los anticuerpos anti-PCSK9, y se establecen los siguientes criterios de tratamiento, guiado por objetivos de c-LDL, con las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con RCV bajo-moderado, se recomiendan niveles objetivo de c-LDL <115 mg/dL y <190 mg/dL de colesterol total.
- En pacientes con alto RCV, se recomiendan cifras objetivo de <100 mg/dL de c-LDL.
- En pacientes de muy alto RCV, se recomiendan cifras objetivo de <70 mg/dL de c-LDL, o una reducción del 50% de las cifras basales si no pueden lograrse estas cifras objetivo.
- Los pacientes con HF deben considerarse pacientes de alto RCV.
- En pacientes con SCA, el tratamiento con estatinas debe iniciarse durante la hospitalización.
- En la prevención del ictus no hemorrágico: el tratamiento con estatinas debe comenzarse en todos los pacientes con enfermedad arteriosclerótica establecida y en pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad CV. Debe iniciarse tratamiento con estatinas en pacientes con historia de ictus isquémico no cardioembólico.
- La enfermedad oclusiva arterial de miembros inferiores y la enfermedad carotídea arterial son condiciones de enfermedad cardiovascular de riesgo equivalente para las que se recomienda la terapia hipolipemiente.

#### 2) American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

En este guía de 2013 no se incluyen los anticuerpos monoclonales. Entre las recomendaciones más importantes reflejadas se encuentra la de eliminar los objetivos de cifras C-LDL e iniciar el tratamiento con estatinas en función del riesgo de los pacientes. Así se establecen 4 grupos de pacientes con RCV elevado:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: dependiendo de la edad, deben recibir tratamiento de **alta intensidad con estatinas** (si su edad es <75 años) o de **intensidad moderada** (si >75 años).
- Pacientes con **cLDL ≥190 mg/dL** deben recibir un tratamiento de **alta intensidad** con estatinas.
- **Pacientes diabéticos** con edad comprendida entre 40-75 años y un cLDL entre 70-189 mg/dL, sin enfermedad cardiovascular establecida deben recibir un tratamiento de **intensidad moderada** con estatinas. Si el RCV a 10 años es ≥7,5%, tratamiento de **alta intensidad** con estatinas.
- En prevención primaria (pacientes sin una enfermedad cardiovascular establecida) y pacientes diabéticos con unos niveles de cLDL entre 70-189 mg/dL y un riesgo cardiovascular estimado a 10 años ≥7,5% deben recibir un tratamiento **moderado** o **intensivo** con estatinas.

- En el caso de ser necesaria la adición de otros fármacos siempre debe reforzarse previamente la adherencia al tratamiento con estatinas y a los cambios en el estilo de vida.
- El panel de experto no aboga por la combinación sistemática de una estatina y otro fármaco hipolipemiante a pesar de reducir los eventos CV.
- En los pacientes con RCV elevado sin respuesta a estatinas o pacientes que no toleran las dosis de estatinas necesarias para disminuir los niveles C-LDL a los niveles recomendados o los pacientes totalmente intolerantes a estatinas se podría considerar un tratamiento hipolipemiante no basado en estatinas.
- En los pacientes con alto riesgo, incluidos los pacientes con ECV, C-LDL >190mg/dL o pacientes diabéticos con 40-75 años se recomiendan fármacos que hayan demostrado en los EC una reducción del RCV elevada por encima de los efectos adversos, interacciones o preferencias de los pacientes.

En el año 2016 la ACC a través del “ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk”, ha actualizado parte de las guías publicadas en el año 2013, proponiendo como opciones de tratamiento tras estatinas a ezetimiba en primer lugar y los inhibidores de los PCSK-9 en segundo lugar en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan objetivos con estatinas

### **3) Guía NICE: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (Última actualización: enero 2015).**

Esta guía nos aporta gran cantidad de valiosa información sobre diferentes aspectos del manejo del tratamiento hipolipemiante. Este informe se va a centrar en las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria y secundaria, así como la estrategia farmacoterapéutica a seguir en caso de intolerancia a estatinas.

#### ***Antes de iniciar tratamiento hipolipemiante***

-Al decidir sobre la terapia de modificación de lípidos para la prevención de la enfermedad cardiovascular, se prefieren los fármacos para los que existe evidencia en ensayos clínicos de un efecto beneficioso sobre la tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

-La decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe hacerse después de una discusión informada entre el clínico y la persona acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta factores adicionales, tales como los beneficios potenciales de las modificaciones de estilo de vida, preferencia del paciente informado, la comorbilidad, polifarmacia, la fragilidad general y la esperanza de vida.

-Antes de iniciar el tratamiento con estatinas realizar análisis de sangre y evaluación clínica de las comorbilidades tratamiento y de las causas secundarias de dislipidemia. Esta evaluación incluye todos los siguientes puntos:

- Consumo de *tabaco*
- Consumo de *alcohol*
- Presión arterial
- Índice de masa corporal o cualquier otra medida de la obesidad
- Colesterol total, el colesterol no HDL, colesterol HDL y triglicéridos
- HbA1c
- Función renal y la tasa de filtración glomerular estimada

- Nivel de *transaminasas*: medir las transaminasas hepáticas basales (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) antes de comenzar una estatina. No excluir rutinariamente de gente de la terapia con estatinas que tienen niveles de transaminasas hepáticas que se plantean, pero que son menos de 3 veces el límite superior de lo normal.

- *Creatin-quinasa*: antes de ofrecer una estatina, preguntar al paciente si han tenido dolor muscular inexplicable generalizado persistente, asociada o no con la terapia hipolipemiente previa. Si es así, medir los niveles de creatina quinasa. Si los niveles de creatina quinasa son más de 5 veces el límite superior de, volver a medir la creatina quinasa normal después de 7 días. Si los niveles de creatina quinasa son todavía 5 veces el límite superior de lo normal, no comience el tratamiento con estatinas. Si los niveles de creatina quinasa se elevan, pero menos de 5 veces el límite superior de lo normal, iniciar el tratamiento con estatinas a dosis más bajas.

- Hormona estimulante de la tiroides.

### Uso de tratamiento hipolipemiente en prevención primaria

- Pacientes con RCV > **10%**

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas que tienen un RCV alto (>10% riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares de 10 años; estimado con la herramienta de evaluación QRISK2).

-Para las personas con más de 85 años atorvastatina 20 mg puede ser de beneficiosa en la reducción del riesgo de infarto de miocardio no fatal. Valorar la situación general del paciente que pueden hacer que un tratamiento inadecuado.

- Pacientes con DM tipo 1

Considerar el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en los adultos con DM tipo 1. Ofrecer el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular para los adultos con DM tipo 1 que son mayores de 40 años o hayan tenido DM durante más de 10 años o presentan neuropatía o poseen otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En este caso, iniciar el tratamiento con atorvastatina 20 mg.

- Pacientes con DM tipo 2

Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas con DM tipo 2 que tienen un RCV $\geq$ 10% de desarrollar enfermedades cardiovasculares tratamiento.

- Pacientes con ERC

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular para personas con enfermedad renal crónica.

-Aumentar la dosis si no se logra una reducción superior al 40% en el colesterol no HDL y la tasa de filtración glomerular estimada es de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o más. Acordar con un nefrólogo el uso de dosis más altas si la estimación de FG es <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- Uso de ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia

La monoterapia con ezetimiba se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos en los que está contraindicada la terapia inicial con estatinas.

## Uso de tratamiento hipolipemiante en prevención secundaria

En general, iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular con **atorvastatina 80 mg**. Utilizar una menor dosis de atorvastatina en función de:

- Las posibles interacciones farmacológicas
- Un alto riesgo de efectos adversos
- La preferencia del paciente.

- Pacientes con ERC

-Atorvastatina 20 mg para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular para personas con enfermedad renal crónica. Ajustes iguales que en prevención primaria.

- Uso de ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia

La monoterapia con ezetimiba se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos en los que está contraindicada la terapia inicial con estatinas.

## Monitorización y seguimiento

*-Alteración de parámetros analíticos:*

No medir los niveles de creatina quinasa en personas asintomáticas que están siendo tratados con una estatina.

Medir las transaminasas hepáticas dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento y a los 12 meses, pero no es nuevo si no se indica clínicamente.

No deje de estatinas debido a un aumento en el nivel de glucosa en la sangre o la HbA1c.

*-Análisis de adherencia a las medidas terapéuticas:*

Analizar anualmente el perfil farmacoterapéutico de los pacientes que toman estatinas. Según este análisis revisar la adherencia a los medicamentos y a las modificaciones del estilo de vida y hacer frente a los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Medir el colesterol total, el colesterol HDL y el colesterol no HDL en todas las personas que han sido iniciados en la alta intensidad del tratamiento con estatinas a los 3 meses de tratamiento y el objetivo de una reducción superior al 40% en el colesterol no HDL. Si no se logra una reducción de más del 40% en el colesterol no HDL:

-  Discutir la adherencia y el horario de administración
-  Optimizar la adherencia a las medidas de dieta y estilo de vida
-  Considerar aumentar la dosis si comenzó con menos de 80 mg de atorvastatina y la persona se juzga estar en mayor riesgo debido a las comorbilidades, puntuación de riesgo o usar el juicio clínico.

Si las personas se quejan de dolor o debilidad muscular al tomar una estatina, explorar otras posibles causas de dolor o debilidad muscular y criado creatina quinasa si han tolerado previamente terapia con estatinas durante más de 3 meses.

## Intolerancia o insuficiente respuesta a estatinas

Si una persona no es capaz de tolerar una estatina de alta intensidad como objetivo para el tratamiento con la dosis máxima tolerada, es necesario informar de que cualquier estatina en

cualquier dosis reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. Si alguien comunica efectos adversos al tomar estatinas de alta intensidad proponer las siguientes posibles estrategias:

- Detener la estatina y volver a intentarlo cuando los síntomas se hayan resuelto para comprobar si los síntomas están relacionados con la estatina.
- Reducir de la dosis dentro del mismo grupo de intensidad o cambiar a otra estatina de un grupo menor intensidad.
- Buscar asesoramiento especializado acerca de las opciones para el tratamiento de personas con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como aquellos con ERC, DM o dislipemias de causa genética, y aquellos con enfermedades cardiovasculares, que son intolerantes a 3 estatinas diferentes.

-Ezetimiba en monoterapia se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos que no pueden tolerar el tratamiento con estatinas.

-Ezetimiba, coadministrado con la terapia basal de estatinas, se recomienda como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar o no familiar) en adultos que han iniciado el tratamiento con estatinas cuando no se controla adecuadamente el c-LDL ya sea después de ajuste de la dosis apropiada de la terapia inicial con estatinas o porque ajuste de la dosis está limitada por intolerancia a la terapia inicial con estatinas y se está considerando un cambio de la terapia con estatinas inicial a una estatina alternativa.

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

##### 1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (AEMPS): publicado en marzo de 2016 y de Alirocumab (AEMPS): publicado en abril de 2016

Ambos Informe de Posicionamiento Terapéutico, publicados en marzo y abril de 2016 por la AEMPS, concluyen: “evolocumab/alirocumab ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas. (solo evolocumab)
- b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- c) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- d) Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.”

En esta conclusión del Informe de Posicionamiento Terapéutico se fijan por tanto las siguientes características que deben cumplirse para el uso de anti-PCSK9:

- Presentar una de las siguientes **situaciones clínicas**:
  1. Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.
  2. Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica.
  3. Enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica).
- No lograr alcanzar una cifra de c-LDL < a 100 mg/dL, a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas.

- Presentando cualquiera de las situaciones clínicas descritas en los puntos 1-3 y niveles de c-LDL >100 mg/dL, presentar **intolerancia o contraindicación a estatinas**. Esta intolerancia a estatinas se define en el IPT como se describe a continuación:

Síndrome clínico caracterizado por:

- Incapacidad para tolerar  $\geq 2$  estatinas diferentes: una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
- Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas.
- Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.
- Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

En las consideraciones finales del GCPT de alirocumab/evolcumab se detallan las indicaciones financiadas:

a) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigoto (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas. **SÓLO EVOLOCUMAB.**

b) Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigoto (HFHe) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas

c) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas

d) Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.

## 2. National Institute for Clinical Excellence (18/4/2017).

El 6 mayo de 2016 el NICE ha publicado el documento *Final Appraisal Determination* "Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia" realizando una recomendación positiva de alirocumab en monoterapia o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta que persistan por encima de los niveles de cLDL especificados en la siguiente tabla, a pesar de ser tratados con la dosis máxima tolerada de otras terapias hipolipemiantes:

	Sin enfermedad cardiovascular	Con enfermedad cardiovascular	
		Elevado riesgo CV <sup>1</sup>	Muy elevado riesgo CV <sup>2</sup>
<b>Hipercolesterolemia no-familiar o dislipidemia mixta</b>	No está recomendado	Recomendado si LDLc > 155 mg/ml	Recomendado si LDLc > 135 mg/ml
<b>Hipercolesterolemia familiar heterocigótica</b>	Recomendado si LDLc > 195 mg/ml	Recomendado si LDLc > 130 mg/ml	

<sup>1</sup>Elevado riesgo CV está definido como antecedentes/historia de: síndrome coronario agudo (infarto de miocardio, angina inestable con hospitalización), revascularización arterial o coronaria, enfermedad coronaria, ictus isquémico y EAP.

<sup>2</sup>Muy elevado riesgo CV está definido como eventos CV recurrentes o eventos CV en más de 1 seno vascular (enfermedad polivascular).

En el borrador publicado el 5 de febrero de 2016, el comité del NICE hace la siguiente propuesta de posicionamiento para evolocumab:

Evolocumab, en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes, está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, solo si el paciente presenta:

1. Hipercolesterolemia primaria NO familiar o dislipemia mixta con enfermedad CV sintomática progresiva y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas y las estatinas no se toleran (según los criterios definidos en la guía NICE de HF\*) o la terapia inicial con estatinas está contraindicada.
2. HFHe primaria o dislipemia mixta con enfermedad CV sintomática progresiva y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas.
3. HFHe primaria o dislipemia mixta SIN enfermedad CV y concentraciones pretratamiento de c-LDL por encima de 310 mg/dL y concentraciones persistentes de c-LDL por encima de 155 mg/dL a pesar de la terapia hipolipemiente en dosis máximas toleradas y las estatinas no se toleran (según los criterios definidos en la guía NICE de HF) o la terapia inicial con estatinas está contraindicada.

En estas situaciones, la compañía comercializadora realiza el descuento en el coste económico del fármaco de acuerdo con el esquema de acceso al fármaco (PAS: Patient Access Scheme) propuesto por NICE.

\* Criterios de intolerancia a estatinas según la guía NICE de HF:

La intolerancia a la terapia inicial con estatinas debe ser definida como la presencia de efectos adversos clínicamente significativos de la terapia con estatinas que se considere que representan un **riesgo inaceptable para el paciente** o que pudieran resultar en el **incumplimiento de la terapia**.

Los efectos adversos incluyen:

- Evidencia de nueva aparición del dolor muscular (a menudo asociado con los niveles de enzimas musculares en la sangre indicativos de daño muscular)
- Trastornos gastrointestinales
- Alteración significativa de las pruebas de función hepática.

### **3. Scottish Medicines Consortium (SMC).**

En la actualidad se encuentran en evaluación evolocumab y alirocumab. No se dispone de borrador de la evaluación.

### **4. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).**

En la actualidad se encuentran en evaluación evolocumab y alirocumab. No se dispone de borrador de la evaluación.

### **5. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee.**

A fecha de 29 de abril de 2016 no hay informe de posicionamiento para alirocumab. Para evolocumab se establecen las siguientes recomendaciones.

### **Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica**

Recomendación:

El Comité de Medicamentos de Canadá CADTH Expert Review (CDEC) recomienda la inclusión de evolocumab, como complemento de la dieta y las dosis máximas toleradas tratamiento con estatinas en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que requieran una reducción adicional del c-LDL C, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones económicas:

- Criterios clínicos:

- El paciente tiene un diagnóstico confirmado de HeFH.

- El paciente es incapaz de alcanzar el c-LDL objetivo. (es decir, C-LDL <2.0 mmol / L).
- El paciente está recibiendo actualmente norma tolerada óptima de la atención (por lo general las estatinas con o sin ezetimibe).

- Condiciones económicas:

El costo plan de medicamentos de un régimen de dosificación de 420 mg de evolocumab una vez al mes no debe exceder el coste de un régimen de dosificación de 140 mg de evolocumab cada dos semanas.

Razones de la recomendación:

1. Cuatro ensayos controlados aleatorios doble ciego (LAPLACE-2, Rutherford-2, Descartes, y Gauss-2) demostraron que evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) fue estadística y significativamente superior al placebo, con o sin ezetimiba y estatinas, en la reducción de los niveles de c-LDL.
2. El precio presentado, y con el reanálisis de modelo farmacoeconómico del fabricante llevadas a cabo por el CADTH, sugieren que evolocumab, en combinación con estatinas de alta intensidad, se asocia con una relación coste-utilidad incremental (ICUR) de \$ 23.822 a \$ 68.813 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en comparación con las estatinas de alta intensidad solas o ezetimiba más alta intensidad estatinas. Por lo tanto, considera evolocumab una opción de tratamiento coste-efectiva para los pacientes con HeFH que son incapaces de cumplir con los niveles objetivo de c-LDL con las terapias disponibles en la actualidad.
3. En comparación con una dosis de 140 mg cada dos semanas, el uso de evolocumab a una dosis de 420 mg una vez al mes se asocia con un aumento de los costes y ninguna mejora adicional en los resultados clínicos.

### **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica**

Recomendación:

El Comité de Medicamentos de Canadá CADTH Expert Review (CDEC) no recomienda la inclusión de evolocumab, como complemento de la dieta y máximas toleradas tratamiento con estatinas, en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (ECV), que requieren reducción adicional de c-LDL.

Razones de la recomendación:

1. Debido a la corta duración de los ensayos clínicos disponibles, no hay pruebas suficientes para evaluar el beneficio clínico de evolocumab para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica.
2. El fabricante solicitó la inclusión de evolocumab para su uso en pacientes de alto riesgo con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta que han experimentado un evento cardiovascular previo y que no pueden alcanzar el objetivo de c-LDL. Sin embargo, estos pacientes representaban una proporción relativamente pequeña (< 35%) de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos. Además, no había ningún análisis preespecificado de subgrupos para esta población de pacientes.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### **6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Se recurre a los EC pivotaes como primera búsqueda relacionada con la seguridad de los medicamentos objeto de estudio.

### **6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos**

#### **Alirocumab:**

La información sobre seguridad de alirocumab se basa en 3340 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que lo han recibido durante los EC de fase 2/3 El número de

sujetos que recibieron alirocumab durante al menos 6 meses, 12 meses y 18 meses, fue de 2856, 2408 y 639, respectivamente.

**Table S01. Exposure to investigational medicinal product**

	Placebo-controlled pool		Ezetimibe-controlled pool	
	Placebo (N=1276)	Alirocumab (N=2476)	Ezetimibe (N=618)	Alirocumab (N=864)
Cumulative injection exposure (patient-years)	1407.6	2758.5	419.4	692.2
Duration of IMP injection exposure (weeks)				
Number	1275	2470	617	861
Mean (SD)	57.60 (22.39)	58.27 (21.86)	35.47 (21.96)	41.94 (23.09)
Median	65.10	65.10	24.00	27.30
Min : Max	2.0 : 84.9	2.0 : 84.0	2.0 : 94.1	2.0 : 93.4
Duration of IMP injection exposure by category [n (%)]				
Number	1275	2470	617	861
≥1 day to <4 weeks	13 (1.0%)	24 (1.0%)	15 (2.4%)	21 (2.4%)
≥4 weeks to <8 weeks	20 (1.6%)	54 (2.2%)	26 (4.2%)	27 (3.1%)
≥8 weeks to <12 weeks	47 (3.7%)	105 (4.3%)	18 (2.9%)	15 (1.7%)
≥12 weeks to <16 weeks	93 (7.3%)	111 (4.5%)	18 (2.9%)	18 (2.1%)
≥16 weeks to <24 weeks	20 (1.6%)	41 (1.7%)	53 (8.6%)	59 (6.9%)
≥24 weeks to <36 weeks	35 (2.7%)	66 (2.7%)	277 (44.9%)	297 (34.5%)
≥36 weeks to <52 weeks	37 (2.9%)	70 (2.8%)	1 (0.2%)	15 (1.7%)
≥52 weeks to <64 weeks	277 (21.7%)	576 (23.3%)	132 (21.4%)	250 (29.0%)
≥64 weeks to <76 weeks	444 (34.8%)	848 (34.3%)	47 (7.6%)	95 (11.0%)
≥76 weeks	289 (22.7%)	575 (23.3%)	30 (4.9%)	64 (7.4%)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con Praluent fueron reacciones en la zona de inyección.

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre las dos dosis (75 mg y 150 mg) utilizadas en el programa de fase III.

Los datos de seguridad comparativos procedentes de los estudios en los que alirocumab se comparó con placebo (informe de la EMA), se muestran en la siguiente tabla. La frecuencia de aparición de eventos adversos fue similar a la de placebo.

Evento adverso	Alirocumab 75-150mg		Placebo		RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
Pacientes con alguna RAM	1876	75.8%	975	76.4%	-0.6% (-3.5 a 2.2)	NA
Infección por Virus de la Gripe	141	5.7%	59	4,6%	1,1% (-0,4 a 2,5%)	NA
Infección del tracto respiratorio superior	50	2.0%	12	0.9%	1.1% (0.3 a 1.8)	93 (56 a 334)
Molestias Gastrointestinales y Dolor abdominal	71	2.9%	30	2.4%	0,5% (-0,5 a 1.6)	NA
Dolor Musculo-esquelético	53	2.1%	20	1.6%	0,6% (-0.3 a 1.5)	NA
Mialgia	104	4.2%	44	3.4%	0.8% (-0.5 a 2.0)	NA
Espasmos Musculares	77	3.1%	30	2.4 %	0.8% (-0.3 a 1.8)	NA
Reacción en el punto de inyección	166	6.7%	61	4.8%	1.9% (0.4 a 3.5)	52 (29 a 251)
Contusión	53	2.1%	16	1,3%	0.9 (0.1 a 1.7)	113 (59 a 1001)

En el EC LONG TERM que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de Alirocumab 150mg los resultados son los mostrados en la siguiente tabla:

Evento adverso	Alirocumab 150mg		Placebo		RAR (IC95%)	p	NNH (IC95%)
Resumen de Efectos Adversos							
Pacientes con alguna RAM	1255	81.0%	650	82.5%	-1.5% (-4.8 a 1.8)	0.4	NA

Pacientes con RAM Graves	290	18.7%	154	19.5%	-0.8%(-4.2 a 2,5%)	0.66	NA
RAM que producen la discontinuación del estudio	111	7.2%	46	5.8%	1.3%(-0.8 a 3.4)	0.26	NA
RAM mortales	8	0.5%	10	1.3%	-0,8%(-1.6 a 0.1)	0.08	NA
<b>RAM Cardiovascular</b>							
Muerte por enfermedad coronaria	4	0.3%	7	0.9%	-0.6% (-1.3 a 0.1)	0.26	NA
Infarto de Miocardio	14	0.9%	18	2.3%	-1.4% (-0.2 a -1.5)	0.01	73 (40 a 500)
ACV (mortal o no)	9	0.6%	2	0.3 %	0.3% (-0.2 a 0.8)	0.35	NA
Angina Inestable que requiere hospitalización	0	0%	1	0.1%	-0.1% (-0.4 a 0.1)	0.34	NA
Fallo Cardíaco que requiere hospitalización	9	0.6%	3	0.4%	0.2% (-0.4 a 0.8)	0.76	NA
Revascularización cardíaca	48	3.1%	24	3.0%	0.1% (-1.4 a 1.5)	1	NA
Eventos CV confirmados (incluyendo los ya mencionados)	72	4.6%	40	5.1%	-0.4% (-2.3 a 1.4)	0.68	NA
Eventos CV mayores análisis post hoc	27	1.7%	26	3.3%	-1.6% (-3.0 a -0.2)	0.02	65 (34 a 500)
<b>Otros efectos adversos</b>							
Reacciones Alérgicas	156	10.1%	75	9.5%	0.5% ( -2.0 a 3.1)	0.71	NA
Reacción en el sitio de inyección	91	5.9%	33	4.2%	1.7% (-0.1 a 3.5)	0.10	NA
Mialgia	84	5.4%	23	2.9%	2.5% (0.9 a 4.1)	0.006	40 (25 a 112)
RAM Neurológicas	65	4.2%	35	4.4%	-0.2% (-2.0 a 1.5)	0.83	NA
Desordenes Neurocognitivos	18	1.2%	4	0.5%	0.7% (-0.1 a 1.4)	0.17	NA
Amnesia	5	0.3%	0	0%	0.3% (0.0 a 0.6)	0.17	NA
Deterioro de la memoria	4	0.3%	1	0.1%	0.1% (-0.2 a 0.5)	0.67	NA
Confusión	4	0.3%	1	0.1%	0.1% (-0.2 a 0.5)	0.67	NA
RAM Oftalmológicas	45	2.9%	15	1.9%	1.0% (-0.3 a 2.3)	0.65	NA
Anemia Hemolítica	0	0	0	0	NC	NC	NA
Diabetes	18/994	1.8%	10/509	2.0%	-0.2% (-1.6 a 1.3)	0.84	NA
Empeoramiento de la diabetes	72/556	12.9%	38/279	13.6%	-0.7% (-5.6 a 4.2)	0.83	NA
<b>Alteraciones de Laboratorio</b>							
ALT>3 veces valor normal	28/1533	1.8%	16/779	2.1%	-0.2% (-1.4 a 1.0)	0.75	NA
AST>3 veces valor normal	22/1533	1.4%	18/779	2.3%	-0.9% (-2.1 a 0.3)	0.13	NA
CK>3 veces valor normal	56/1507	3.7%	37/771	4.9%	-1.2% (-3.0 a 0.6)	0.18	NA

El estudio COMBO II de 104 semanas de duración sólo nos ofrece datos a la semana 52. Será necesario tenerlo en cuenta cuando acabe su desarrollo.

#### Efectos adversos musculares

En los EC controlados con placebo el 15.1% de los pacientes en tratamiento con alirocumab y el 15.4% en tratamiento con placebo experimentaron RAM relacionados con el sistema musculoesquelético. Los pacientes controlados con Ezetimiba proceden en su amplia mayoría del estudio ALTERNATIVE donde un 32.5% de los pacientes con alirocumab sufrieron problemas musculoesqueléticos frente a un 46% con Atorvastatina. HR: 0.61 (0.38 a 0.99) o 41% a Ezetimiba HR: 0.70 (0.47 a 1.06).

#### Efectos adversos hepáticos

En relación a los efectos adversos hepáticos el grupo de alirocumab presentó un aumento de estos 2.5% frente al grupo placebo 1.8%. Los grupos controlados con ezetimiba tuvieron menos efectos adversos de este tipo 1.9% y 2.3% respectivamente.

#### Diabetes

Alirocumab presentó un mayor porcentaje de DM o complicaciones de DM en el grupo activo 3.4% y placebo 3.1. En los grupos controlados con Ezetimiba los valores fueron 2% y 2.8% respectivamente. Sin embargo, al finalizar el periodo de estudio de 78 semanas los valores de glucosa y HbA1c eran similares en ambos grupos.

### Eventos Adversos Neurocognitivos

En los EC del fármaco se registraron eventos neurocognitivos similares en el grupo activo 0.8% y el control con placebo 0.7. La intensidad de los síntomas es moderada y puede incluir amnesia, confusión o deterioro en la memoria.

### Eventos Adversos Renales

Los efectos adversos renales son menos frecuentes en los pacientes que recibieron alirocumab 3.9 y 3.7 frente a placebo 4.7% y ezetimiba 3.9.

### Efectos adversos Oftalmológicos

Los efectos adversos oftalmológicos fueron superiores en el grupo de alirocumab 1.8% y 0.8% tanto frente a placebo 1.4% como a ezetimiba 0.5%. En general, son efectos moderados en ambos grupos. Como hemos comprobado en el estudio LONG TERM, 45 pacientes en el grupo activo y 15 en el de placebo desarrollaron problemas oftalmológicos de diferente índole.

### Evolocumab:

La información sobre seguridad se basa en casi 7.000 sujetos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria que han recibido evolocumab durante el desarrollo clínico, que representa una exposición de más de 5.000 pacientes-año (fecha de corte, 1 de julio de 2014; datos del Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado en marzo 2016). El número de sujetos que recibieron evolocumab durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 30 meses es de 3549, 2458, 1124, 709 y 491 sujetos, respectivamente. El número de pacientes con HF severa o HFHo es más limitado, 102 y 96 pacientes respectivamente, y sólo 15 y 23 pacientes recibieron evolocumab por un periodo superior a 6 meses.

**Table S01. Overall Summary of Exposure (Phase 1,2,3)**

	Control		EvoMab		All Unique Subjects
	Any Placebo	Any Control <sup>a</sup>	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg QM or 420mg Q2W <sup>b</sup>	Any EvoMab	
<b>Overall</b>					
Number of Subjects	1578	3079	5456	5710	6801
Total pt-year exposure	617	1750	4437	4638	6388
Number of Subjects					
< 3 months	25	39	287	294	280
≥ 3 months	1553	3040	5169	5416	6521
≥ 6 months	294	1444	3340	3350	4638
≥ 12 months	287	718	1787	1824	2462
≥ 18 months	1	55	854	892	1416
≥ 24 months	0	1	601	614	923
≥ 30 months	0	0	61	165	328
≥ 36 months	0	0	0	0	0

*Información procedente del Informe de Evaluación publicado por EMA (puede contener datos no completamente actualizados)*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta primaria fueron *nasofaringitis* (4,8%), *infección del tracto respiratorio superior* (3,2%), *dolor de espalda* (3,1%), *artralgia* (2,2%), *gripe* (2,3%) y *náuseas* (2,1%). El perfil de seguridad en los pacientes con HFHo fue similar. Un análisis combinado de los estudios OSLER-1 y 2 mostró un aumento de efectos adversos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia).

Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe usar con precaución en estas poblaciones. En pacientes con insuficiencia hepática moderada se ha observado una disminución en la exposición a evolocumab que podría dar lugar a un menor efecto en la disminución de los niveles de C-LDL.

La experiencia con evolocumab en población pediátrica es muy limitada. Solamente se dispone de información de 14 adolescentes con HFHo con edades a partir de 12 años. No se han observado diferencias en el perfil de seguridad de evolocumab entre los adultos y los adolescentes con HFHo estudiados. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con evolocumab en niños con HFHo menores de 12 años. Tampoco se dispone de información sobre la seguridad y eficacia de evolocumab en niños menores de 18 años con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria.

Los datos de seguridad comparativos procedentes de los estudios en los que evolocumab se comparó con placebo (informe de la EMA), se muestran en la siguiente tabla. La frecuencia de aparición de eventos adversos fue similar a la de placebo.

<b>Evento adverso</b>	<b>Evolocumab</b>		<b>Placebo</b>		<b>RAR (IC95%)</b>			<b>NNH (IC95%)</b>
<i>Pacientes con alguna RAM</i>	2.016	51,09%	1.031	49,57%	1,5%	- 1,1%	4,2%	NA
<i>Nasofaringitis</i>	231	5,85%	99	4,76%	1,1%	- 0,1%	2,3%	NA
<i>Infección del tracto respiratorio superior</i>	126	3,19%	56	2,69%	0,5%	- 0,4%	1,4%	NA
<i>Cefalea</i>	120	3,04%	66	3,17%	-0,1%	- 1,1%	0,8%	NA
<i>Lumbalgia</i>	117	2,97%	56	2,69%	0,3%	- 0,6%	1,1%	NA
<i>Mialgia</i>	92	2,33%	55	2,64%	-0,3%	- 1,1%	0,5%	NA
<i>Artralgia</i>	90	2,28%	45	2,16%	0,1%	- 0,7%	0,9%	NA
<i>Gripe</i>	83	2,10%	41	1,97%	0,1%	- 0,6%	0,9%	NA
<i>Nausea</i>	81	2,05%	37	1,78%	0,3%	- 0,4%	1,0%	NA
<i>Diarrea</i>	78	1,98%	50	2,40%	-0,4%	- 1,2%	0,4%	NA
<i>Tos</i>	77	1,95%	36	1,73%	0,2%	- 0,5%	0,9%	NA
<i>Fatiga</i>	71	1,80%	40	1,92%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA
<i>Dolor en extremidades</i>	70	1,77%	39	1,88%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA
<i>Mareos</i>	63	1,60%	34	1,63%	0,0%	- 0,7%	0,6%	NA
<i>Infección del tracto urinario</i>	60	1,52%	34	1,63%	-0,1%	- 0,8%	0,6%	NA

#### *Efectos adversos neurocognitivos*

La EMA realizó un análisis de los eventos adversos neurocognitivos para los subgrupos de reducción de c-LDL. En el grupo de c-LDL < 25 mg/dL, 2 pacientes informaron de amnesia. En el subgrupo c-LDL < 40 mg/dL, 3 pacientes informaron de la amnesia, 1 paciente notificó desorientación, 1 paciente notificó deterioro mental y 4 pacientes informaron de deterioro de memoria. Sin embargo, no hubo una diferencia global estadísticamente significativa en los eventos adversos neurocognitivos entre los subgrupos con c-LDL < 40 mg/dL y c-LDL ≥ 40 mg/dL.

#### *Efectos adversos musculares*

En el desarrollo clínico de evolocumab se han detectado casos de elevación de CK en pacientes con sintomatología muscular. De los 6 casos detectados, 4 estaban en tratamiento con evolocumab y 2 en tratamiento con el comparador.

### Diabetes

La proporción de pacientes con elevaciones en el valor de hemoglobina glicosilada fue similar en el grupo tratado con evolocumab y en el comparador. Los datos a largo plazo (>1 año de tratamiento) aportan un leve incremento en la proporción de pacientes con elevación de Hb glicosilada (2,1% vs 1,6%) si bien estas diferencias carecen de significación estadística.

### Eventos adversos renales

En los ensayos clínicos del fármaco, se registraron eventos adversos renales en el 1,5% de los pacientes tratados con evolocumab y en el 1,2% de los pacientes del grupo control: hematuria (0,3% vs 0,3%), nefrolitiasis (0,3% vs 0,1%) y polaquiuria (0,2% vs 0,1%). Se registraron 4 eventos adversos graves en el grupo de tratamiento con evolocumab y ninguno en el cualquiera de los grupos comparadores.

## 6.2 Minimización de riesgos

El abordaje farmacoterapéutico de la hipercolesterolemia tiene, en la mayor parte de los pacientes, un carácter crónico, dado que al actuar sobre el nivel de c-LDL, lo que se persigue es la reducción del RCV a largo plazo. Como se ha comentado anteriormente, la información sobre eficacia y seguridad de evolocumab, según datos del Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado en marzo 2016, el tiempo de exposición a evolocumab es limitado. El número de sujetos que recibieron evolocumab durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 30 meses es de 3549, 2458, 1124, 709 y 491 sujetos, respectivamente. El número de pacientes con HF severa o HFHo es más limitado, 102 y 96 pacientes respectivamente.

En la ficha técnica de alirocumab, en el apartado de Posología se recoge la recomendación de ajuste de dosis: La dosis se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

Tomando como base los siguientes argumentos, la puesta en marcha de **protocolos de optimización en el uso de anticuerpos anti-PCSK9**, sería una medida para minimizar el riesgo asociado al uso a largo plazo de estos nuevos fármacos, a falta de evidencia en resultados tanto de eficacia como de seguridad con su uso crónico, y optimizar los resultados en salud en los pacientes que reciben tratamiento con estos nuevos agentes:

- **Corto periodo de seguimiento:** en la actualidad y hasta que se publiquen resultados en variables con peso clínico a largo plazo, tan sólo disponemos de datos de cortos periodos de seguimiento, presentando un seguimiento  $\geq 24$  meses el 15% de los pacientes tratados. Tal como recoge ambos Informes de Posicionamiento Terapéutico, la duración de la exposición a antiPCSK9 es limitada, por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente las consecuencias de mantener niveles extremadamente bajos de C-LDL.
- **Objetivos terapéuticos basados en resultados de control de c-LDL:** los criterios actuales para optar por la utilización de anticuerpos anti-PCSK9 están basados en las reducciones de c-LDL, por lo que su seguimiento puede orientarnos acerca de la efectividad del tratamiento en los términos actualmente conocidos. En el caso de alirocumab, la propia FT insiste en el uso de la mínima dosis que logre el objetivo terapéutico de c-LDL.
- **Reducción de la concentración de c-LDL más allá de los niveles deseados:** en uso de anti-PCSK9 ha demostrado reducir los niveles de c-LDL por debajo incluso de los niveles objetivo. El 23,8% de los pacientes que recibieron alirocumab presentaron valores de c-LDL <25 mg/dL y un 8,6% de los pacientes presentaron al menos dos medidas consecutivas de c-LDL <15 mg/dL. El 51,5% de los pacientes tratados con evolocumab en el estudio OSLER (1

y 2) presentaron valores de c-LDL <40 mg/dL y el 26% por debajo de 25 mg/dL. Entre los pacientes tratados con evolocumab que presentaron reducciones del c-LDL por debajo de 40 mg/dL se detectaron 9 casos de amnesia, pérdida de memoria y déficit cognitivo. En la actualidad, dentro del estudio FOURIER, hay en marcha un subestudio (n=4.000 pacientes) orientado a evaluar los efectos de evolocumab a largo plazo sobre la función neurocognitiva.

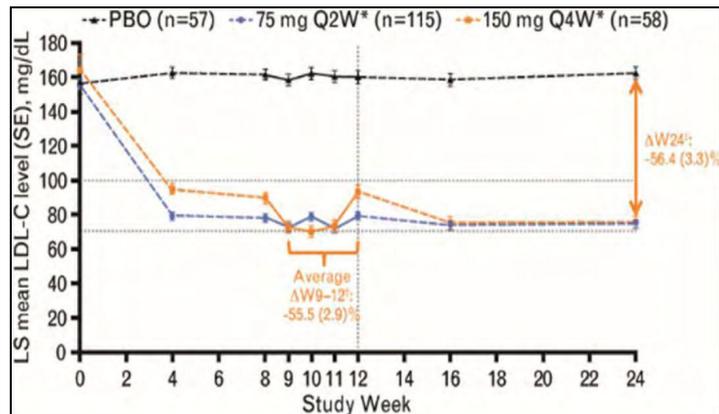
- **Experiencia con dosis optimizadas:** dosis inferiores a 140 mg administradas cada dos semanas, como es el caso de la administración de 105 mg cada dos semanas, y mayores que esta, pero con intervalos mayores de administración, como es la pauta de 420 mg cada 4 semanas, han demostrado la consecución de reducciones similares de los niveles de c-LDL (tablas inferiores; LAPLACE TIMI 57; LAPLACE-1 y MENDEL-1).

	<b>PBO cada 2 seman as</b>	<b>PBO cada 4 semana s</b>	<b>Evo 70 mg cada 2 semanas</b>	<b>Evo 105 mg cada 2 semana s</b>	<b>Evo 140 mg cada 2 semana s</b>	<b>Evo 280 mg cada 4 semanas</b>	<b>Evo 350 mg cada 4 semana s</b>	<b>Evo 420 mg cada 4 semana s</b>
<b>Número de pacientes</b>	78	77	79	79	78	79	79	80
<b>Reducción c-LDL en semana 12 sobre el basal</b>	2.76 (2.39)	-0.98 (2.51)	-39.06 (2.39)	<b>-57.48 (2.39)</b>	<b>-63.34 (2.40)</b>	<b>-42.82 (2.52)</b>	- 50.98 (2.51)	-51.31 (2.53)

Phase 2	N	Doses used	LDL-C at 12 weeks (%)	Vs Ezetimibe (%)
<b>Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia</b>				
20101155 LAPLACE-1	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Combination with HMG-CoA Reductase Inhibitors ( in Hypercholesterolemic Subjects			
	629	70 mg Q2W	-44	
		105 mg	-63	
		140 mg	-69	
		280 mg QM	-44	
		350 mg	-54	
		420 mg	-54	
20101154 MENDEL-1	A Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Dose-ranging Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of AMG 145 on LDL-C in Hypercholesterolemic Subjects With a 10-year Framingham Risk Score of 10% or Less			
	406	70 mg Q2W	-40	-27
		105 mg	-46	-30
		140 mg	-52	-37
		280 mg QM	-45	-25
		350 mg	-50	-30
		420 mg	-57	-34

De esta forma, una vez lograda la reducción de los niveles de c-LDL por debajo de 100 mg/dL, la administración de evolocumab 140 mg cada 3 semanas podría ofrecer resultados de control de los niveles de c-LDL adecuados, pudiendo volver a la pauta que previamente ha mostrado control adecuado en caso de pérdida de efectividad.

En el caso de alirocumab también se dispone de los resultados del estudio ODISSEY CHOICE II, en el que el tratamiento con alirocumab 150 mg cada 4 semanas consigue una reducción similar a la lograda con la dosis de 75 mg cada 4 semanas en este mismo estudio y a la lograda con la dosis de 150 mg cada 2 semanas en otros estudios.



- **Seguimiento de la terapia con anti-PCSK9 por unidades específicas de seguimiento de pacientes con alto RCV:** teniendo en cuenta el perfil de alto riesgo CV de los pacientes candidatos al tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9, y la elevada incertidumbre asociada actualmente a sus resultados, sería adecuado centralizar su manejo en aquellas unidades hospitalarias que tengan centrada su actividad en el control y manejo de factores de RCV, que permita un estrecho seguimiento de los resultados.

### 6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Ver apartado 4.4

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

En la siguiente tabla, adaptada del documento “CRITERIOS DE CALIDAD PARA LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA CONTRATO PROGRAMA 2016”, elaborado y aprobado por la Comisión Asesora de Calidad y Eficiencia en la Prestación Farmacéutica Ambulatoria, se incluyen todos los costes para las dosis equipolentes de estos fármacos, así como el coste/año de cada una de las alternativas:

Fármaco	INTENSIDAD BAJA Reducción c-LDL <30%		INTENSIDAD MODERADA Reducción c-LDL 30-50%		INTENSIDAD ALTA Reducción c-LDL ≥50%		
<b>Estatinas</b>							
<b>Atorvastatina</b>			10 mg 60,09 €	20 mg 120,05 €	40 mg 240,12 €	60 mg 360,18 €	80 mg 480,24 €
<b>Fluvastatina</b>	20 mg 65,18 €	40 mg 130,23 €		80 mg 260,45 €			
<b>Lovastatina</b>		20 mg 32,59 €	40 mg 51,10 €				
<b>Pitavastatina</b>		1 mg	2 mg	4 mg			

		271,01 €	372,04 €	557,93 €			
<b>Pravastatina</b>	10 mg 53,06 €	20 mg 106,24 €	40 mg 212,48 €				
<b>Rosuvastatina</b>			5 mg 246,38 €	10 mg 338,28 €	20 mg 507,35 €		40 mg 1.014,70 €
<b>Simvastatina</b>		10 mg 12,38 €	20 mg 20,60 €	40 mg 28,29 €			
<b>Otros hipolipemiantes</b>							
<b>Ezetimiba</b>		10 mg 672,06 €					
<b>Evolocumab</b>							140 mg cada 2 semanas 5.171,94 €
<b>Alirocumab</b>						75 mg cada 2 semanas 5.015,10 €	150 mg cada 2 semanas 5.015,10 €
						150 mg cada 4 semanas 2.507,55€	

\* Los costes de alirocumab no están disponibles de manera oficial a la fecha de realización de este informe (21/3/2016), ya que el fármaco entra en financiación el próximo 1 de abril de 2016.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	<b>Evolocumab</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Estatina + Ezetimiba**</b>	<b>Ezetimiba</b>
<b>Precio unitario*</b>	198,24 €	192,4€	2,50 €	1,84 €
<b>Posología</b>	140 mg cada 14 días	75 mg cada 14 días 150 mg cada 14 días	2 comprimidos cada 24 horas	1 comprimido cada 24 horas
<b>Coste día</b>	14,16 €	13,74 €	2,50 €	1,84 €
<b>Coste tratamiento 12 semanas</b>	1.189,44€	1.154,40€	209,75 €	154,56 €
<b>Coste tratamiento / año</b>	5.171,94 €	5.015,10 €	912,06 €	672,06 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia a las 12 semanas y al año</b>	Comparado con estatina de intensidad media + ezetimiba: +979,69 € + 4.259,88€  Comparado con ezetimiba en monoterapia: +1.034,88 € +4.499,88 €  Coste incremental de la terapia combinada con estatinas + anti-PCSK9: +1.189,44 € +5.171,94€	Comparado con estatina de intensidad media + ezetimiba: +944,65 € + 4.103,04€  Comparado con ezetimiba en monoterapia: +999,84 € +4.103,04 €  Coste incremental de la terapia combinada con estatinas + anti-PCSK9: +1.154,40 € +5.015,10€	<b>Referencia</b>	

\* El precio de evolocumab es PVL-7,5% (RD/2008)+4% (IVA). El de ezetimiba es PVP medio según datos de facturación de Microstrategy®. Alirocumab no dispone actualmente de precio, aunque se estima un coste similar al de evolocumab.  
 \*\* Costes calculados para la asociación de atorvastatina 40 mg + ezetimiba.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No hay estudios publicados de coste eficacia incremental

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

**Alirocumab:**

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio Combo II	Variable Principal	% pacientes que alcanzaron los objetivos prefijados de niveles C-LDL en la semana 24 <70mg/dL.	Ezetimiba 10mg en monoterapia + Estatinas a altas dosis	4 (3 a 5)	1999,68€	7.998,72€ (5.999 a 9.998,4)
Estudio Options I			Ezetimiba 10mg + Atorvastatina 40mg	5 (3 a 36)	1889,3€	9.446,5€ (5.668 a 68.015)
Estudio Alternative (pacientes intolerantes)			Ezetimiba 10mg en monoterapia	<b>3</b> <b>(3 a 4)</b>	1999,68€	5999€ (5999 a 7.999)
Estudio MONO (Monoterapia)			Ezetimiba 10mg en monoterapia	2 (2 a 3)	1999,68€	3.999,36€ (3.999,4 a 5999)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los datos de eficacia, el CEI para lograr que un paciente consiga objetivos de c-LDL inferiores a 70 mg/dL en 24 semanas se sitúa en torno a 7.998,72 €. En los pacientes con intolerancia a estatinas el coste es ligeramente inferior situándose en 5.999€ mientras que en pacientes con monoterapia con RCV moderado el coste baja hasta 3.999,36 €.

**Evolocumab:**

En la actualidad evolocumab está financiado dentro de nuestro sistema sanitario como alternativa tras el fracaso a estatinas o contraindicación/intolerancia a las mismas. En la actualidad no se posiciona el uso previo de ezetimiba, tanto combinado como en monoterapia. En análisis de coste-eficacia incremental y el impacto presupuestario se realizan teniendo en cuenta que ezetimiba, tanto en combinación como en monoterapia podría ser efectiva en un grupo de pacientes. Por otra parte, el objetivo terapéutico fijado en los ensayos clínicos como variable secundaria era la reducción por debajo de 70 mg /dL de c-LDL. Sin embargo, la financiación del fármaco ha sido autorizada fijando como objetivo la consecución de unos valores c-LDL <100 mg/dL.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias				
Evolocumab				
Estudio	Variable de eficacia/subgrupo de pacientes	Coste incremental (CI) respecto al medicamento que se compara (12 semanas)	NNT	Coste-eficacia incremental (CEI)
LAPLACE-2	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/ dL	12 semanas: 1.034,88 €	A las 12 semanas: 1,5 (1,2 a 1,8)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 12 semanas: 1.552 € (1.242 a 1.863 €)
LAPLACE-2	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/ dL	52 semanas: 4.499,88 €	A las 52 semanas: 1,5 (1,2 a 1,8)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 52 semanas: 6.749 € (5.399 a 8.099 €)

GAUSS-2 (pacientes con intolerancia a estatinas)	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL	12 semanas: 1.034,88 €	A las 12 semanas: 1,5 (1,3 a 1,7)	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 12 semanas: 1.552 € (1.342 a 1.759 €)
<b>Alirocumab</b>				
ODYSSEY COMBO II	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL	24 semanas: 2.219,28 €	A las 24 semanas: 3	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 24 semanas: 6.657,84 €
ODYSSEY COMBO II	Reducción c-LDL por debajo de 70 mg/dL	52 semanas: 4.152,89 €	A las 24 semanas: 3	Coste-eficacia incremental para conseguir la reducción por debajo de 70 mg/dL en un paciente adicional durante 52 semanas: 12.458,67 €.
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1				

Según los datos de eficacia, el CEI para lograr que un paciente consiga objetivos de c-LDL inferiores a 70 mg/dL se sitúa en torno a 6.750 € al año con evolocumab y 12.458 € con alirocumab.

### Coste eficacia incremental (CEI) respecto a eventos cardiovasculares. Datos propios

El coste eficacia incremental podría calcularse frente a placebo, con los datos exploratorios de los estudios Osler1-2, **respecto a la variable de eventos cardiovasculares en el primer año:**

Coste Eficacia Incremental (CEI)*							
Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Comparador	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual	CEI (IC95%)
OSLER 1-2	% Eventos CV al año	Evolocumab	Placebo	1,1% (0,3-1,9)	94 (53-334)	4,757,52	484.498,52 € (273.137,7 €-1.721.503,3 €)

Según los datos exploratorios a un año de los estudios Osler, se necesitan 94 pacientes a tratar durante un año para que uno se beneficie de evitar un evento cardiovascular grave. Pero también es compatible con se necesiten desde 53 a 334 pacientes para encontrar este beneficio. Esto supone que hay que invertir de media de casi 500.000 euros para conseguir evitar un evento, pero también es compatible con que esa cantidad esté entre 273.000 y más de 1.700.000 euros. Este análisis proviene de los resultados a un año de los estudios Osler, que son exploratorios y no provienen de un ensayo clínico diseñado específicamente para este objetivo, como sería el estudio Fourier, del que aún no se conocen datos.

A nivel del hospital, y teniendo en cuenta la estimación de los solicitantes, invertiríamos 715.000 euros al año tratando 150 pacientes para conseguir evitar aproximadamente 2 eventos cardiovasculares, pero también compatible con que no se evite ninguno, o se llegue hasta 3.

En el análisis post hoc de MACE realizado en el estudio de seguridad a largo plazo LONG TERM sugiere que alirocumab (más terapia habitual) podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con la terapia habitual sola. Sin embargo, agrupando los datos de varios estudios de alirocumab, y según se describe en la ficha técnica no se encontrarían diferencias en eventos en los estudios exploratorios, por lo que no se puede hacer si quiera coste eficacia incremental.

En cualquier caso, se trata de estudios exploratorios, orientativos, los resultados reales de CEI se conocerán con los resultados de los EECC que evalúan los resultados en eventos CV y que se están realizando (FOURIER Y OUTCOMES)

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Resulta difícil hacer una estimación precisa del número de sujetos candidatos a recibir tratamiento con anticuerpos anti-PCSK. Los posibles candidatos serían:

- Sujetos en tratamiento con ezetimibe y estatinas a dosis máxima, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.
- Sujetos en tratamiento con ezetimibe y estatinas, que no toleren dosis altas de estatinas y que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.
- Sujetos en monoterapia con ezetimibe por intolerancia a estatinas, que no consiguen alcanzar niveles de LDL objetivo.

Un posible escenario sería comenzar tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 en aquellos pacientes que tienen tratamiento combinado con estatina a distintas dosis + ezetimiba, entendiendo que podrían ser pacientes que requieren la asociación de ezetimiba a estatinas para lograr una reducción de c-LDL, pero no toleran dosis intensivas de estatinas, así como aquellos que tienen monoterapia con ezetimiba.

Teniendo en cuenta a esta población, estimando que esto pueda ser un 0.5% de la población total de Andalucía, que cuenta con 8.400.000 habitantes, nos daría una cifra aproximada de 42.000 pacientes candidatos. Si tenemos en cuenta que una proporción de estos pacientes podría tener un control adecuado de este factor de riesgo con la terapia combinada con distinta intensidad de dosis de estatinas o con la monoterapia con ezetimiba, el número de pacientes candidatos a tratamiento podría ser muy inferior. La estimación del número de pacientes que se realiza a continuación se hace partiendo de estos datos y estimando diferentes escenarios en los que podría haber un adecuado control sin necesidad de tratamiento con anti-PCSK9.

Coste Eficacia Incremental (CEI) en diferentes escenarios. Variables binarias				
% Pacientes con éxito de tratamiento sin PCSK9*	N Pacientes candidatos a tratamiento	Coste incremental/paciente-año	Impacto presupuestario	Unidades de eficacia logradas
25 %	31.500	4.259,88 €	134.186.220 €	10.500 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
50 %	21.000	4.259,88 €	89.457.480 €	7000 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
75 %	10.500	4.259,88 €	44.728.740 €	3500 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
90 %	4200	4.259,88 €	17.891.496 €	1400 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.
95 %	2100	4.259,88 €	8.945.748 €	700 pacientes lograrán una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dL. No se ha medido cuantos pacientes conseguirán una reducción por debajo de 100 mg/dL.

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

\* El número potencial de pacientes candidatos a tratamiento se ha estimado en 42.000 en toda Andalucía. Se consideran diferentes escenarios según la consecución de objetivos terapéuticos con las diferentes estrategias de tratamiento.

Se utiliza evolocumab para el cálculo de CEI

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

La vía de administración parenteral, en este caso subcutánea, es una vía de administración no preferente frente a la vía oral en la mayor parte de los pacientes, por lo que, desde el punto de vista de adecuación, el uso de ezetimiba, asociado o no a estatinas es preferente al uso de anticuerpos anti-PCSK9.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

##### ▪ Eficacia

Los anticuerpos anti-PCSK9 han sido estudiados en varios tipos de pacientes con diferente riesgo cardiovascular, de los que fueron excluidos los pacientes con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares. En esta población, y hasta el momento, no disponemos de resultados en términos de reducción de morbi-mortalidad, a diferencia de la información disponible para estatinas en pacientes de elevado RCV.

Los estudios disponibles, en los que el seguimiento se sitúa entre 12-24 semanas, demuestran que evolocumab y alirocumab tienen capacidad para lograr una reducción adicional de los niveles de c-LDL, en comparación con estatinas, con ezetimiba y con ezetimiba asociada a estatinas entre un 30-70%. La reducción adicional lograda depende del tratamiento hipolipemiente adyuvante, así como del perfil de los pacientes.

##### ▪ Seguridad

Los datos disponibles sobre su seguridad tienen la limitación del corto tiempo de seguimiento, de forma que menos de un 10% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos posee tiempos de seguimiento superiores a 30 meses. La seguridad conocida de estos fármacos muestra un perfil de reacciones adversas diferente al de otros hipolipemiantes, con una mayor frecuencia de aparición de RAM no habitualmente relacionada con hipolipemiantes, como nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. La aparición de otras reacciones adversas de baja frecuencia, como efectos de tipo neurocognitivo (amnesia, pérdida de memoria) en los pacientes en los que la reducción de c-LDL fue muy marcada (<40 mg/dL), no han podido definirse como claramente relacionados con los anti-PCSK9, pero parte de los ensayos clínicos actualmente en desarrollo incluye estos objetivos de seguridad.

##### ▪ Beneficio clínico

El balance beneficio-riesgo por el momento parece positivo en aquellos pacientes en los que el tratamiento con estatinas o estatinas asociadas a ezetimiba no sea posible por intolerancia que ponga en riesgo al paciente. En los pacientes en los que sea necesario el uso de anticuerpos anti-PCSK9, y vista la capacidad de estos fármacos para reducir las concentraciones de c-LDL incluso más allá de lo deseado (un 24% de los pacientes en tratamiento con alirocumab presentó c-LDL <25 mg/dL; un 50% de los pacientes en tratamiento con evolocumab presentó cifras de c-LDL < 40 mg/dL), y dado que se trata de un parámetro analítico monitorizable, sería recomendable adoptar estrategias de minimización del riesgo, en ausencia de resultados en salud asociados a la reducción, mediante la optimización de la terapia, ajustando dosis de fármaco, bien a través de la dosis administrada, bien a través de ampliación del intervalo de la administración. Existen pautas estudiadas en ensayos clínicos que sustentan estas estrategias.

Ambos fármacos pueden considerarse (salvo en la indicación de HFHo, para la que sólo evolocumab dispone de indicación), en ausencia de una comparación directa entre ambos, y a la luz de las limitaciones ya expresadas de los resultados de los estudios disponibles en la

actualidad, como clínicamente similares en la mayor parte de los pacientes que sean candidatos a recibir un anticuerpo anti-PCSK9.

#### B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

El coste del tratamiento con los anticuerpos anti-PCSK9 es de unos 5.000 € por paciente y año, teniendo en cuenta que han sido financiados aproximadamente al mismo precio. Actualmente sólo podemos valorar la eficacia del tratamiento basándonos en la reducción de las cifras de C-LDL. En estos términos, lograr que un paciente consiga una reducción de c-LDL <70 mg/dL tiene un coste que podría oscilar entre los 7.000 y 12.000 € al año, aunque este coste podría disminuir si se considerara una estrategia de administración mensual (6.207€). Teniendo en cuenta que este resultado no tiene asociación con resultados en términos de salud CV, resulta marcadamente ineficiente. El impacto presupuestario del uso de estos fármacos, estimando una población a tratar de entre 100 y 200 pacientes al año, ascendería a 413.950 € - 827.900€.

### 9.2 Decisión

- Resulta razonable tener en cuenta el riesgo basal para priorizar a los pacientes que se van a beneficiar claramente del tratamiento, mejorando así la eficiencia. Por esta razón, EVOLOCUMAB y ALIROCUMAB se incluyen en la GFTHA, como **Alternativas Terapéuticas Equivalentes con recomendaciones específicas de uso**.

- Se recomienda que la entrada de pacientes y su seguimiento se realice en una **comisión multidisciplinar** en la que estén representados los servicios prescriptores y farmacia.

- El inicio y la continuación de tratamiento se debería ajustar a unos criterios de uso restringido, que tengan en cuenta tanto las indicaciones financiadas en España descritas en el informe, como el nivel de LDL colesterol previsto para cada subgrupo de pacientes, considerando el riesgo asociado, según las recomendaciones nacionales de consenso aprobadas (55).

Condición clínica	Nivel de colesterol LDL (mg/dl) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada + ezetimiba	Comentarios
HFHe	> 130	
HFHe bajo riesgo	> 160	Edad < 40 años; sin factores de riesgo; Lp(a) < 50 mg/dl; no ECV isquémica familiar,...
HFHe + ECV ateromatosa	> 100	
HFHo		Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab
ECV ateromatosa estable	> 130	Incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa clínicamente inestable; progresiva y/o recidivante; síndrome coronario agudo	> 100	De cualquier localización: cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa + diabetes o Lp(a) > 100 mg/l	> 100	
Diabetes + 2 factores de riesgo o albuminuria o FGe < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	> 130	No incluida en indicaciones oficiales de uso
Pacientes intolerantes a estatinas		Todas las condiciones anteriores + prevención primaria con colesterol LDL > 190 mg/dl

ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**1.- Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl con estatinas a dosis máximas\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba). Estos pacientes solo pueden ser tratados con Evolocumab.**

**2.-Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe):**

**2.a. De bajo riesgo (<40 años, sin factores de riesgo vascular, Lp (a) < 50 mg/dl, no ECV isquémica familiar) y niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >160 mg/dl.**

**2.b. Con enfermedad cardiovascular (ECV) ateromatosa establecida, con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >100 mg/dl.**

**2.c. Otros pacientes con HFHe con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >130 mg/dl.**

### **3.-Pacientes con ECV ateromatosa:**

**3.a. Acompañada de diabetes o Lp (a) >100 mg/dl. o clínicamente inestable, progresiva y/o recidivante, síndrome coronario agudo y con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >100 mg/dl.**

**3.b. Estable (incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva) y sin diabetes ni Lp (a), con niveles de colesterol LDL (cLDL) tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada\* y otras opciones (incluyendo ezetimiba) >130 mg/dl.**

### **4.-Pacientes que presenten intolerancia a las estatinas\* y que cumplan alguna de las condiciones señaladas en los apartados 1-3.**

\*Resulta necesario definir la dosis máxima de estatina empleada y también la intolerancia. Para ello consultar anexo 1 y 2 respectivamente.

-Antes de iniciar tratamiento debería asegurarse que el resto de factores de riesgo están controlados (hipertensión, diabetes, tabaco...)

-Durante el seguimiento, se debe valorar la posibilidad de optimizar dosis en función del resultado conseguido, volviendo a dosis estándar cuando sea necesario.

-Debe haber una revisión constante de las evidencias que aparezcan que puedan modificar la decisión y protocolo de uso aprobado.

-Dado que las estatinas, a diferencia de otros hipolipemiantes, han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, siempre que sea posible se mantendrá el tratamiento con la dosis mínima tolerada. La intolerancia a estatinas deberá considerar al menos el tratamiento previo con 2 estatinas. El protocolo diseñado debe contemplar el establecimiento de los tiempos de seguimiento tanto para la determinación de la efectividad del tratamiento en términos de reducción de c-LDL con cualquiera de los hipolipemiantes, como la intolerancia a estatinas.

### **9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**

Descritos anteriormente

#### 9.4 Plan de seguimiento

### ANEXO 1. DOSIS MÁXIMA DE ESTATINAS Y POTENCIA SEGÚN DOCUMENTO DE LA AHA (56).

**Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)\***

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
<b>Atorvastatin (40<sup>†</sup>)–80 mg</b> <b>Rosuvastatin 20 (40) mg</b>	<b>Atorvastatin 10 (20) mg</b> <b>Rosuvastatin (5) 10 mg</b> <b>Simvastatin 20–40 mg<sup>‡</sup></b> <b>Pravastatin 40 (80) mg</b> <b>Lovastatin 40 mg</b> <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> <b>Fluvastatin 40 mg bid</b> <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> <b>Pravastatin 10–20 mg</b> <b>Lovastatin 20 mg</b> <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

Será considerado como tratamiento hipolipemiante máximo tolerado todo aquél que lleve dosis de estatinas de alta intensidad a la dosis máxima (Atorvastatina 80 mg o Rosuvastatina 40 mgr) + ezetimibe (10 mgr/día) + resinas (4-8 gr/día) durante al menos 6-8 semanas.

### ANEXO 2. INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS.

La intolerancia a las estatinas se define como la incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas: 1 estatina en la dosis inicial diaria más baja (definidas como rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg, pitavastatina 2 mg o como la dosis diaria más baja aprobada en la ficha técnica específica del país), y otra estatina en cualquier dosis, debido a síntomas músculo-esqueléticos relacionados, distinto de aquellos debidos a esfuerzos o traumatismos. Tales como dolor, opresión, debilidad o calambres que empezaran o aumentarían durante el tratamiento con estatinas y pararan al interrumpir el tratamiento con estatinas. Todo ello hace referencia a aquellos casos en los que no se produzca o haya evidencia de miopatía y/o elevación sostenida de niveles plasmáticos de CPK. (57)

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Proceso Asistencial Integrado de riesgo cardiovascular. Consejería de Salud. 2010.
2. Rodríguez F, Banegas JR, Guallar P, Villar F y Gutiérrez JL. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier España, S.L. 2008.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
4. Mata, P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria 2015; 47 (1): 56-65.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.
6. Reiner Z, Catapano A, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (version 2011). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
7. Cholesterol Treatment Trialists" (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):167081.
8. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Holme I, Kesa-niemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343–1356.
9. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010; 160;785–794.
10. Ficha Técnica de Alirocumab. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx\\_132812\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_es.pdf)
11. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Praluent. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)
12. Kastelein J, Ginsberg H, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and II: 78week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familiar hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2996-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370.
13. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEYFH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014 Jun;28(3):281-9
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99
15. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-915
16. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94
17. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (8):3140-8.

18. Farnier M, Jones P, Severance R et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016; 244:138-46.
19. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69
20. Roth EM and McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015;11(1):27-37
21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
22. Navarese E, Kolodziejczak M, Schulze V et al .Effects of Proprotein Convertase Subtilisi/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholerterolemia. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
23. Li C, Lin L, Zhang W et al. Efficiency and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody on Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials.
24. Zhang X, Zhu Q, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine* 2015; 13:123
25. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
26. Cannon Cp, blazing Ma, Giugliano rp, McCagg a, White Ja, theroux p, et al. Ezetimibe added to Statin therapy after acute Coronary Syndromes. *n Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
27. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. Consultado: 20/2/2016. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
28. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled **DESCARTES** Study. *Circ Res*. 2015 Sep 25;117(8):731-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307071. Epub 2015 Jul 30. PubMed PMID: 26228031.
29. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (**TESLA** Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.
30. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; **RUTHERFORD-2** Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (**RUTHERFORD-2**): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
31. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the **LAPLACE-2** randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1870-82.
32. Stoes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the **GAUSS-2** randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2541-8.
33. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the **MENDEL-2** randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2531-40.
34. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirotsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein

- EA; **DESCARTES** Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1809-19.
35. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk - primary results from the phase 2 **YUKAWA** study. *Circ J*. 2014;78(5):1073-82. Epub 2014 Mar 21. PubMed PMID: 24662398.
36. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Apr;37(4):195-203. doi: 10.1002/clc.22252. Epub 2014 Jan 30. PubMed PMID: 24481874.
37. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Mar;37(3):131-9. doi: 10.1002/clc.22248. Epub 2014 Jan 29. PubMed PMID: 24477778.
38. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (**LAPLACE**)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*. 2013 Aug 27;128(9):962-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001969. Epub 2013 Jul 24. PubMed PMID: 23884353.
39. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (**LAPLACE-TIMI 57**): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2007-17. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X. Epub 2012 Nov 6. PubMed PMID: 23141813; PubMed Central PMCID: PMC4347805.
40. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (**MENDEL**): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):1995-2006. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61771-1. Epub 2012 Nov 6. PubMed PMID: 23141812.
41. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the **GAUSS** randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506. doi: 10.1001/jama.2012.25790. PubMed PMID:23128163.
42. Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamsen T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):385-91. doi: 10.1002/clc.22014. Epub 2012 Jun 19. PubMed PMID: 22714699; PubMed Central PMCID: PMC4347804.
43. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, Wasserman SM, Raal FJ. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Feb 8. pii: S2213-8587(16)00003-6. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00003-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26868195.
44. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Gianna F, Tiziana B, Ferri C, Giorgini P. Effect of Monoclonal Antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein

- levels: A Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Treatment Arms. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb 9. doi: 10.1111/bcp.12905. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26861255.
45. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8. PubMed PMID: 26099511; PubMed Central PMCID: PMC4477483.
  46. Stein EA, Giugliano RP, Koren MJ, Raal FJ, Roth EM, Weiss R, Sullivan D, Wasserman SM, Somaratne R, Kim JB, Yang J, Liu T, Albizem M, Scott R, Sabatine MS; PROFICIO Investigators. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur Heart J*. 2014 Sep 1;35(33):2249-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehu085. Epub 2014 Mar 4. PubMed PMID: 24598985.
  47. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 8;63(13):1278-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.006. Epub 2014 Feb 5. PubMed PMID: 24509273.
  48. White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother*. 2015 Dec;49(12):1327-35. doi: 10.1177/1060028015608487. Epub 2015 Sep 30. Review. PubMed PMID: 26424774.
  49. Fießl HS. [New approaches in LDL cholesterol reduction]. *MMW Fortschr Med*. 2015 Jul 23;157(13):39. doi: 10.1007/s15006-015-3347-0. German. PubMed PMID: 26206031.
  50. Norata GD. [PCSK9 inhibitors and dyslipidemias: an update on clinical evidence]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 May;15(5):301-5. doi: 10.1714/1563.17029. Review. Italian. PubMed PMID: 25002170.
  51. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):430-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.048. Epub 2013 Oct 23. PubMed PMID: 24161333.
  52. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*. 2004;160:407-420.
  53. [van Staa TP](#)1, [Carr DF](#), [O'Meara H](#), [McCann G](#), [Pirmohamed M](#). Predictors and outcomes of increases in creatine phosphokinase concentrations or rhabdomyolysis risk during statin treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;78(3):649-59.
  54. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *European Heart Journal* (2016) 37, 536–545
  55. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(3):164-165.
  56. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013.
  57. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* (2015) 36, 1012–1022.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Jesús Francisco Sierra Sánchez<sup>1</sup>, Rocío Gavira Moreno<sup>1</sup>, Aguas Robustillo Cortés<sup>2</sup>, Pablo Montejano Hervás<sup>3</sup>, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana<sup>3</sup>

– **Institución en la que trabaja:**

- 1- Hospital Jerez de la Frontera (Cádiz)
- 2- Hospital Virgen de Valme (Sevilla)
- 3- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

– **Institución que le vincula al informe:** GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Jesús Francisco Sierra Sánchez, Rocío Gavira Moreno, Aguas Robustillo Cortés
- 2-Tutor/a: Pablo Montejano Hervás, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):

SÍ  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):

SÍ  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 15 de abril de 2016

FIRMA





## **2. CERITINIB en Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico.**

### **AUTORES**

M<sup>a</sup> Isabel Sierra Torres  
M<sup>a</sup> Dolores Toscano Guzmán  
Sandra Flores Moreno.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# CERITINIB

## en cáncer de pulmón no microcítico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Septiembre 2015  
(Revisado febrero 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	7
4.1 Mecanismo de acción. ....	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	8
4.5 Farmacocinética.....	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	8
5.1.a Resultados de los ensayos clínicos.....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	9
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	14
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	15
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	15
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	16
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	16
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	16
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	16
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	16
5.4.3 Opiniones de expertos.....	16
5.4.4 Otras fuentes.....	16
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	16
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	16
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	16
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	17
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	17
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	18
7. AREA ECONÓMICA .....	20
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	20
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	21
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	21
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento en SNS.....	21

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	21
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	21
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	21
8.1 Descripción de la conveniencia .....	21
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	22
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	22
9.2 Decisión .....	23
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	23
9.4 Plan de seguimiento .....	23
10. BIBLIOGRAFÍA .....	23

**Glosario:**

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**ALK:** Kinasa del linfoma anaplásico

**CP:** Cáncer de pulmón

**CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

**EMA:** European Medicines Agency.

**EPAR:** European public assessment reports.

**EQ-5D:** European Quality of Life Five Domain Scale.

**ESMO:** European Association of Urology.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.

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

**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:**

Sierra Torres MI, Toscano Guzmán MD, Flores Moreno S. CERITINIB en cáncer de pulmón no microcítico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Septiembre 2015 (Actualizado 01/02/2016)

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Ceritinib

**Indicación clínica solicitada:** Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados o intolerantes a crizotinib.

**Autores / Revisores:** María Isabel Sierra Torres, María Dolores Toscano Guzmán, Sandra Flores Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Evaluación del grupo GHEMA por tratarse de una nueva indicación aprobada de un medicamento con dispensación hospitalaria.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ceritinib

**Nombre comercial:** Zykaldia®

**Laboratorio:** Novartis

**Grupo terapéutico.** Agentes antineoplásicos: Inhibidores directos de la protein-quinasa

**Código ATC:** L01XE28

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Información de registro:** Centralizado EMA

Tabla nº1.

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Ceritinib 150 mg	50			

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla nº2.

#### Descripción del problema de salud

Definición	Se considera cáncer de pulmón (CP) cualquier neoplasia maligna originada en el área broncopulmonar. El CP se clasifica en dos tipos principales según el tamaño y la apariencia de las células maligna: A) Cáncer de pulmón microcítico, o de células pequeñas B) Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM, o de células no pequeñas), alrededor del 80 % de los casos.
Principales manifestaciones clínicas	Anormalidad en radiografía de tórax (realizada por motivo diferente a la sospecha de cáncer pulmón), tos, dolor torácico, hemoptisis, pérdida de peso, signo de metástasis a distancia.

Incidencia y prevalencia	<p>El CP supone el 12 % de todas las neoplasias malignas y el 20 % de las muertes por cáncer en España con una incidencia estimada en España de 24.500 nuevos casos en al año 2012<sup>1</sup>. La incidencia en varones de más de 70 años es 90 veces superior a la observada en menores de 45 años. La incidencia y mortalidad son también superiores en hombres respecto a las mujeres, aunque la mortalidad ha aumentado significativamente en los últimos años en las mujeres<sup>2</sup>. La mayoría de pacientes que desarrollan CP fallecen por este motivo. Debido a su letalidad (&gt;90 %), las tasas de incidencia y mortalidad son similares y las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico son globalmente inferiores al 15 %<sup>3</sup>. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye el 87 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Es un agregado heterogéneo de histologías, siendo los tipos más comunes el epidermoide/escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes o indiferenciado<sup>4</sup>.</p> <p>Aproximadamente un 5 % de pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado serán portadores del reordenamiento ALK<sup>5</sup>.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos la cirugía es el tratamiento de elección ya que aporta una tasa de supervivencia a los cinco años del 70 %. Por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estadio avanzado o metastásico tienen peor pronóstico, con medianas de supervivencias de 13 meses<sup>6</sup>.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Oculto Tx N0 M0                  Estadio 0 Tis N0 M0                  Estadio IA T1 N0 M0                  Estadio IB T2 N0 M0                  Estadio IIA T1 N1 M0                  Estadio IIB T2 N1 M0 / T3 N0 M0                  Estadio IIIA T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0                  Estadio IIIB T4 N0-3 M0 / T1-3 N3 M0                  Estadio IV T1-4 N0-3 M1</p>
Carga de la enfermedad*	<p>El CP constituye un problema de salud ya que es el cáncer con mayor incidencia (13 %) y mortalidad (19,4 %) a nivel mundial y en España es el cáncer con mayor mortalidad (20,6 %)<sup>7</sup></p> <p>El CPNM tiene un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores<sup>8</sup>. En un estudio, Herder <i>et al.</i><sup>9</sup> cuantificaron los valores de utilidad en pacientes con CPNM con diferentes cuestionarios genéricos de CVRS llegando a las siguientes conclusiones; la puntuación media de utilidad de los pacientes y con CPNM avanzado y progresivo es inferior a la de los de pacientes con CPNM avanzado y estable (0,58 frente a 0,70) según el instrumento genérico de calidad de vida EQ-5D, lo que indica una peor CVRS.</p>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente, el tratamiento de CPNM avanzado o metastásico se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente. Hay que clasificar histológicamente el

CPNM (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o de células escamosas) y realizar un estudio genético para determinar la presencia de mutación EGFR-TK. La primera línea de tratamiento en paciente EGFR mutado suele ser un inhibidor de tirosina-kinasa (erlotinib, gefitinib, afatinib). En el caso de pacientes sin mutación EGFR, la elección suele ser un tratamiento basado en platino (combinado con gemcitabina, vinorelbina, taxano o pemetrexed, y/o pemetrexed en mantenimiento)<sup>10,11</sup>.

La finalidad del tratamiento es paliativa. El objetivo es aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

En el CPNM el gen *EML4* es el gen de fusión más común, permitiendo la expresión tumoral de la proteína oncogénica de fusión EML4-ALK<sup>12</sup>. El reordenamiento de ALK aparece en un 2-7% de adenocarcinomas, y es más común en pacientes jóvenes, que nunca han fumado y con tumores sin otros oncogenes activos (EGFR-TK, KRAS). Estos tumores no responden a inhibidores de EGFR-TK y presentan una respuesta parcial a quimioterapia<sup>13</sup>. Recientemente para este grupo se aprobó el tratamiento con crizotinib. Dicha aprobación se basó en un estudio donde se comparaba el tratamiento con crizotinib vs. quimioterapia convencional. El estudio permitió el *cross-over* entre los brazos de tratamiento, no encontrándose diferencias en supervivencia global entre ambos grupos de tratamiento<sup>20</sup>.

Otro fármaco aprobado para este grupo de pacientes es ceritinib. Se trata de un fármaco activo en pacientes con CPNM y que presentan el reordenamiento de ALK, habiendo datos de su eficacia en pacientes previamente tratados con crizotinib.

A continuación, se resumen las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y de la European Society of Medical Oncology (ESMO) en relación al tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía.

#### Recomendaciones SEOM 2013 <sup>14</sup>

En primera línea de tratamiento aconseja el uso de dos fármacos (platinos en combinación con docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina) ya que aumenta la supervivencia, mejora la calidad de vida y el control de los síntomas en pacientes con un buen estado general. El no uso de los platinos se considera en pacientes que no son capaces de tolerarlos. Cuando estas medidas no son suficientes y la enfermedad progresa, es necesario pasar a una segunda o posterior línea de tratamiento con docetaxel, erlotinib, gefitinib (sólo en pacientes EGFR mutado) o pemetrexed (para histología no escamosa). En los pacientes con reordenamiento de ALK se debe considerar el tratamiento con crizotinib.

Además, existe un informe de la SEOM para crizotinib en el que indica que podría valorarse en aquellos pacientes con enfermedad metastásica o con enfermedad localmente avanzada que no son candidatos para resección quirúrgica, y ALK positivo por FISH o secuenciación, y que hayan recibido al menos una línea de quimioterapia, y tenga un ECOG comprendido entre 0-2. Sin embargo, consideran la limitación de que no existe ningún estudio comparativo entre ceritinib y la quimioterapia convencional.

#### Recomendaciones ESMO 2014 <sup>15</sup>

La primera línea del CPNM avanzado incluye las terapias basadas en combinaciones de platinos con otros fármacos que aumentan la supervivencia y mejoran la calidad de vida en pacientes con un ECOG 0-2, por eso es recomendable comenzar estos tratamientos cuando el paciente se encuentra con un buen estado general. Generalmente se recomiendan 4 ciclos de quimioterapia, pudiendo llegar hasta 6 en casos de terapias de mantenimiento. A los pacientes que progresan clínica o radiológicamente a una primera línea de tratamiento y que conservan un estado general entre 0 y 2, se les debería ofrecer tratamiento con una segunda línea:

-Los regímenes de combinación no han demostrado beneficios comparado con

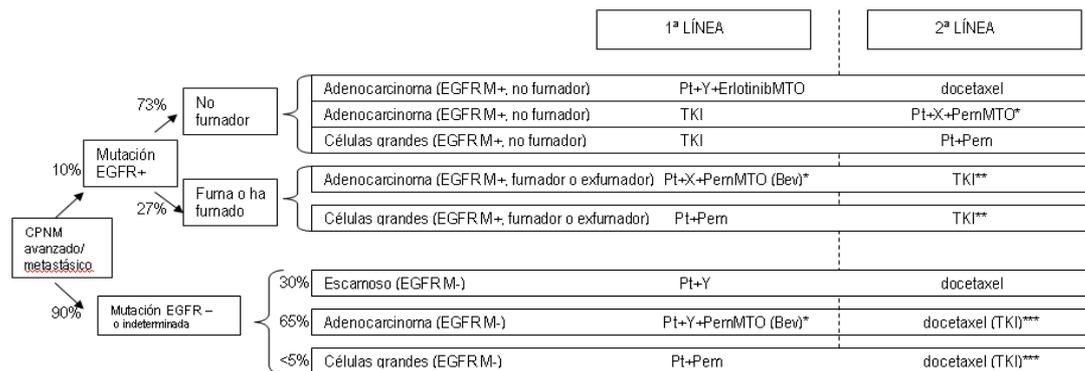
tratamiento en monoterapia.

-El tratamiento en monoterapia mejora la supervivencia y los síntomas relacionados con la enfermedad.

-Opciones comparables:

- o Pemetrexed en histología no escamosa.
- o Docetaxel.
- o Erlotinib.
- o Crizotinib en pacientes que presenten reordenamiento de ALK.

### Recomendaciones GETHA:



#### PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO / METASTÁSICO

Pt: Cisplatino (o carboplatino en pacientes que no sean candidatos a cisplatino). X: gemcitabina, vinorelbina o taxano. Y: gemcitabina o vinorelbina (reservando taxano para 2ª línea). PermMTO: pemetrexed en mantenimiento. Bev: bevacizumab. \* En pacientes con adenocarcinoma no candidatos a cisplatino, de sexo masculino, con PS 0-1, <70 años y que cumplan los criterios de seguridad para uso de bevacizumab, éste podría ser una alternativa a pemetrexed en mantenimiento. \*\* El TKI se puede adelantar a 1ª línea en pacientes con menor tolerancia esperada a la quimioterapia o que prefieran un régimen menos tóxico, aunque pueda ser menos eficaz. \*\*\* En pacientes con carcinoma no escamoso en los que no se ha podido hacer la prueba de mutación, que son no fumadores, se podría usar TKI en segunda línea como alternativa a docetaxel.

Ninguna de estas tres guías recomienda ceritinib por estar publicadas antes de la autorización de comercialización del fármaco.

La NCCN (v7.2015)<sup>16</sup> es la guía más actualizada. En pacientes con CPNM con ALK+ indica el tratamiento con crizotinib como primera línea (indicación actualmente no aprobada en España). En pacientes que hayan experimentado progresión de la enfermedad tras crizotinib, todas las siguientes opciones son igualmente válidas:

- Continuar con Crizotinib.
- Cambio a Ceritinib
- Terapia combinada de platinos con:
  - Docetaxel:
  - Pemetrexed
  - Ramucirumab + docetaxel (combinación aún no disponible en el SNS)
  - Erlotinib es superior al mejor tratamiento de soporte.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el SNS para la misma indicación.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Ceritinib es un inhibidor potente y altamente selectivo de la proteín-kinasa ALK. Ceritinib inhibe la autofosforilación de ALK, la cadena de señalización de la proteína STAT3 mediada por la fosforilación de ALK, y la proliferación de células cancerígenas ALK-dependientes, tanto in vivo como in vitro. Ceritinib también actúa bloqueando el receptor de unión del factor de crecimiento tipo I de la insulina (IGF-1R), el receptor de la insulina (INSR), y a ROS1 (ROS1, c-ros) a unas dosis clínicamente relevantes<sup>17</sup>.

Ceritinib ha demostrado eficacia frente a la actividad kinasa de las moléculas EML4-ALK y NPM-ALK en el CPNM y en las líneas celulares de los linfomas, produciendo una inhibición de la proliferación celular in vitro y la regresión de los tumores que expresaban estas moléculas en ratones y en ratas<sup>18</sup>.

**Tabla nº3**  
**Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares**

Nombre	Ceritinib	Crizotinib	Docetaxel	Pemetrexed
Presentación	Cápsulas de 150 mg	Cápsulas de 200 y 250 mg	Distintas dosis de concentrado para infusión.	Viales de 100 y 500 mg.
Posología	750 mg/24 h	250 mg/12h	75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días	500 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días
Características diferenciales	Vía oral. Indicación en ALK+, en pretratados previamente con Crizotinib.	Vía oral, indicación en 2ª-3ª línea ALK+	Vía IV. Todas las líneas de tratamiento	Vía IV. Indicación en tumores no escamosos en primera línea, mantenimiento y pretratados.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA y AEMPS: Ceritinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico con reordenamiento de ALK positivo que han sido previamente tratados con crizotinib. 26/02/2015

FDA: Ceritinib está indicado en el tratamiento de diagnosticados de cáncer con cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK positivo que han progresado o son intolerantes a crizotinib. 29/10/2014

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de ceritinib es de 750 mg una vez al día, administrada siempre a la misma hora, aproximadamente. Las cápsulas de ceritinib deben ser ingeridas con agua y con el estómago vacío, sin aplastar o romper la cápsula. Las comidas se deben separar de la toma del medicamento al menos dos horas antes y después de la toma.

La dosis máxima recomendada es de 750 mg diarios y el tratamiento debe continuarse siempre que se observe un beneficio clínico. Si se salta una dosis, el paciente puede tomar esa dosis siempre que sea en las 12 horas posteriores al olvido. Ceritinib debe ser suspendido si los pacientes no son capaces de tolerar una dosis de 300 mg diarios.

Las interrupciones temporales del tratamiento o las reducciones de dosis deben hacer se forma individualizada y deben hacerse con disminuciones diarias de 150 mg<sup>18</sup>.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría:** No se dispone de datos de seguridad y eficacia de ceritinib en pacientes pediátricos.

**Mayores de 65 años:** No se requiere ningún ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, los datos farmacocinéticos de mayores de 75 años son limitados y no hay ningún dato en mayores de 85 años.

**Insuficiencia renal:** No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** Debe usarse con precaución en pacientes con alteración hepática leve o moderada. No recomendado su uso en pacientes con enfermedad hepática grave.

#### 4.5 Farmacocinética.

La biodisponibilidad absoluta de ceritinib no se ha conseguido determinar. El porcentaje de absorción del fármaco es de aproximadamente un 25 %, alcanzándose su concentración máxima en sangre a las 4-6 horas tras su administración. Con la administración de 750 mg diarios el estado estacionario se alcanza a los 15 días.

Tiene un amplio volumen de distribución y la unión a proteínas plasmáticas fue *in vitro* del 97 %. Su unión a proteínas es independiente a la concentración plasmática del fármaco. Tiene especial atracción por los glóbulos rojos.

Los estudios *in vitro* demostraron que ceritinib se metaboliza a nivel hepático por un mecanismo oxidativo mediado por las enzimas del CYP3A4.

Tras la administración a pacientes de dosis únicas, la semivida terminal plasmática aparente de ceritinib fue de 36-48 horas. El 91 % (68 % inalterado) y el 1,3 % de la dosis administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Resultados de los ensayos clínicos

Se dispone del informe EPAR de la EMA, en el que se hace referencia a 4 estudios, dos de fase I (uno de ellos publicado) y dos de fase II (sin publicar a texto completo, solo con datos preliminares). Con estos datos se ha aprobado mediante procedimiento acelerado y de forma condicional en febrero de 2015.

Con fecha del 08/09/2015, se realiza una búsqueda en la herramienta Clinical Queries de Pubmed con las siguientes palabras: "ceritinib AND phase III", en el campo "narro" sin obtener ningún resultado, por lo que se ampliaron los criterios de búsqueda a "phase I or phase II" obteniéndose un sólo artículo:

*Shaw AT, Kim DW, Mehra N, Tan DSW, Felip E et al. Ceritinib in ALK.Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med. 2014 marzo 27; 370 (13): 1189-1197. Que es el estudio fase I ya descrito en el informe EPAR<sup>19</sup>.*

La búsqueda en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) no ofrece ninguna publicación más asociada a los estudios.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

<b>Tabla nº 4</b>			
<b>Variables empleadas en el ensayo clínico</b>			
<b>DOSIFICACIÓN (fase inicial)</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	
Variable principal	Dosis máxima tolerada (MTD)	Dosis asociada con la mayor probabilidad de provocar efectos adversos con una probabilidad ocurrir entre el 16 % y 33 % de los pacientes.	Inicio
Variable secundaria	Farmacocinética (PK)	Se definen las características del proceso ADME	Inicio
Variable secundaria	Eficacia	Actividad antitumoral y duración de la respuesta	Variables predictoras
<b>EFICACIA (fase de expansión)</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Proporción de pacientes con respuesta parcial o total de acuerdo a los criterios RECIST modificados (v. 1.1) alcanzada a lo largo del tratamiento o en los 30 días tras la suspensión de este	Variable intermedia
Variable principal	Duración de la respuesta (DR)	Tiempo desde la primera respuesta documentada, parcial o completa, hasta la primera progresión o muerte del paciente por cualquier causa.	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica (RECIST modificados v. 1.1) o la muerte determinada por el investigador o por un comité independiente	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde el comienzo del estudio hasta la muerte del paciente por cualquier causa.	Variable final
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Efectos adversos	Naturaleza y frecuencia de RAM, efectos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento o causaron la muerte.	Final

SG: Supervivencia Global; SLP: Supervivencia libre de progresión, DR: Duración de la respuesta; ORR: Tasa de respuesta objetiva

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación, se analiza en detalle el estudio fase I, único disponible a texto completo en el momento de la evaluación.

**Referencia: Shaw AT, Kim DW, Mehra N, Tan DSW, Felip E et al. Ceritinib in ALK.Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med. 2014 marzo 27; 370 (13): 1189-1197<sup>19</sup>.**

Estudio fase I-II con un único brazo, multicéntrico e internacional de ceritinib en pacientes con CPNM ALK positivo, previamente tratados o no con crizotinib.

-Nº de pacientes: 304 (9 pacientes con tumores no pulmonares)

-El estudio tiene dos fases:

- 59 pacientes en la fase de escalada de dosis
- 246 pacientes con CPNM en el estudio de expansión, con la dosis recomendada en la fase preliminar. 163 pacientes habían recibido tratamiento previo con crizotinib.

- Diseño: Ensayo de fase I, abierto, con fase inicial de escalada de dosis seguida de una fase de expansión para investigar la seguridad, farmacocinética y eficacia de ceritinib.

- Sólo un grupo de pacientes, con fase inicial de escalada de dosis y fase de expansión con dosis fija.

- Criterios de inclusión: edad > 18 años, CPNM localmente avanzado o metastásico portador del reordenamiento ALK (la positividad de ALK demostrada por fluoro-hibridación in situ- FISH, mediante el uso de la sonda de FISH Vysis ALK Break Apart Probe Kit), ECOG 0-2, adecuada función de órganos, sin restricción del número de tratamientos previos recibidos, se permite tratamiento previo con más de un inhibidor de ALK y se permite la inclusión de pacientes con metástasis asintomáticas en sistema nervioso central, con o sin tratamiento previo.

- Criterios de exclusión: metástasis sintomáticas en SNC, pacientes con glucemias basales > 200 mg/dl.

- Pérdidas: no consta

-Tipo de análisis: modelo de regresión Bayesiano para la fase de escalada de dosis y análisis estadístico para la fase de

expansión. - Cálculo de tamaño muestral: no se hizo ningún cálculo estadístico.			
<b>Resultados</b>			
<b>Descripción del análisis</b>	Análisis primario		
<b>Análisis poblacional y tiempo de corte</b>	Grupo de análisis de eficacia: pacientes con CPNM ALK positivos con cualquier dosis, que recibieron la primera dosis al menos 18 semanas antes del punto de corte del análisis.		
<b>Estadística descriptiva y variabilidad estimada</b>	<i>Grupo de tratamiento con 750 mg</i>	<i>CPNM ALK positivo con tratamiento previo de inhibidores de ALK</i>	<i>CPNM ALK positivo sin tratamiento previo de inhibidores de ALK</i>
	<i>Número de pacientes</i>	163	83
	<i>ORR (%)</i>	56,40 %* 46,0 % *	72,30 %* 63,9 %**
	<i>95 % CI</i>	(48,5, 64,2)	(61,4, 81,6)
	<i>DOR (meses)</i>	8,25* 7,29**	17* NE**
	<i>95 % CI</i>	(6,8, 9,69)	(11,27, NE)
<b>Descripción del análisis</b>	Análisis secundario		
<b>Análisis poblacional y tiempo de corte</b>	Grupo de análisis de eficacia: pacientes con CPNM ALK positivos con cualquier dosis, que recibieron la primera dosis al menos 18 semanas antes del punto de corte del análisis.		
<b>Estadística descriptiva y variabilidad estimada</b>	<i>Grupo de tratamiento con 750 mg</i>	<i>CPNM ALK positivo con tratamiento previo de inhibidores de ALK</i>	<i>CPNM ALK positivo sin tratamiento previo de inhibidores de ALK</i>
	<i>Número de pacientes</i>	163	83
	<i>SLP (meses)</i>	6,9*	7,0*** 18,4****
	<i>95 % CI</i>	(5,6, 8,7)	(11,1, NE)
	<i>SG (meses)</i>	16,7	NE
	<i>95 % CI</i>	(14,8, NE)	(19,6, NE)
SG: Supervivencia Global; SLP: Supervivencia libre de progresión, DR: Duración de la respuesta; ORR: Tasa de respuesta objetiva			

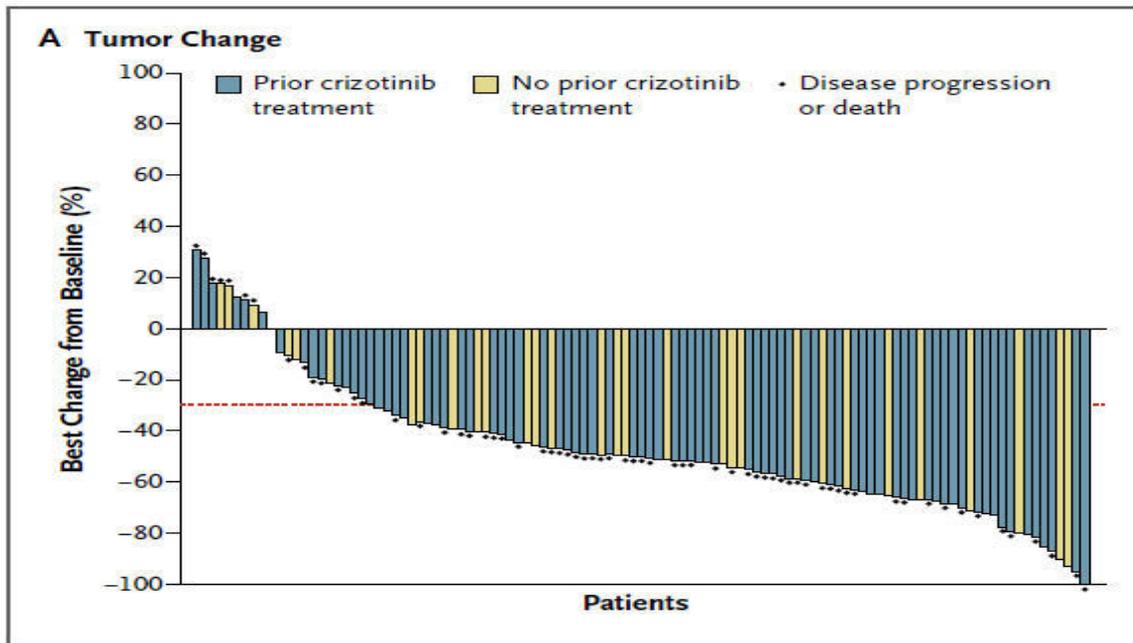
\*Evaluación por los Investigadores

\*\*Evaluación por Comité independiente

\*\*\* Datos referenciados en el artículo de Shaw (X).

\*\*\*\*Datos actualizados a abril de 2015 en el informe EPAR.

A continuación, se muestran las figuras tomadas de la publicación de Shaw:



**Figure 1. Response to Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).** Panel A shows the change in tumor size after patients received ceritinib at doses of 400 to 750 mg per day. The bars indicate the largest percentage change in target lesions from baseline. The dashed line indicates a 30% re-duction from baseline. Dots below individual bars indicate patients with disease progression or death at the time of data cutoff.

En el informe EPAR indica que durante el proceso de aprobación se actualizaron los datos de eficacia. Con los datos actualizados, la mediana de SLP alcanzada en el grupo de no tratamiento previo era en ese momento de 18.4 meses y de 6.9 meses para la totalidad de los pacientes. Sin embargo, los datos actualizados deben de valorarse con precaución dado que como puede observarse en las curvas de Supervivencia, las curvas comienzan a separarse cuando el número de pacientes vivos en cada grupo es inferior al 30 % del tamaño muestral y la mediana en el grupo naive se calcula con 13 pacientes vivos.

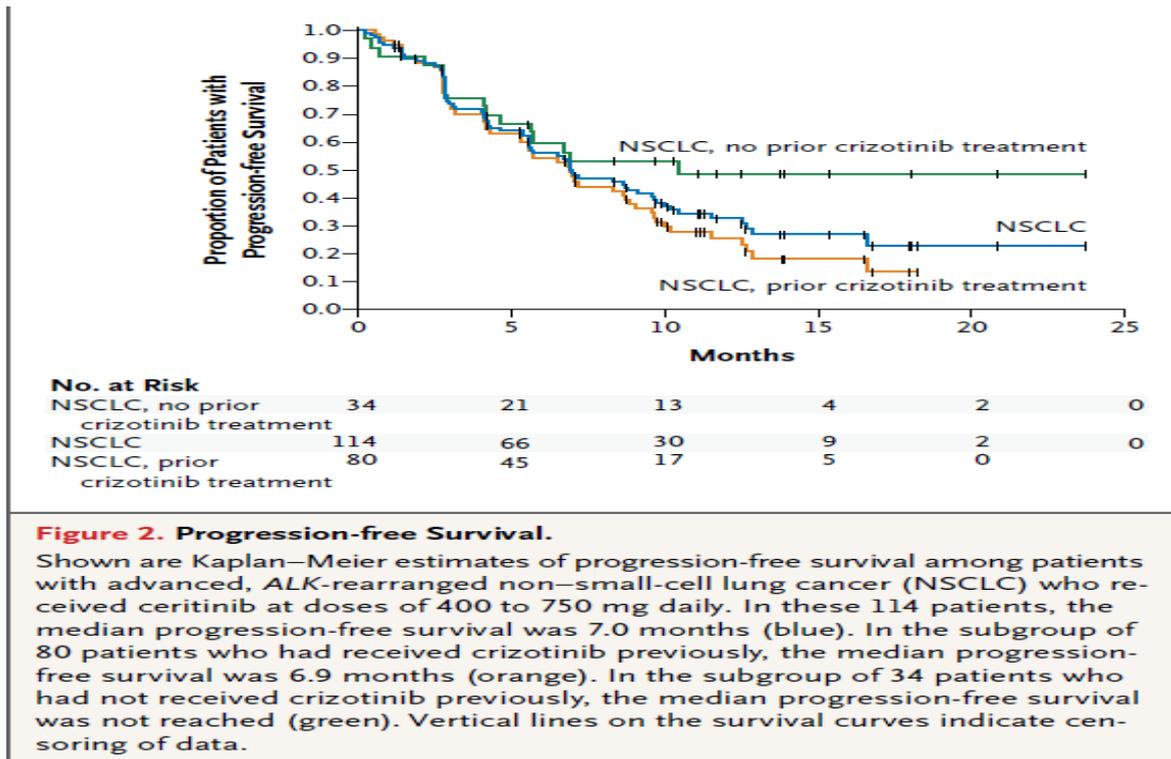


Figura 2. Datos de Supervivencia libre de Progresión.

A continuación, se resumen los datos de otros estudios disponibles en forma de *abstract* en el informe EPAR.

### Estudio A2201<sup>18</sup>

Se trata de un ensayo de fase II, de un único brazo, abierto, multicéntrico diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ceritinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico ALK-positivo tratados con quimioterapia (al menos una línea con doblete de platinos) y después con crizotinib.

Se incluyeron pacientes > 18 años, con diagnóstico confirmado histológica o citológicamente de CPNM estadio IIIB o IV con reordenamiento de ALK, previamente tratados con dobletes platinos y que hubiesen progresado al tratamiento con crizotinib. ECOG 0-2, una esperanza de vida > 12 semanas en el momento de reclutamiento del estudio y tener al menos una lesión detectable según los criterios RECIST 1.1.

Los criterios de exclusión incluyen a aquellos pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de ceritinib, pacientes con metástasis en el SNC sintomáticos, con historial de enfermedad pulmonar intersticial o neumonía, historial de una segunda malignidad, alteración de la función gastrointestinal, historial de meningitis carcinomatosa o alteraciones cardíacas significativas.

Todos los pacientes se trataron con 750 mg/24h. Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días, continuando hasta que los pacientes experimentaron una toxicidad inaceptable, o por decisión del paciente o del investigador.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la actividad antitumoral de ceritinib, medida por ORR por evaluación del investigador. Los objetivos secundarios incluían: ORR medida por un observador externo, DT, SLP, SG, tasas de respuesta y perfil de seguridad.

Los datos obtenidos se incluyen en la siguiente tabla:

Efficacy endpoint	Investigator assessment		BIRC assessment	
	Data cut-off 13-Aug-2014	Data cut-off 26-Feb-2014	Data cut-off 13-Aug-2014	Data cut-off 26-Feb-2014
ORR – n (%) [95% CI]	54 (38.6) [30.5, 47.2]	52 (37.1) [29.1, 45.7]	50 (35.7) [27.8, 44.2]	48 (34.3) [26.5, 42.8]
DOR – Median (Min-Max), months	9.7 [7.1, 11.1]	9.2 [5.6, NE]	9.7 [5.6, 12.9]	9.2 [5.5, NE]
PFS – Median [95% CI], months	5.7 [5.4, 7.6]	5.7 [5.3, 7.4]	7.2 [5.4, 9.0]	6.1 [5.4, 7.4]

ORR = Objective response rate, DOR = Duration of response, PFS = Progression free survival

### Estudio A2203<sup>18</sup>

Se trata de un ensayo de fase II de un único brazo, abierto, multicéntrico diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ceritinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico ALK-positivo tratados con quimioterapia (al menos una línea con doblete de platinos) y naive para los inhibidores de ALK.

La principal diferencia con el estudio anterior radica en los criterios de inclusión y exclusión ya que estos pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con inhibidores de ALK.

Todos los pacientes recibieron la dosis de 750 mg/ 24h. Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días, continuando hasta que el paciente experimentó una toxicidad inaceptable, o por decisión del paciente o del investigador, empezaron un nuevo tratamiento o murieron.

### EFICACIA COMPARADA CON OTRAS ALTERNATIVAS

Teniendo en cuenta que no existen datos comparativos directos de ceritinib frente a ningún tratamiento activo al disponer solo de un estudio fase I, en la siguiente tabla se resumen los datos de eficacia del ensayo PROFILE 1007 frente al estudio de Shaw, utilizado la aprobación del crizotinib, donde se evalúa la eficacia de los tratamientos alternativos a ceritinib según las guías internacionales y donde se incluyeron pacientes de similares características a los del estudio de ceritinib.

El ensayo PROFILE 1007 es un ensayo fase III aleatorizado, controlado en el que se comparan crizotinib frente a pemetrexed o docetaxel (en pacientes pretratados con docetaxel) en monoterapia, en segunda línea tras platino<sup>20</sup>.

<b>Tabla nº6</b>				
<b>Resultados comparados del estudio de Ceritinib vs. El ensayo PROFILE 1007</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Ceritinib tras inhibidor de ALK*</b>	<b>Ceritinib naive para inhibidor de ALK*</b>	<b>Crizotinib</b>	<b>Pemetrexed/ Docetaxel</b>
	<b>N= 163</b>	<b>N=80</b>	<b>N=173</b>	<b>N=174</b>
<b>Resultado principal</b> - <b>Supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana)</b>	<b>6,9 meses</b>	<b>18,4 meses</b>	<b>7,7 meses</b>	<b>3,0 meses</b>
<b>Resultados secundarios de interés</b>				
-Supervivencia global (SG) (mediana)	16,7 meses	NE	20.3 meses 20.4	22.8 meses 22.9
-Muertes	No consta*	No consta*	28%	27%
-ORR (tasa de respuesta objetiva)	56,4% (48,5-64,2)	72,3% (61,4-81,6)	65% (58-72)	20% (14-26)

\* Las muertes no constan en el ensayo en fase I, pero sí en el EPAR.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Al tratarse de un ensayo fase I-II, el diseño del estudio es la principal limitación en la evaluación.

La debilidad del estudio radica en la naturaleza del mismo. Se trata de un ensayo fase I, cuyo objetivo principal es testar la posible eficacia del fármaco y no el de obtener datos de mejora de supervivencia y/o calidad de vida. El bajo número de pacientes evaluados al tener solo un ensayo disponible, la fase tan preliminar de desarrollo, la falta de un brazo comparador, de aleatorización, de cálculo del tamaño muestral, y de un análisis formal diferenciado en función del tipo de paciente (naive vs. pretratados) dificulta la extracción de conclusiones respecto a la eficacia de este nuevo medicamento.

Sin embargo, debido a la población a la que va dirigida donde se dispone de escasas alternativas y los buenos resultados obtenidos por ceritinib en fase I, han dado lugar a su aprobación acelerada, a la espera de nuevos resultados en fases de estudio más avanzadas con mayor calidad metodológica y validez externa.

A pesar de que se trata de un estudio abierto, la variable principal (SLP) fue evaluada mediante revisión radiológica independiente (RRI) lo que aumenta la validez de la misma.

La variable de mayor relevancia clínica es SG. Actualmente solo se disponen datos de pacientes previamente tratados con crizotinib siendo de 17 meses.

### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Ceritinib se muestra activo en pacientes con translocación en ALK, hayan sido o no previamente tratados con crizotinib. Dado que crizotinib en España no tiene indicación en primera línea de tratamiento, ceritinib sería autorizado como tercera línea (tras fracaso a crizotinib). Actualmente, el tratamiento estándar en tercera línea de CPNM es docetaxel, pemetrexed o erlotinib. Estos tratamientos, en segunda línea, mostraron una tasa de respuesta del 10 % e intervalos libres de

progresión inferiores a tres meses. No se dispone de evidencia sobre la eficacia comparada directa entre las diferentes opciones.

Según el protocolo incluido en la GFTHA mostrado en la sección 3.2.b, crizotinib tendría lugar en tercera línea en aquellos pacientes con adenocarcinoma EGFR negativo, tras Pt+Y+PemMTO (Bev) y docetaxel (TKI). Por tanto, ceritinib sería relegado a cuarta línea, tras fracaso de crizotinib.

No se disponen de datos de variables clínicas finales como supervivencia global o calidad de vida. En consecuencia, la variable principal (SLP) aunque aceptable es de incierta relevancia clínica, máxime al tratarse de fase I, ensayos donde la magnitud de las respuestas suele ser superior a la obtenida en fases posteriores de desarrollo.

En cuanto a la población incluida, destacar que:

- La edad media fue de 53 años, con un 16 % de los pacientes mayores de 65 años. Parece ser que en la población que presenta la translocación ALK, el cáncer de pulmón aparece a una edad más temprana (edad media de pacientes con CPNM es de 70 años)
- Pacientes no fumadores en su mayoría 62 %.
- ECOG: 0 el 26 % de los pacientes, 1 el 63 % y 2 el 11 %.

Parece, por tanto, que las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo son de mejor pronóstico que los que previsiblemente serán tratados en la práctica habitual (mayor edad, peor ECOG, comorbilidades asociadas, tratamientos previos, etc.).

Respecto a la supervivencia global, en el estudio fase I-II de ceritinib se analizó la supervivencia global de los pacientes previamente tratados con un inhibidor de ALK y la mediana de SG fue de 16,7 meses y todavía no se disponen de datos de supervivencia global en el grupo de pacientes no tratados previamente con un inhibidor de ALK. Este segundo brazo es el más aplicable a nuestra población ya que la autorización recibida es tras fracaso/intolerancia a crizotinib<sup>18</sup>.

### C. Relevancia clínica de los resultados

El CPNM tiene un pronóstico infausto a corto plazo (28 % de supervivencia a 1 año). En el ensayo fase I-II evaluado, ceritinib aumentó la mediana de supervivencia libre de progresión en 18,4 meses para los pacientes previamente no pretratados con un inhibidor de ALK y 6,9 meses en los pacientes pretratados<sup>18</sup>. Se trata de unos resultados prometedores, sin embargo, hay que tener en cuenta que son datos preliminares, lo que impide la realización de una evaluación en profundidad o su comparación frente a las alternativas disponibles.

La SLP es variable subrogada aceptada en la evaluación de los tratamientos en el CPNM, aunque en este caso aún no se dispone de los datos maduros de SG ni tampoco de calidad de vida. Será necesario disponer de datos de fases más avanzadas de la investigación para poder concluir sobre la magnitud del beneficio clínico aportado por el medicamento, si es que existe.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

El reordenamiento del gen ALK se determina por FISH, utilizando la sonda de Vysis<sup>1</sup> ALK Break-Apart Kit. Esta prueba presenta una especificidad y sensibilidad del 100%, pero estas medidas se han realizado in vitro y no en las condiciones reales de uso del test<sup>21</sup>.

Actualmente no se dispone de información actualizada de la inclusión de esta prueba en la cartera básica de servicios.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No procede.

### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No procede

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

No disponibles

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

La única guía que recoge el tratamiento evaluado, debido a la autorización tan reciente, es la NCCN Guidelines versión 7.2015<sup>16</sup>.

*Non Small Cell Lung Cancer*: La NCCN recomienda el uso de ceritinib en **segunda línea** en pacientes que con reordenamiento de los genes ALK. Según estas guías las opciones terapéuticas para los pacientes con CPNM avanzado o metastásico que han progresado durante o tras la primera línea de tratamiento tienen como opciones terapéuticas:

- Nivolumab mejora la supervivencia global si se compara con docetaxel.
- Docetaxel es superior a vinorelbina o ifosfamida.
- Pemetrexed es considerado equivalente de docetaxel, pero con menos toxicidad en pacientes con adenocarcinoma o cáncer de células grandes.
- Ramucirumab+docetaxel mejora la supervivencia frente a docetaxel solo (combinación actualmente no disponible en SNS).
- Erlotinib es superior como medida de soporte.
- Afatinib está indicado en pacientes con mutaciones en EGFR
- Ceritinib e en pacientes con ALK positivos que han progresado o son intolerantes a crizotinib.

### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Este fármaco está siendo actualmente evaluado por diferentes organismos internacionales de carácter independiente con el NICE, CADTH o IGQW, presentando sus resultados entre septiembre de 2015 y enero de 2016. Sin embargo, aún no hay resultados preliminares.

### 5.4.3 Opiniones de expertos

No disponibles

### 5.4.4 Otras fuentes.

No disponibles

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Disponemos de la evaluación del EPAR y, en concreto, del ensayo pivotal fase I para esta indicación.

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Se incluyen los datos del EPAR con los datos preliminares del ensayo en fase I y también los

datos de los pacientes incluidos en los ensayos de fase II que aún no están publicados a texto completo.

	X2101 Ceritinib 750 mg N=255		A2201 Ceritinib 750 mg N=140		A2203 Ceritinib 750 mg N=124		X1101 Ceritinib 750 mg N=6		All patients Ceritinib 750 mg N=525	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	255 (100)	206 (80.8)	140 (100)	94 (67.1)	123 (99.2)	80 (64.5)	6 (100)	4 (66.7)	524 (99.8)	384 (73.1)
Diarrhoea	221 (86.7)	15 (5.9)	112 (80.0)	9 (6.4)	102 (82.3)	4 (3.2)	5 (83.3)	0	440 (83.8)	28 (5.3)
Nausea	211 (82.7)	15 (5.9)	111 (79.3)	9 (6.4)	92 (74.2)	4 (3.2)	5 (83.3)	0	419 (79.8)	28 (5.3)
Vomiting	157 (61.6)	12 (4.7)	87 (62.1)	6 (4.3)	83 (66.9)	6 (4.8)	3 (50.0)	0	330 (62.9)	24 (4.6)
Alanine Aminotransferase Increased	112 (43.9)	76 (29.8)	56 (40.0)	19 (13.6)	50 (40.3)	19 (15.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	219 (41.7)	115 (21.9)
Decreased Appetite	95 (37.3)	4 (1.6)	56 (40.0)	5 (3.6)	61 (49.2)	2 (1.6)	4 (66.7)	0	216 (41.1)	11 (2.1)
Fatigue	110 (43.1)	13 (5.1)	46 (32.9)	9 (6.4)	40 (32.3)	7 (5.6)	3 (50.0)	0	199 (37.9)	29 (5.5)
Abdominal Pain	98 (38.4)	3 (1.2)	43 (30.7)	2 (1.4)	41 (33.1)	0	2 (33.3)	0	184 (35.0)	5 (1.0)
Aspartate Aminotransferase Increased	83 (32.5)	25 (9.8)	42 (30.0)	7 (5.0)	38 (30.6)	9 (7.3)	1 (16.7)	0	164 (31.2)	41 (7.8)
Constipation	79 (31.0)	0	33 (23.6)	3 (2.1)	19 (15.3)	0	1 (16.7)	0	132 (25.1)	3 (0.6)
Weight Decreased	46 (18.0)	5 (2.0)	45 (32.1)	6 (4.3)	36 (29.0)	1 (0.8)	0	0	127 (24.2)	12 (2.3)
Cough	74 (29.0)	0	26 (18.6)	0	21 (16.9)	0	0	0	121 (23.0)	0
Dyspnoea	63 (24.7)	11 (4.3)	25 (17.9)	7 (5.0)	17 (13.7)	1 (0.8)	0	0	105 (20.0)	19 (3.6)
Blood Creatinine Increased	43 (16.9)	0	20 (14.3)	0	26 (21.0)	0	4 (66.7)	0	93 (17.7)	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	45 (17.6)	13 (5.1)	21 (15.0)	4 (2.9)	25 (20.2)	8 (6.5)	1 (16.7)	0	92 (17.5)	25 (4.8)
Asthenia	50 (19.6)	2 (0.8)	22 (15.7)	6 (4.3)	18 (14.5)	2 (1.6)	0	0	90 (17.1)	10 (1.9)
Abdominal Pain Upper	60 (23.5)	2 (0.8)	16 (11.4)	1 (0.7)	11 (8.9)	0	1 (16.7)	0	88 (16.8)	3 (0.6)
Back Pain	50 (19.6)	1 (0.4)	18 (12.9)	1 (0.7)	19 (15.3)	1 (0.8)	0	0	87 (16.6)	3 (0.6)

A continuación, se describen los eventos adversos que presentaron los pacientes del ensayo de fase I. El 100 % presentó algún evento adverso. Los eventos adversos más frecuentes fueron: diarrea (86,7 %), náuseas (82,7 %), vómitos (61,6 %), elevación ALT (43,9 %), cansancio (43,1 %), dolor abdominal (38,4 %), pérdida de apetito (37,3 %), elevación AST (32,5 %) y estreñimiento (31 %).

El 80,8 % de los pacientes presentó algún evento adverso de grado 3-4. Los eventos más frecuentes fueron: elevación ALT (29,8 %), elevación AST (9,8 %), elevación lipasas (6,3 %), hiperglucemia (5,9 %), diarreas y náuseas (5,9 %), el resto de eventos adversos tuvo una incidencia < 5 %.

El EPAR también incluye los datos preliminares de los ensayos de fase II que están en curso, y de los cuales no hay artículos completos disponibles. La incidencia de eventos adversos fue similar entre los pacientes del ensayo de fase I y todos los pacientes incluidos en el EPAR.

En los datos del EPAR, donde se contemplan todos los estudios disponibles hasta el momento, el número de muertes notificadas fue de 68, de las cuales 3 se relacionaron con el fármaco, una se debió a un fallo multiorgánico, otra a una neumonía y una tercera a una enfermedad pulmonar intersticial.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No existen estudios comparativos

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No existen otras fuentes de seguridad disponibles

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

### POBLACIONES ESPECIALES

#### Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, de acuerdo a los datos disponibles, la eliminación de ceritinib por el riñón es insignificante. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave puesto que no se dispone de experiencia con ceritinib en esta población.

#### Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo a los datos disponibles, ceritinib se elimina principalmente por el hígado. No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda el uso de ceritinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

#### Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Los datos limitados sobre la seguridad y eficacia de ceritinib en pacientes de 65 años o mayores no sugieren que se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos en pacientes de más de 85 años de edad.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ceritinib en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ceritinib o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

#### Hepatotoxicidad

Se observaron casos de hepatotoxicidad en menos del 1% de los pacientes que recibieron ceritinib en los ensayos clínicos. Se observaron aumentos de ALT a grado 3-4 en un 25 % de los pacientes. La mayoría de los casos fueron manejables con una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis. En pocos casos fue necesaria una suspensión del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se deben controlar los parámetros hepáticos de laboratorio a los pacientes (incluyendo ALT, AST y bilirrubina total), después cada dos semanas durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada mes. No se recomienda el uso de ceritinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

#### Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

En pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis graves, con riesgo vital o mortales. En la mayoría de los casos se observó una mejoría o bien se resolvieron con la interrupción del tratamiento.

#### Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos, lo que puede suponer un aumento de riesgo de aparición de taquiarritmias ventriculares (p.ej. torsade de pointes) o muerte súbita. Se debe evitar el uso de ceritinib en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Los beneficios y riesgos potenciales de ceritinib deben considerarse antes de iniciar el tratamiento en pacientes que presentan bradicardia, pacientes con antecedentes o predisposición a presentar prolongación del intervalo QTc, pacientes que estén siendo tratados con antiarrítmicos u otros medicamentos que se sabe

prolongan el intervalo QT y pacientes con enfermedad cardiaca relevante y/o trastornos electrolíticos. Se recomienda un control periódico con ECGs y un control periódico de electrolitos (p.ej. potasio) en estos pacientes. En caso de presentar vómito, diarrea, deshidratación o alteración en la función renal se deben corregir los electrolitos según esté indicado clínicamente. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib en pacientes que desarrollen un QTc >500 mseg o un cambio >60 mseg respecto el valor basal y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave. Se debe retirar el tratamiento con ceritinib en pacientes que presentan un QTc >500 mseg en al menos dos ECGs separados hasta la recuperación al nivel basal o un QTc ≤480 mseg, y después reiniciar con una dosis reducida.

### **Bradicardia**

Se han observado casos asintomáticos de bradicardia (ritmo cardiaco por debajo de 60 lpm) en 10 de un total de 525 pacientes (1,9%) tratados con ceritinib en los ensayos clínicos.

Se debe evitar el uso de ceritinib en combinación con otros medicamentos que se sabe que causan bradicardia (p.ej. betabloqueantes, inhibidores de los canales de calcio no dihidropiridina, clonidina y digoxina). Se debe controlar regularmente la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. En casos de bradicardia sintomática que no supone riesgo vital, se debe suspender el tratamiento con ceritinib hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, se debe evaluar el uso concomitante de medicamentos y ajustar la dosis de ceritinib si es necesario. En caso de bradicardia con riesgo vital se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente, si no se identifica ningún medicamento concomitante que contribuya al efecto; sin embargo, si se asocia con un medicamento concomitante que se conoce que causa bradicardia o hipotensión, se debe retirar el tratamiento hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior. Si se puede ajustar o interrumpir la medicación concomitante, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en dos decrementos hasta la recuperación a bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior.

### **Toxicidad gastrointestinal**

En los ensayos clínicos con ceritinib, se han notificado diarrea, náuseas y vómitos; de forma muy frecuente en un 12,2 % de pacientes se notificaron casos de diarrea, náuseas o vómitos de grado 3-4. Si aparecen vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la próxima dosis según la pauta habitual.

### **Hiper glucemia**

Se han notificado casos de hiper glucemia (todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos; se ha notificado hiper glucemia de grado 3-4 en un 5% de pacientes. El riesgo de hiper glucemia fue superior en pacientes con diabetes mellitus y/o uso concomitante de esteroides. Se debe controlar la glucosa plasmática en ayunas antes del inicio del tratamiento y periódicamente después, según esté indicado clínicamente. Se debe iniciar u optimizar el tratamiento con medicamentos antihiper glucémicos.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Debe evitarse el uso concomitante de ceritinib con inhibidores/inductores potentes de CYP3A4, y con sustratos de CYP3A4 de estrecho margen terapéutico.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.**

### **Anticoncepción en mujeres**

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de la utilización de métodos anticonceptivos efectivos mientras están tomando ceritinib y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

### **Embarazo**

No se debe utilizar ceritinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ceritinib.

### **Lactancia**

Contraindicada.

## Fertilidad

Se desconoce el potencial de ceritinib para causar infertilidad en hombres y mujeres

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

En el momento de realizar la evaluación del medicamento, no se dispone del coste de tratamiento en ningún país de la UE. Se adjunta la tabla de precios comparados de crizotinib, docetaxel y pemetrexed como posibles alternativas de ceritinib con el objetivo de disponer de una orientación en los precios actuales de otras alternativas terapéuticas.

Tabla nº7 Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Crizotinib Comprimidos 250 mg	Docetaxel Viales 160 mg	Pemetrexed Viales 500 mg
Precio unitario (PVL+IVA-7,5%RD)	4.679,58 €	338,39 €	1.154,40 €
Posología	250 mg/12 h Tratamiento continuado.	75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días	500 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días
Coste día	155,99 €	Coste por ciclo: 261,72 €	Coste por ciclo: 1.904,1 €
Coste tratamiento completo SLP****	SLP=7,7 meses 167,72 €/día x 7,7 meses= 36.032,76 €  Duración del tratamiento=10,5 meses 167,72 € x 10,5 meses=49.135,58 €	SLP=3,0 meses (4,33 ciclos) 1.133,26 €	SLP=3,0 meses (4,33 ciclos) 8.160 €
Costes directos asociados ***	***	--	--
Coste global o coste global tratamiento	36.032,76 € (7,7 meses)  49.135,58 € (10,5 meses)	1.133,26 € (3 meses)	8.160 € (3 meses)

\*\*Cálculo efectuado teniendo en cuenta una superficie corporal media de 1.65 m<sup>2</sup>.  
 \*\*\*Queda pendiente de confirmar si el laboratorio va a proporcionar la prueba de determinación de ALK de forma gratuita. Ver evaluación económica más adelante.  
 \*\*\*\* Resultados en el ensayo PROFILE 1007: Cálculo sobre duración de tratamiento del brazo crizotinib sobre SLP (7,7 meses) y sobre duración del tratamiento (10,5 meses). Para docetaxel y pemetrexed cálculo sobre 4,33 ciclos (tres meses de tratamiento y viales completos).  
 \*\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco de referencia. Calculado sobre 7,7 meses y 10,5 meses de crizotinib

Según los datos de eficacia del ensayo pivotal en fase I, el precio actual de adquisición del medicamento en EEUU (100,000 \$/ tratamiento) y asumiendo que la ganancia en SLP (aproximadamente 4 meses) es equiparable a la ganancia en SG.

El coste por AVAC sería aproximadamente de 300,000 € (75.000 €/mes adicional de SLP), lo que superaría ampliamente el umbral tradicionalmente aceptado tanto en España como a nivel internacional por los diferentes organismos evaluadores. Hay que tener en cuenta que este umbral teórico está establecido para un año de vida ganado (AVG) con la calidad de vida máxima.

En el caso de los pacientes que reciben tratamiento ceritinib, parece improbable que la calidad de vida sea máxima ya que en el ensayo clínico se incluyeron pacientes con estado funcional ECOG 0-2 y más de un 50 % de las pacientes sufrieron un efecto adverso grado 3 o 4. No se dispone de datos de calidad de vida del estudio que pudieran aportar datos adicionales a dicho análisis.

### **Criterios End of Life**

Será necesario esperar a conocer los resultados de fases posteriores donde se evalúe la ganancia final en SG para conocer si el fármaco cumple con los criterios End of Life del NHS<sup>22</sup>.

- Esperanza de vida de los pacientes a tratar < 24 meses.
- Aumento de la supervivencia > 3 meses (respecto al tratamiento del NHS actual).
- Inexistencia de tratamientos alternativos con beneficios comparables disponibles en el NHS.
  - El tratamiento está indicado para poblaciones de pacientes pequeñas (< 7.000 pacientes/año) \*

Si se realiza el ejercicio contrario, y asumimos:

- Un umbral de los 30,000 €/AVAC
- Una duración media del tratamiento de 7 meses
- Un incremento de SG de 4 meses (equiparando SG a SLP)

El coste/máximo mes del tratamiento debería ser de 1.430 €.

En el caso de asumir un umbral de 60,000 €/ AVAC el coste máximo mes de tratamiento sería de 2.860 €.

## **7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

No disponible.

## **7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

No disponible

## **7.3 Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento en SNS**

No disponible

## **7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No disponible

## **7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

No disponible

## **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

### **8.1 Descripción de la conveniencia**

La administración vía oral es una ventaja del ceritinib frente a la administración de quimioterapia intravenosa.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

El CPNM es la principal causa de mortalidad por cáncer y el tercer tipo de tumor en frecuencia. La supervivencia global en estadios avanzados y metastásicos es muy pobre. Los datos objetivos de eficacia de ceritinib respecto a las alternativas estudiadas son de una dimensión clínica modesta, pero adquieren gran relevancia en el contexto de una enfermedad de curso rápido y fatal.

##### - Eficacia

La evidencia que avala la aprobación de ceritinib para el tratamiento de tercera línea de pacientes con CPNM ALK+ tras tratamiento con crizotinib es muy limitada y preliminar, basándose en un estudio fase I/II publicado a texto completo y en resultados preliminares publicados como *abstracts* de estudios fase II.

-Los pacientes evaluados en los estudios incluían tanto pacientes *naive* como pacientes que habían fracasado a tratamientos previos con crizotinib. Finalmente, la indicación autorizada solo incluye a éste último grupo, con lo que en la práctica el nuevo fármaco irá dirigido a una población cuyas opciones terapéuticas son muy limitadas y de resultados discretos con tasas de respuesta aproximadas del 10 %, y valores de supervivencia libre de progresión de 3 meses.

-A pesar de las limitaciones que supone disponer sólo de un ensayo clínico sin grupo comparador, de fase I, los resultados obtenidos son esperanzadores, especialmente teniendo en cuenta que los datos de eficacia han sido consistentes entre los diferentes grupos de pacientes evaluados, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales y la presencia de respuesta independiente del mecanismo de resistencia.

-El hecho de la indicación lo autorice tras fracaso/intolerancia a crizotinib implica que los pacientes recibirán el fármaco como tercera línea o posterior. En ese caso habrá que analizar qué porcentaje de pacientes no podrán recibir docetaxel en 3ª línea, por su deterioro de salud. Dejar la quimioterapia más agresiva para una línea posterior también puede aportar sus perjuicios e influir en la no consecución de supervivencia global aumentada.

##### - Seguridad

La toxicidad del fármaco es una de sus limitaciones ya que el 100 % de los pacientes experimentó un efecto adverso y más de un 80 % eran EA grado 3-4.

Se produjeron 68 muertes de las cuales 3 se relacionaron con el fármaco, una se debió a un fallo multiorgánico, otra a una neumonía y una tercera a una enfermedad pulmonar intersticial. Y un 59% de los pacientes precisó una reducción de dosis por toxicidad. Por ello, se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes para la prevención de los EA.

##### - Calidad de Vida

No se dispone de datos.

#### B) Coste, Coste eficacia incremental e impacto presupuestario.

Pendiente de fijación de precios.

-El coste de adquisición debería disminuir aproximadamente un 90 % respecto al aprobado en EEUU para que el coste del medicamento se mantuviera dentro de los márgenes de aceptabilidad habitualmente utilizados.

A la hora de la elección del fármaco más adecuado para el paciente, teniendo en cuenta la falta de datos de supervivencia, habrá que considerar todas las opciones disponibles y qué supone el

uso de un fármaco u otro tanto ahora como en posibles líneas posteriores si la enfermedad progresa, porque se debe intentar mantener el mayor número de opciones disponibles para los pacientes, hasta que la enfermedad lo permita.

## 9.2 Decisión

El Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, tras la revisión de la evidencia disponible para la calificación de ceritinib, decide clasificarlo como: **A-1 - NO SE INCLUYE EN LA GFT** debido a que existen datos insuficientes para recomendar su inclusión en la GFTHA.

Esta decisión **queda sujeta a la publicación de resultados de ensayos clínicos fase III de mayor calidad metodológica**. Se esperan resultados del ensayo A2303, estudio fase III que compara ceritinib con quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en pacientes previamente tratados con quimioterapia y crizotinib, a partir de 2018. Con la publicación de nuevos datos se volverá a revisar su perfil de eficacia/seguridad frente a las alternativas disponibles.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

## 9.4 Plan de seguimiento

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido P, de Castro J, Concha A, Felip E, Isla D, López-Ríos F et al- Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). Clin Transl Oncol 2012; 14 (2): 338-49.
2. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J, Tarón M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. Rev Esp Patol. 2011; 44 (3): 17-31.
3. Mccune JS, Frieze Da. Lung cancer. En: Di Piro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey M, Eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 8<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Global Education Holdings; 2011 (4): 2157-73.
4. Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Camps-Herrero C, Blasco-Segura P. Study of use of pemetrexed in non-small-cell lung cancer. Farm Hosp 2010; 34: 194-203.
5. Informe SEOM de evaluación de fármaco: Ceritinib. Sociedad española de Oncología médica (SEOM). Grupo de trabajo de evaluación de medicamentos de alto impacto. Junio 2015. Disponible en: [http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/Informe\\_Evaluacion\\_SEOM\\_DE\\_CERITINIB.pdf](http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_Evaluacion_SEOM_DE_CERITINIB.pdf). Consulta [septiembre 2015]
6. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol 2014; 32:1277-80.
7. Sanchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. Arch Bronconeumol 2009; 45(7):341-8.

8. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2920-9.
9. Herder GJM, Agulnik J, Amadori D, Chin M, Chouaid C, Ek L, Lester J et al. Describing treatment, treatment outcomes, resource use and quality of life of advanced NSCLC patients - the LUNG Cancer Economics and Outcomes Research (LUCEOR) studies. *J Thoracic Oncol.* 2011 June 6(6): S1404-S1405
10. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51
11. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 Oct 24; 374(9699):1432-40.
12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007 Aug 2;448(7153):561-6. Epub 2007 Jul 11.
13. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10; 27(26):4247-53
14. C. Camps • E. Felip • R. García-Campelo • J. M. Trigo • P. Garrido. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol* (2013) 15:977–984
15. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr, S. Peters et al Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical practice guidelines. Annals of Oncology* 00: 1–13, 2014
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. V.7.2015. NCCN.org. Consulta [septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>.
17. Ficha técnica Zykadia®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003819/WC500187504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf). Consulta [septiembre 2015]
18. Ficha técnica Zykadia®. European Public Assessment Report. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003819/WC500187506.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf). Consulta [septiembre 2015]
19. Shaw AT, Kim DW, Mehra N, Tan DSW, Felip E et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014 marzo 27; 370 (13): 1189-1197.
20. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ & cols. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20; 368(25):2385-94
21. Información técnica de Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit. Laboratorio Abbot. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf11/P110012c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110012c.pdf). [consultado septiembre 2015]
22. Corbacho Martín B, Pinto Prades JL. Impacto de los criterios para situaciones terminales en la evaluación de fármacos oncológicos. Documento de trabajo 2012/2. Disponible en [www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones](http://www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones) (Acceso Septiembre 2015).

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Sierra Torres María Isabel<sup>1</sup>, Toscano Guzmán María Dolores<sup>1</sup>, Flores Moreno Sandra<sup>1</sup>,
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen del Rocío
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a:

- Sierra Torres, María Isabel: No intereses personales ni intereses no personales.
- Toscano Guzmán, María Dolores: No intereses personales ni intereses no personales.

2-Tutor/a: Flores Moreno, Sandra: No intereses personales ni intereses no personales.

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			



# **3. DOLUTEGRAVIR en Infección por VIH.**

## **AUTORES**

Elena Calvo Cidoncha  
M<sup>a</sup> Aguas Robustillo Cortés  
Esmeralda Ríos Sánchez  
M<sup>a</sup> José Gimeno Jordá  
Emilio J. Alegre del Rey.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# DOLUTEGRAVIR en infección VIH-1

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2014

(Revisado febrero 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	7
4.1 Mecanismo de acción. ....	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	7
4.5 Farmacocinética.....	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	8
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	16
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	23
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	24
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	24
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	24
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	24
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	24
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	27
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	27
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	27
5.4.3 Opiniones de expertos .....	28
5.4.4 Otras fuentes.....	28
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	28
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	28
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	28
6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	31
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	31
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	31
7. AREA ECONÓMICA .....	32
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	32
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	35
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	35
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	36

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	36
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	36
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	36
8.1 Descripción de la conveniencia .....	36
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	36
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	36
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	36
9.2 Decisión .....	38
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	38
9.4 Plan de seguimiento .....	38
10. BIBLIOGRAFÍA .....	38

**Glosario:**

<b>3TC</b> Lamivudina
<b>ABC</b> Abacavir
<b>ATV</b> Atazanavir
<b>BID</b> Pauta de administración dos veces al día
<b>COBI</b> Cobicistat
<b>CV</b> Carga viral
<b>DRV</b> Darunavir
<b>DTG</b> Dolutegravir
<b>FG</b> Filtración glomerular
<b>EFV</b> Efavirenz
<b>ENF</b> Enfuvirtida
<b>ETR</b> Etravirina
<b>EVG</b> Elvitegravir
<b>FAR</b> Fármaco antirretroviral
<b>FTC</b> Emtricitabina
<b>InInt</b> Inhibidor de la integrasa
<b>IP</b> Inhibidor de la proteasa
<b>IP/r</b> Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
<b>ITIAN</b> Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleós(t)ido
<b>ITINN</b> Inhibidor transcriptasa inversa no análogo de nucleós(t)ido
<b>MVC</b> Maraviroc
<b>QD</b> Pauta de administración una vez al día
<b>RAL</b> Raltegravir
<b>RPV</b> Rilpivirina
<b>SIDA</b> Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>TAR</b> Tratamiento antirretroviral
<b>TDF</b> Tenofovir
<b>TPV</b> Tipranavir
<b>VIH</b> Virus de la inmunodeficiencia humana

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Calvo Cidoncha E, Robustillo Cortés MA, Ríos Sánchez E, Gimeno Jordá MJ, Alegre del Rey EJ. DOLUTEGRAVIR en infección VIH-1. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2014 (Actualizado 10/02/2016)

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** DTG (Tivicay®)

**Indicación clínica solicitada:** En combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

**Autores / Revisores:** Elena Calvo Cidoncha, María de las Aguas Robustillo Cortés, Esmeralda Ríos Sánchez, María José Gimeno Jordá, Emilio Jesús Alegre del Rey

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Nuevo fármaco antirretroviral disponible para el tratamiento de la infección por el VIH-1.

**Posicionamiento terapéutico sugerido:** Tratamiento en pacientes naive y en pacientes con fracaso a tratamiento previo.

**Fecha recepción de la solicitud:** 05/02/2014

**Petición a título:** Comité de actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** DTG

**Nombre comercial:** Tivicay®

**Laboratorio:** ViiV Healthcare UK Limited (titular de la autorización). Glaxo Wellcome, s.a. (fabricante)

**Grupo terapéutico.** Denominación: antivirales para uso sistémico, otros antivirales  
Código ATC: J05AX12

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** H (Hospitalario)

**Información de registro:** Centralizado

Presentaciones y precios			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Comprimido recubierto con película 50 mg	30	701414	13,85 €
Comprimido recubierto con película 50 mg	90		No se comercializará en España.

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

Desde 1981, año en que se describió el primer caso de infección por VIH/SIDA, unos 60 millones de personas se han visto infectadas por el virus, y de ellas han muerto unos 20 millones. Sin embargo, desde la aparición en 1995 de la denominada terapia antirretroviral de gran actividad se han observado enormes reducciones de las tasas de morbi-mortalidad. Por otra parte, la ampliación del acceso al TAR también ha reducido la transmisión del VIH a nivel poblacional. A pesar de que en los países menos desarrollados todavía el acceso al TAR es muy limitado, el VIH en el primer mundo puede considerarse hoy en día una enfermedad crónica.

### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud																				
Definición	El VIH infecta a las células del sistema inmunitario produciendo un deterioro progresivo del mismo. La fase más avanzada de la infección por el VIH se conoce como SIDA.																			
Principales manifestaciones clínicas	Varían en función del estadio. El sujeto puede presentar inflamación de los ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, diarrea y tos. En ausencia de tratamiento podrían aparecer enfermedades graves como tuberculosis, meningitis por <i>Criptococcus sp</i> o diversos tipos de cáncer (ej. linfomas o sarcoma de Kaposi).																			
Incidencia y prevalencia	A nivel mundial (OMS) (2012): Prevalencia (35,3 millones); Incidencia (2,3 millones); Muertes: (1, 6 millones) A nivel nacional: Incidencia (2012) (3210 diagnósticos VIH, tasa 8,5/100000, y 777 casos de SIDA); Muertes (2011): 953																			
Evolución / Pronóstico	Aunque no existe una cura para la infección, en pacientes con tratamiento antirretroviral la enfermedad se considera crónica.																			
Grados de gravedad / Estadaje	<p>♦ <b>Tabla 2.</b> Clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Linfocitos CD4</th> <th colspan="3">Categorías clínicas</th> </tr> <tr> <th>A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH</th> <th>B Sintomático (no A no C)</th> <th>C Condiciones definitivas de SIDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;500/mm<sup>3</sup> (≥29%)</td> <td>A1</td> <td>B1</td> <td>C1</td> </tr> <tr> <td>200-499/mm<sup>3</sup> (14-28%)</td> <td>A2</td> <td>B2</td> <td>C2</td> </tr> <tr> <td>&lt;200/mm<sup>3</sup> (&lt;14%)</td> <td>A3</td> <td>B3</td> <td>C3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Linfadenopatía Generalizada Persistente. Todos los pacientes con linfocitos CD4 &lt;200/mm<sup>3</sup> o categoría clínica C (A3, B3, C1-C3) son reportados como SIDA.                      1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Dec 18, 1992/41(RR-17).</p> <p>Se consideran categoría C las siguientes patologías: candidiasis del aparato respiratorio, candidiasis esofágica, enfermedades por citomegalovirus, encefalopatía, histoplasmosis, sarcoma de Kaposi, linfoma, neumonías, toxoplasmosis cerebral y herpes simple.</p>	Linfocitos CD4	Categorías clínicas			A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitivas de SIDA	>500/mm <sup>3</sup> (≥29%)	A1	B1	C1	200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2	<200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3
Linfocitos CD4	Categorías clínicas																			
	A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitivas de SIDA																	
>500/mm <sup>3</sup> (≥29%)	A1	B1	C1																	
200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2																	
<200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3																	
Carga de la enfermedad*	Altas Hospitalarias (2009): 17544																			

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

- Resumen del tratamiento actual según guía GESIDA 2015:

- Regímenes para el inicio del TAR

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un tercer fármaco: ITINN, IP/r o InInt.

Regímenes para el inicio del TAR (guías GESIDA 2015)		
3º FARMACO	PAUTA PREFERENTE	PAUTA ALTERNATIVA
InInt	ABC/3TC + DTG	TDF/FTC/EVG/COBI
	TDF/FTC + DTG	ABC/3TC + RAL
	TDF/FTC + RAL	
ITNN		TDF/FTC/EFV
		TDF/FTC/RPV
IP/r		TDF/FTC + DRV/r o DRV/Cobi
		TDF/FTC + ATV/r o ATV/Cobi
		ABC/3TC +ATZ/r o ATV/Cobi

- Regímenes tras fracaso virológico

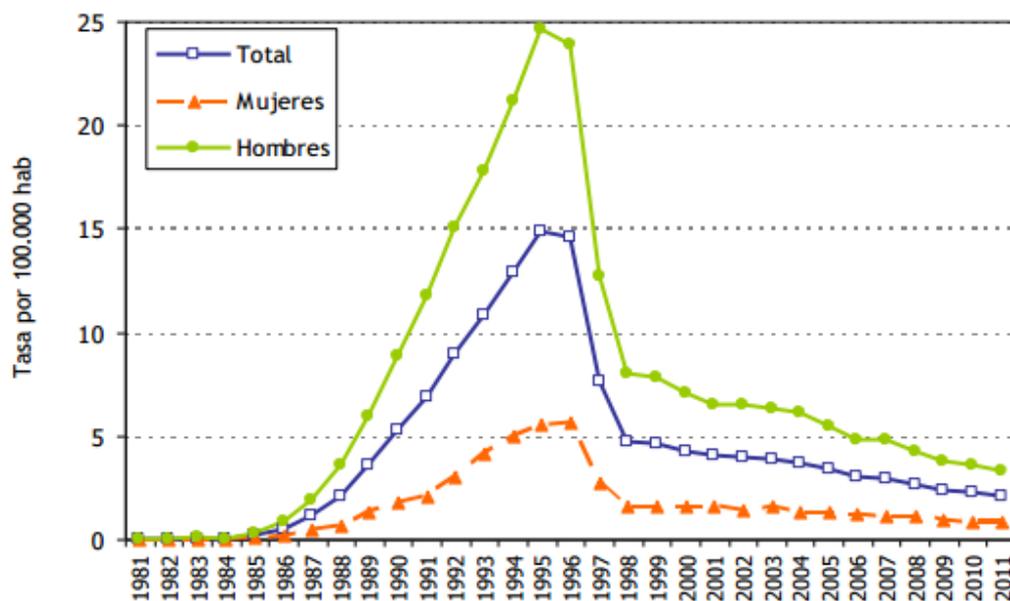
- El nuevo TAR debe contener tres FAR totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de dos FAR plenamente activos y otros que conserven actividad virológica parcial, especialmente en caso de rescate avanzado con opciones terapéuticas limitadas (A-I).
- En pacientes con fracaso viral, DRV/r es el IP/r que ha demostrado mayor eficacia en todas las líneas de rescate. En pacientes con varios fracasos virales previos, con mutaciones de resistencia acumuladas, y dependiendo del test genotípico y del tropismo viral, la combinación de DRV/r ± ETR + 1-2 FAR de una familia no utilizada previamente (InInt, MVC o ENF) presenta las mayores tasas de eficacia (A-I).
- En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, DTG (50 mg, BID) acompañado de TO es la pauta de elección (A-II).
- DTG es el INI de elección en pacientes con FV y naive a INI (A-I). Si ha habido fracaso previo a RAL o EVG, la dosis de DTG debe ser 50mg BID acompañado de TO (A-II).
- El uso de TPV/r, ENF o ITIAN timidínicos queda restringido a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas (A-III).

- Finalidad del tratamiento, ¿preventivo/curativo/paliativo?: Supresión de la carga viral (<20-50 copias RNA viral/mL) con el objeto de reducir morbi-mortalidad, recuperar y preservar la función inmunológica, evitar el efecto de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades y la prevención de la transmisión del VIH.

- Efectividad del tratamiento

La supervivencia de los pacientes con infección por el VIH ha mejorado mucho tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia. La siguiente figura muestra la evolución de la tasa de mortalidad por VIH/SIDA total y por sexos desde 1981-2011, observándose la disminución tras la aparición del TAR en 1995.

### Tasas de mortalidad por VIH/sida total y por sexos, 1981-2011



Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

- Regímenes para el inicio del TAR

3º Fármaco	Recomendación	Combinación	Posología	Precauciones/contraindicaciones
ITNN	Alternativa	TDF/FTC/EFV	1 QD	No embarazo Alt. Psiquiátricas. Alt. Renal
		TDF/FTC/RPV	1 QD	CVP<100.000, con comidas Estudio genotípico previo de mutaciones a ITINN Alt. Renal
IP/r	Alternativa	TDF/FTC+ATVr	1+1+1 QD	Alt. Renal
		TDF/FTC+DRV/r	1+2+1 QD	Alt. Renal
		ABC/3TC+ATVr	1+1+1 QD	No si HLA-B*5701+ CVP<100000
InInt	Preferente	ABC/3TC + DTG	1 QD	No si HLA-B*5701+
		TDF/FTC + DTG	1+1 QD	Alt. Renal
	Alternativa	TDF/FTC+RAL	1 QD + 1 BID	Alt. Renal
		TDF/FTC/EVG/COBI	1 QD	Alt. Renal
		ABC/3TC+RAL	1 QD + 1 BID	No si HLA-B*5701+

- Regímenes tras fracaso virológico

Las combinaciones de TAR en un paciente con fracaso virológico disponibles en el Hospital son muy amplias. El tratamiento debe individualizarse en función del factor determinante del fracaso (dependientes del paciente, del TAR o del VIH) y del escenario clínico (fracaso virológico con viremias bajas, precoz, avanzado o en pacientes sin opciones terapéuticas).

Para conocer las recomendaciones respecto al cambio del TAR por fracaso virológico ver sección 3.2b.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA [05/02/2014] y FDA [12/08/2013]: en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el VIH.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Adultos
  - Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica a los inhibidores de la integrasa.  
La dosis recomendada de DTG es de 50 mg por vía oral una vez al día.  
En esta población se debe administrar Tivicay dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina).
  - Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica) tras considerar el patrón de resistencia:  
La dosis recomendada de DTG es de 50 mg dos veces al día.  
En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada. La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa. Debe evitarse la administración concomitante de Tivicay con algunos medicamentos en esta población (p. ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina).
- Adolescentes de 12 años y mayores  
La dosis recomendada en los adolescentes (de 12 a 17 años y un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Tivicay en niños menores de 12 años o menos de 40 kg de peso.

Mayores de 65 años: No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

#### 4.5 Farmacocinética.

La variabilidad de farmacocinética de DTG es de baja a moderada.

##### *Absorción*

DTG se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T<sub>max</sub> de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC (0-∞) de DTG en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C<sub>max</sub> en un 46%, 52% y 67%. Por lo tanto, se recomienda tomar Tivicay con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

##### *Distribución*

DTG se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. DTG está presente en el líquido cefalorraquídeo, en el tracto genital femenino y masculino.

##### *Biotransformación*

DTG se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A.

##### *Eliminación*

DTG tiene una vida media terminal de ~ 14 horas poblacional.

##### *Linealidad*

La linealidad de la farmacocinética de DTG es dependiente de la dosis y de la formulación.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (febrero 2014) y del informe CDER de la FDA (agosto 2013). En el EPAR se describen los siguientes cinco ensayos pivotaes fase III y un ensayo fase I/II.

- Tres ensayos en pacientes naïve:
  - o SINGLE (48 semanas): DTG 50 mg QD+ ABC/3TC frente EFV/TDF/FTC
  - o SPRING.2 (48 semanas): DTG 50 mg QD frente a RAL 400 mg BID ambos combinados con (ABC/3TC) o (FTC/TDF).
  - o FLAMINGO (48-96 sem): DTG 50 mg QD frente a DRV/r 800 mg/100 mg QD, ambos combinados con (ABC/3TC) o (FTC/TDF).
- Un ensayo en pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa:
  - o SAILING (48 semanas): DTG 50 mg QD o RAL 400 mg BID, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo).

- Dos ensayos en pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa).
  - o VIKING-3: DTG 50 mg BID con tratamiento de base actualmente ineficaz durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8.
  - o VIKING-4 (Disponibles datos preliminares, ensayo pendiente de finalizar): DTG 50 mg BID 50 o placebo, con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron DTG.
- Un ensayo fase I/II en población pediátrica
  - o IMPAACT: DTG QD además del tratamiento de base optimizado.

En fecha 07/02/2014 se realizó búsqueda bibliográfica en PubMed. Criterios de búsqueda: (Therapy/Narrow[filter]) AND (Dolutegravir).

Se dispone de 4 ensayos clínicos pivotaes publicados y 10 ensayos clínicos.

El nº ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es 3 (SPRING-2, SINGLE, SAILING). También se tendrán en cuenta los datos preliminares disponibles en el EPAR de un cuarto ensayo (VIKING-4) pendiente de finalizar.

El resto de ensayos no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por el motivo siguiente: ser fases previas de los ensayos evaluados, ensayos de evaluación de la farmacocinética del fármaco o en el caso del ensayo pivotal VIKING-3 (ensayo clínico multicéntrico abierto de un solo brazo) o IMPAACT P1093 (fase I/II abierto) por considerar su diseño de calidad insuficiente.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1 Variables empleadas en el ensayo clínico SINGLE			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL a la semana 48	Determinada mediante el algoritmo Snapshot de la FDA al inicio, semana 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48: los pacientes con <50 copias RNA VIH/mL entre la semana 42 y 54 se consideraron respondedores. CV ≥ 50 copias/mL en ese período o sin datos se consideraron no respondedores.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria a	Tiempo hasta supresión viral	Se consideró supresión viral valores <50 copias RNA/MI	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria b	Cambio del recuento de LCD4 basal		Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria c	Resultados en salud	Mediante la escala <i>Symptom Distress Module</i> de 20 ítem medida a la semana 4, 24, 48 y 96.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria d	Incidencia de resistencias genotípicas/fenotípicas	Se registraron las resistencias a DTG, EFV y ambos backbones (FTC/TDF y ABC/3TC) en el momento basal y tras fracaso virológico.	Variable intermedia no predictiva
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable secundaria e	Toxicidad general	Se registraron efectos adversos, efectos adversos graves y parámetros de laboratorio de acuerdo a los criterios de la división del SIDA del instituto nacional de alergias y enfermedades infecciosas a la semana 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48	Variable final

Tabla nº 2 Variables empleadas en el ensayo clínico SPRING 2 (semana 48 y 96)			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia

Variable principal	Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL a la semana 48 y 96	Determinada mediante el algoritmo Snapshot de la FDA al inicio, semana 2, 4,8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 y cada 12 semanas hasta 96. Los pacientes con dos CV ≥ 50 copias/mL consecutivas entre las semanas 24 y 48 se consideraron fracasos virales y discontinuaron el estudio. Tras la semana 48 podían seguir en el estudio a criterio del clínico con valores entre 50-200 copias/mL y expulsados del ensayo con valores >200 copias/mL:	<b>o final (3)</b> Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria a	Cambio del recuento de LCD4 basal	Medido a la semana 4, 8, 12,16,24,32,40,48 y cada 12 semanas hasta 96.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria b	Incidencia de resistencias genotípicas/fenotípicas	Se registraron las resistencias en el momento basal y tras fracaso virológico.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria c	Resultados en salud	EQ-5D: escala genérica, no enfermedad específica que incluye un sistema descriptivo y una escala analógica visual. Medida al inicio, semana 24,48 y 96.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria d	Características farmacocinéticas de DTG y su relación con características farmacodinámicas	Las muestras se recogieron a los tiempos pre-especificados (1-3h antes y 4-12h después) a las semanas 4,8 y 48.	Variable intermedia no predictiva
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable secundaria e	Incidencia y severidad de los efectos adversos	Clasificados según los criterios de la división del SIDA del instituto nacional de alergias y enfermedades infecciosas a la semana 2, 4,8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 y cada 12 semanas hasta 96.	Variable final

Tabla nº 3

Variables empleadas en el ensayo clínico FLAMINGO

<b>EFICACIA</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable principal	Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL a la semana 48	Determinada mediante el algoritmo Snapshot de la FDA al inicio, semana 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48. Se consideraron respondedores los pacientes con <50 copias RNA VIH/ml en semana 48. Como no respondedores, aquellos pacientes sin supresión de carga viral o que en el momento de abandonar el estudio sin datos de carga viral.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria a	Cambios en el recuento de LTCD4	Medido al inicio, semana, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria b	Utilidad y medida de la escala de vida	Mediante la escala EQ-5D	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria c	Características farmacocinéticas de DTG y su relación con características farmacodinámicas		
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable secundaria f	Incidencia y severidad de los efectos adversos y cambios en los parámetros de laboratorio	Criterios de la división del SIDA del instituto nacional de alergias y enfermedades infecciosas	Variable final

Tabla nº 4 Variables empleadas en el ensayo clínico SAILING			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL a la semana 48	Determinada mediante el algoritmo Snapshot de la FDA al inicio, semana 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48. Se consideraron respondedores los pacientes con <50 copias RNA VIH/ml en semana 48. Como no respondedores, aquellos pacientes sin supresión de carga viral o que en el momento de abandonar el estudio sin datos de carga viral.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria a	Resistencia a inhibidor de la integrasa o régimen de base	El test de resistencia genotípica y fenotípica se realizó en los pacientes con falta de respuesta virológica y en repunte virológico.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria b	Cambios en el recuento de LTCD4	Medido al inicio, semana, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria c	Incidencia de condiciones asociadas al VIH/SIDA o muerte		Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria d	Utilidad y medida de la escala de vida	Mediante la escala EQ-5D	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria e	Características farmacocinéticas de DTG y su relación con características farmacodinámicas		
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable secundaria f	Incidencia y severidad de los efectos adversos y cambios en los parámetros de laboratorio	Criterios de la división del SIDA del instituto nacional de alergias y enfermedades infecciosas	Variable final

Tabla nº 5 Variables empleadas en el ensayo clínico VIKING-4 (ensayo en proceso)			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Cambio en el recuento de copias RNA VIH desde el tiempo basal hasta el 8º día		Variable intermedia no predictiva

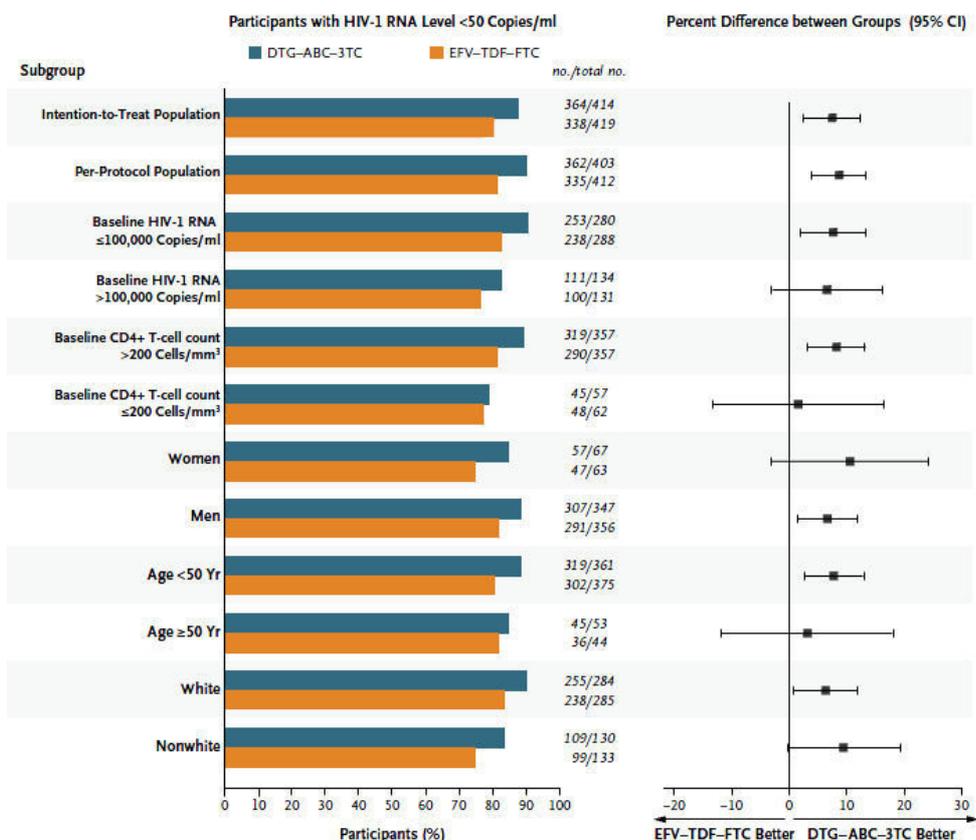
## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**  
 Referencia: *N Engl J Med* 2013;369:1807-18. SINGLE

-Nº de pacientes:833  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Fármaco en estudio: dosis fija de DTG (50 mg QD) y ABC/3TC (600/300 mg QD) / Grupo control: dosis fija de EFV/TDF/FTC (600/300/200 mg QD)  
 -Criterios de inclusión: ≥18 años, VIH-1, naive, RNA viral ≥ 1000 copias/mL, sin evidencia de resistencias genotípicas/fenotípicas y HLA-B\*5701 negativo.  
 -Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o en período de lactancia, daño hepático moderado o severo, aclaramiento de creatinina < 50 mL/min.  
 -Pérdidas: 14 pacientes grupo con DTG y 9 grupo control.  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar modificada (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco) y por protocolo. No inferioridad (delta:10%) y superioridad si los análisis por intención de tratar y por protocolo mostraban no inferioridad.  
 - Cálculo de tamaño muestral: Suponiendo un 75% de tasa de respuesta en el grupo EFV/TDF/FTC, se necesitaban 394 en cada grupo para que el estudio tuviera un poder del 90% para determinar la no inferioridad de DTG+ ABC/3TC (IC:95%)

**Resultados a las 48 semanas**

Variable evaluada en el estudio	DTG + ABC/3TC 414	EFV/TDF/FTC 419	RAR	P	NNT
<b>Resultado principal</b>					
- Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (ITT)	88%	81%	7% [2,11-11,89]	0.003	14,28
-Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (PP)	90%	81%	9% [4,26-13,74]	<0,05	11
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
-tiempo hasta supresión viral	28 días	84 días	-56	<0,001	
- recuento CD4+	267	208	59	<0,001	
-Incidencia de resistencias	0	4(ITNN)/1(ITIANI)	-4(ITNN)/-1(INTIAN)		
<b>Resultados por subgrupos</b>					
- (Ver figura)					



**Tabla 2. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: Lancet 2013; 381: 735–43 SPRIN G-2 (48 semanas); Lancet Infect Dis 2013;13: 927–35 SPRING-2 (96 semanas)**

-Nº de pacientes: 822  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Fármaco en estudio: dosis fija de DTG (50 mg QD) y una combinación a dosis fija de dos ITIAN [ABC/3TC (600/300 mg QD) o TDF/FTC (200/245 mg QD)] Grupo control: dosis fija de RAL (400 mg BID) y una combinación a dosis fija de dos ITIAN [ABC/3TC (600/300 mg QD) o TDF/FTC (300/200 mg QD)]  
 -Criterios de inclusión: ≥18 años, VIH-1, naive, RNA viral ≥ 1000 copias/mL, sin resistencias primarias.  
 -Criterios de exclusión: categoría C de la enfermedad (excepto sarcoma de Kaposi), mujeres embarazadas, daño hepático moderado o severo, necesidad anticipada de terapia anti-VHC durante el estudio, aclaramiento de creatinina < 50 mL/min, proceso maligno reciente o en curso, haber recibido una vacuna frente al VIH-1 en los 90 días del screening o un inmunomodulador en 28 días. Los pacientes pudieron recibir ABC/3TC si HLA-B\*5701 negativo.  
 -Pérdidas: 6 del grupo con DLT y 10 del grupo RAL.  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar modificada (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco) y por protocolo. Análisis de no inferioridad (delta: 10%).  
 -Cálculo de tamaño muestral: Suponiendo un 75% de tasa de respuesta en el grupo de RAL se necesitaban 394 en cada grupo para que el estudio tuviera un poder del 90% para determinar la no inferioridad con un 10% de DTG (IC: 95%).

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	DTG+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] 411	RAL+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] 411	RAR	P	NNT
<b>Resultado principal (48 semanas)</b> -Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (ITT) -Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (PP)	88% 90%	85% 88	3(2,5 ajustada) (-1,67 a 7,67) 2 (1,6 ajustada) (-2,28 a 6,28)	p>0.05 p>0.05	33 50
<b>Resultado principal (96 semanas)</b> -Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (ITT) -Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (PP)	81% 83%	76% 80%	5(4,5 ajustada) (-0,61, 10,61) 3 (-2,31 a 8,31)	p>0.05 p>0.05	20 33
<b>Resultados secundarios de interés (48 semanas)</b> -Resistencias - Aumento en el recuento LTCD4/μL	0 230 (IQ:128-338)	1(InInt)/4(ITIAN) 230 (IQ:139-354)			
<b>Resultados por subgrupos(PP)</b> -CV≤100000 copias/ml -CV >100000 copias/ml  -Backbone ABC/3TC FTC/TDF	267 / 297 (90%) 94 / 114 (82%)  145 / 169 (86%) 216 / 242 (89%)	264 / 295 (89%) 87 / 116 (75%)  142 / 164 (87%) 209 / 247 (85%)	1(-3,19 a5,19) 7 (1,40 a 12,60)  -1 (-5,67 a 3,67) 4 (-0,59 a 8,59)	p>0.05 p<0.05  p>0,05 p>0,05	100 14  -100 25
<b>Resultados secundarios de interés (96 semanas)</b> -Resistencias - Aumento en el recuento LTCD4/μL	0 276	1(InInt)/4(ITIAN) 264			
<b>Resultados por subgrupos(PP)</b> -CV≤100000 copias/ml -CV >100000 copias/ml  -Backbone ABC/3TC FTC/TDF	243/297 (82%) 89/114 (78%)  125/169(74%) 207/242(86%)	241/295 (82%) 73/116 (63%)  124/164 (76%) 190/247 (77%)	0 (-5,25-5,25) 15(8,85-21,15)  -2 (-7,92-3,92) 9(3,73-14,27)	p>0.05 p<0.05  p>0.05 p<0.05	7   -50 11

**Tabla 3. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: Lancet 2014; 383: 2222–31 FLAMINGO (48 semanas); Lancet HIV 2015; 2(4):e127-36, FLAMINGO (96 semanas)**

-Nº de pacientes: 484  
 -Diseño: Fase IIIb, aleatorizado, multicéntrico, **abierto**, con control activo paralelo  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Fármaco en estudio: dosis fija de DTG (50 mg QD) y una combinación a dosis fija de dos ITIAN [ABC/3TC (600/300 mg QD) o TDF/FTC (200/245 mg QD)] Grupo control: dosis fija de DRV/r (800/100 mg QD) y una combinación a dosis fija de dos ITIAN [ABC/3TC (600/300 mg QD) o TDF/FTC (300/200 mg QD)]  
 -Criterios de inclusión: ≥18 años, VIH-1, naive, RNA viral ≥ 1000 copias/mL, sin resistencias primarias.  
 -Criterios de exclusión: categoría C de la enfermedad (excepto sarcoma de Kaposi), mujeres embarazadas, daño hepático moderado o severo, necesidad anticipada de terapia anti-VHC durante el estudio, aclaramiento de creatinina < 50 mL/min, proceso maligno reciente o en curso, haber recibido una vacuna frente al VIH-1 en los 90 días del screening o un inmunomodulador en 28 días. Los pacientes pudieron recibir ABC/3TC si HLA-B\*5701 negativo.  
 -Pérdidas: 18 del grupo con DTG y 29 del grupo RAL.  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar modificada (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco) y por protocolo. Análisis de no inferioridad (delta: 12%).  
 - Cálculo de tamaño muestral: Suponiendo un 80% de tasa de respuesta en el grupo de DRV/r se necesitaban 234 en cada grupo para que el estudio tuviera un poder del 90% para determinar la no inferioridad con un 12% de DTG (IC: 95%).

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	DTG+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] 411	DRV[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] 411	RAR	P	NNT
<b>Resultado principal (48 semanas)</b>					
-Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (ITT)	90%	83%	Diferencia ajustada: 7,1 (0,9 a 13,2)	P=0,025	14
-Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (PP)	91%	84%	Diferencia ajustada: 7,4 (1,4 a 13,3)		14
<b>Resultado principal (96 semanas)</b>					
-Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (ITT)	80%	68%	Diferencia ajustada: 12,4 (4,7 a 20,2)	P=0,002	8
-Proporción de pacientes con CV < 50 copias RNA/mL (PP)	83%	70%	Diferencia ajustada: 12,9 (5,3 a 20,6)		8

**Tabla 4. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: Lancet 2013; 382: 700–08 SAILING**

-Nº de pacientes: 719  
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: DTG 50 mg QD o RAL 400 mg BID, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo)  
 -Criterios de inclusión: dos analíticas consecutivas con valores de RNA viral de 400 copias/mL o más (mínimo > 1000 copias/mL en el screening), resistencia a dos o más clases de fármacos antirretrovirales, y tener uno o dos agentes activos como terapia asociada.  
 -Criterios de exclusión: categoría C de la enfermedad (excepto sarcoma de Kaposi), mujeres embarazadas, daño hepático moderado o severo, necesidad anticipada de terapia anti-VHC durante el estudio, aclaramiento de creatinina < 50 mL/min, proceso maligno o tratamiento reciente con: vacuna, radiación, quimioterapia citotóxica o inmunomoduladores.  
 -Pérdidas: 5 del grupo con DTG y 10 del grupo RAL.  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar modificada (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco). Análisis de no inferioridad (delta: 12%) y de superioridad si se demostraba la inferioridad por intención de tratar y por protocolo.  
 - Cálculo de tamaño muestral: Suponiendo un 65% de tasa de respuesta en el grupo de RAL se necesitaban 333 en cada grupo para que el estudio tuviera un poder del 90% (IC: 95%).

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	DTG 50 mg QD + 2 AR 354	RAL 400 mg BID + 2 AR 361	RAR	p	NNT
<b>Resultado principal</b>					
-Proporción de pacientes con				0,03	

CV<50 copias ARN /ml (ITT)	71%	64%	Diferencia ajustada: 7,4% (0,7-14,2)		14
Resultados secundarios de interés -Recuento de CD4 basales	162 (DS:151)	153 (DS:144)			
-Evidencia de resistencias genotípicas/fenotípicas	1%	5%	-4% (-6,48- -1,52)	0,03	-25
Resultados por subgrupos -CV basal					
≤ 50000 copias/mL	186/249 (75%)	180/254 (71%)	4% (-2,50- 10,50)	p>0,05	25
> 50000 copias/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)	15% (7,78-22,22)	p<0,05	7
-ARN VIH-1 <50 copias/ml por tratamiento de base					
Puntuación de sensibilidad genotípica <2*	155 / 216(72%)	129 /192(67%)	5% (-1,74, 11,74)	p>0,05	20
Puntuación de sensibilidad genotípica =2 *	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)	10% (3,05-16,95)	p<0,05	10
Uso de DRV/r sin mutaciones IP					
Si	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)	-1% (-7,75-5,75)	p>0,05	100
No	201 / 282(71%)	176 / 284 (62%)	9% (2,11-15,89)	p<0,05	11

\* Datos recogidos del EPAR (difieren de los del ensayo).

**Tabla 5. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: VIKING-4 (ensayo en activo, datos extraídos del EPAR)**

-Nº de pacientes: 30  
 -Diseño: ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico con una fase inicial de 7 días doble ciego controlada con placebo (datos disponibles), seguido de una fase abierta de un solo brazo con el fármaco de estudio (datos no disponibles).  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 50 mg de DTG dos veces diarias o bien placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron DTG.  
 -Criterios de inclusión: adultos infectados por el VIH-1 con HIV-RNA  $\geq 1000$  copias/mL, previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a inhibidores de la integrasa en el cribado y resistencia al menos a un fármaco de cada clase de fármacos antirretrovirales aprobada,  
 -Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o en período de lactancia, condición definitoria de SIDA (excepto sarcoma de kaposi), daño hepático moderado o severo, necesidad anticipada de terapia anti-VHC en las primeras 24 semanas del estudio, historia reciente ( $\leq 3$  meses) de hemorragia gastrointestinal (excepto sangrado anal o rectal), alergia o intolerancia a alguno de los componentes, proceso maligno en los 6 meses anteriores, tratamiento con una vacuna anti-VIH en los 90 días previos al screening, tratamiento con radioterapia, agentes citotóxicos o inmunomoduladores en los 28 días previos al screening, tratamiento con agentes con actividad anti-VIH en los 28 días previo a la primera dosis de DTG (excepto entecavir si hepatitis B), tratamiento con ETR, EFV o NVP en los 14 días (ETR podía administrarse junto con LPV/R o DRV/r) o con TPV/r, FSP o FSP/r en los 28 días, anormalidad de parámetros de laboratorio grado 4, ALT  $> 5$  veces límite normal.  
 -Pérdidas: sin datos  
 -Tipo de análisis: sin datos

Variable evaluada en el estudio	DTG 50 mg/BID+ Tratamiento en fracaso 15	Placebo + Tratamiento en fracaso 15	RAR	p	NNT
Resultado principal - Cambio en el recuento de copias RNA VIH desde el tiempo basal hasta el 8º día	Sin datos	Sin datos	-1,2 copias/ml log10 (-1,5 a -0,8)	0,001	

\* Previo al VIKING-4, se diseñó el estudio VIKING-3: multicéntrico, abierto, de un solo brazo en pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, (N=183). Recibieron DTG 50 mg BID con tratamiento de base actualmente ineficaz durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8. El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 log10 copias/ml (IC 95% -1,3 a -1,5 log10,  $p < 0,001$ ). La respuesta se asoció con un patrón de mutación a inhibidores de la integrasa basal, como se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 5 Respuesta virológica (día 8) después de 7 días de monoterapia funcional, en pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, VIKING 3**

Parámetros basales	DTG 50 mg BID N=88		
	n	Media (SD) ARN VIH-1 log <sub>10</sub> c/ml Plasmático	Mediana
Grupo con mutación derivada IN basal en tratamiento con RAL/EVG			
Sin Q148 <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+2 <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

<sup>a</sup> Incluye mutaciones de resistencia IN primaria N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>b</sup> Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Las respuestas del día 8 en el estudio VIKING-4 estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en el VIKING-3 (no controlado con placebo), incluyendo categorías de resistencia a la integrasa basales.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los dos ensayos pivotaes correspondientes a pacientes naïve (SINGLE y SPRING-2) son ensayos clínicos aleatorizados, fase III, doble ciego, multicéntricos, de no inferioridad y controlados con comparador activo.

El objetivo primario en ambos ensayos fue evaluar la no inferioridad (en términos de porcentaje de pacientes con respuesta viral confirmada < 50 copias/ml) con un margen de no inferioridad de 10%. El valor delta para la no inferioridad fue adecuado de acuerdo con las recomendaciones de la FDA para los fármacos antirretrovirales.

Las técnicas de enmascaramiento fueron las mismas en los dos ensayos: los pacientes recibieron el tratamiento asignado y un placebo correspondiente al otro fármaco de estudio. Sin embargo, el enmascaramiento en el estudio SPRING-2 de los tratamientos ensayados podría haber influido en la mejor o peor adherencia al mismo ya que el tratamiento con DTG es una vez al día frente a las dos veces con RAL.

En ambos ensayos se realizó el análisis por intención de tratar modificada (pacientes a los que se les hubiera administrado al menos una dosis) y por protocolo.

En el ensayo SPRING-2 la randomización fue estratificada en función de la carga viral ( $\leq$  o  $>100000$  copias/mL) y por el backbone (FTC/TDF o ABC/3TC). El protocolo permitía un cambio en el backbone por motivo de efectos adversos. Sin embargo, si el cambio se producía tras cuatro semanas de tratamiento se consideraron no respondedores de acuerdo al algoritmo snapshot. Los investigadores no fueron enmascarados a los resultados del RNA viral antes de la randomización. En el ensayo SINGLE la randomización fue estratificada según la carga viral ( $\leq$  o  $>100000$  copias/mL) y el recuento basal de linfocitos CD4 ( $\leq$  o  $>200/mm^3$ ). Los sujetos de ambos ensayos, en general, presentaban características basales comparables. El tanto por ciento de discontinuaciones fue comparable en ambos ensayos.

Las principales causas de discontinuación en el ensayo SPRING-2 (48 semanas) desde la randomización fue en ambos brazos el fallo virológico (16/47 con DTG) y (24/56 con RAL). En el ensayo SINGLE en el brazo con DTG la principal causa de discontinuación fue pérdida de seguimiento (14/51) o falta de eficacia (14/51), mientras que en el brazo de EFV/FTC/TDF fue por efectos adversos (42/84).

El análisis de subgrupos realizado en las semanas 48 y 96 muestra diferencia en la respuesta entre ambos grupos de tratamiento. El estudio no aporta la p de interacción. Al analizar la interacción mediante la p de heterogeneidad de Cochrane usando la calculadora de Primo, J y Escrig, J, el resultado es significativo, con una  $p=0,02$  asociado a la Q de Cochrane;  $I^2=80\%$ . Este análisis cumple los cuatro criterios fundamentales publicados por Sun y cols. en 2014 para decidir la credibilidad de un análisis de subgrupos, pues existe significación estadística, son subgrupos pre-especificados en el diseño del estudio, el resultado mejor en este grupo de pacientes presenta plausibilidad biológica y es consistente con lo observado en el propio ensayo a la semana 48 así como en el estudio SAILING. Por tanto, en el subgrupo de pacientes con una CV basal por encima de 100.000 copias, dolutegravir sería superior a raltegravir.

**Tabla 5.2.b.1 ENSAYO SINGLE**

**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**

**Evaluaciones del riesgo de sesgo**

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. La randomización fue estratificada en función de la CV y recuento basal de LT CD4	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La randomización se realizó en bloques de seis mediante un sistema centralizado	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Doble ciego. Doble placebo (para cada fármaco hubo un placebo idéntico pareado)	Probablemente realizado	Bajo riesgo

<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Discontinuación grupo intervención: (51/414) (12%) Discontinuación grupo control: (84/419) (20%) Ambos grupos discontinuaron por diversas causas	El porcentaje de discontinuación fue algo superior en el grupo control	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Análisis por intención de tratar y por protocolo	Resultados expresados por ITT y PP. Consistencia entre los mismos	Bajo riesgo

**Tabla 5.2.b.1 ENSAYO SPRING-2 (48 y 96 semanas)**

**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**

**Evaluaciones del riesgo de sesgo**

Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. La randomización fue estratificada en función de la CV y el backbone (FTC/TDF o ABC/3TC).	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La randomización se realizó mediante un sistema centralizado a través del teléfono o web (método RandAll). Los investigadores decidieron bajo su criterio el backbone y no estaban enmascarados para evaluar los resultados de RNA del VIH antes de la randomización.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Doble ciego. Doble placebo (para cada fármaco hubo un placebo idéntico pareado)	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Discontinuación grupo intervención: 48 semanas (47/411) (11%) y 96 semanas (62/411) (15%) Discontinuación grupo control: 48 semanas (56/411) (14%) y 96 semanas (79/411) (19%) Ambos grupos discontinuaron por diversas causas	El porcentaje de discontinuación fue similar en ambos grupos	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Análisis por intención de tratar y por protocolo	Resultados expresados por ITT y PP. Consistencia entre los mismos	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>			

El ensayo pivotal en pacientes con fracaso del tratamiento previo sin exposición previa a los inhibidores de la integrasa (SAILING) es un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad y controlado con comparador activo.

El objetivo primario fue evaluar la no inferioridad (en términos de porcentaje de pacientes con respuesta viral confirmada < 50 copias/ml) con un margen de no inferioridad de 12%. El valor

delta para la no inferioridad fue adecuado de acuerdo con las recomendaciones de la FDA para los fármacos antirretrovirales.

Respecto a la técnica de enmascaramiento, los pacientes recibieron el tratamiento asignado y un placebo correspondiente al otro fármaco de estudio.

El análisis de los datos fue por intención de tratar modificada (pacientes a los que se les hubiera administrado al menos una dosis). Se exponen los resultados tanto del análisis por intención de tratar como por protocolo.

La randomización fue estratificada en función de: la carga viral ( $\leq$  o  $>$ 50000 copias/mL); por el uso previo de DRV/r sin resistencia primaria a los inhibidores de la proteasa versus no uso o uso con mutaciones primarias; dos o menos agentes activos en combinación con el DTG o RAL según corresponda.

Los sujetos de ambos brazos, en general, presentaban características basales comparables, incluyendo el tipo de terapia asociada a DTG o RAL. El tanto por ciento de discontinuaciones fue mayor en el grupo de RAL, 22% versus 16% en el grupo de DTG. Las principales causas de discontinuación en ambos brazos fueron en primer lugar la falta de eficacia (20/354 con DTG) y (42/361 con RAL) y en segundo lugar por efectos adversos (4/354 con DTG) y (11/361 con RAL).

El estudio FLAMINGO fue un estudio abierto, por lo que los sesgos de selección, realización y detección fueron altos.

<b>Tabla 5.2.b.1 ENSAYO SAILING</b>			
<b>Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)</b>			
<b>Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
<b>Item</b>	<b>Descripción (cita)</b>	<b>Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.</b>	<b>Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)</b>
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. La randomización fue estratificada en función de la CV, uso de DRV/r teniendo en cuenta las mutaciones y número de agentes activos combinados con DTG o RAL.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La randomización se realizó mediante un sistema centralizado computarizado. Los investigadores decidieron bajo su criterio los fármacos asociados a DTG y RAL.	Probablemente realizado.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Doble ciego. Doble placebo (para cada fármaco hubo un placebo idéntico pareado)	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego	Probablemente realizado	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Discontinuación grupo intervención: (55/354) (16%) Discontinuación grupo control: (78/361) (22%) Ambos grupos discontinuaron por diversas causas.	El porcentaje de discontinuación fue similar en ambos grupos para todas las causas excepto por falta de eficacia (20/354 DLT vs 42/361 RAL)	Riesgo poco claro
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Análisis por intención de tratar y por protocolo	Resultados expresados por ITT y PP. Consistencia entre los mismos.	Bajo riesgo

Otros sesgos

El ensayo pivotal SAILING en pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Sin embargo, no poseemos más datos que los extraídos del EPAR siendo insuficientes para una evaluación del riesgo de sesgos.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En los tres ensayos pivotaes realizados en pacientes naive, los tratamientos ensayados son adecuados ya que los comparadores activos están recomendados como tratamiento preferente o alternativo en primera línea y sus pautas posológicas corresponden con las indicadas en ficha técnica. También el tiempo de tratamiento (48 o 96 semanas) se considera suficiente para evaluar la eficacia en la variable principal medida.

La variable principal medida (CV<50 copias/mL) es la variable de eficacia medida habitualmente en clínica y la que se utiliza de referente para considerar si un paciente ha mejorado clínicamente.

El perfil de los pacientes es similar a los que recibirían el fármaco en el hospital. Los criterios de inclusión y exclusión son adecuados y aplicables a nuestros pacientes.

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO SINGLE

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El combo EFV/FTC/TDF es considerado una opción de tratamiento en primera línea en pacientes naive a las dosis fijas empleadas en el ensayo. 48 semanas es tiempo suficiente para evaluar su eficacia medida como CV< 50 copias/mL
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Los resultados por ITT muestran que estadísticamente DTG + ABC/3TC es superior al tratamiento con EFV/FTC/TDF. Diferencia de respuesta en la semana 48 es del 7% (95% IC 2-12, p=0,003). Clínicamente ha demostrado ser no inferior y potencialmente no superior (dato no concluyente)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La CV< 50 copias/mL es la principal variable de eficacia en el tratamiento antirretroviral
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son adecuados, aunque la representación en el ensayo de mujeres (16%), pacientes con inmunosupresión avanzada (14%) o insuficiencia renal es baja.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO SPRING-2

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	RAL combinados con TDF/FTC o ABC/3TC es considerado una opción de tratamiento en primera línea en pacientes naive a las dosis fijas empleadas en el ensayo. 49 ó 96 semanas es tiempo suficiente para evaluar su eficacia medida como CV< 50 copias/mL
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Los resultados por ITT muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre DTG o RAL + Backbone. Clínicamente, demuestra la no inferioridad.

¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La CV< 50 copias/mL es la principal variable de eficacia en el tratamiento antirretroviral
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son adecuados, aunque la representación en el ensayo de mujeres (15%), pacientes con inmunosupresión avanzada (CD4<200 células/ $\mu$ L) (14%) es baja. Paciente con insuficiencia renal se excluyeron.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

**5.2.b.2 Tabla 3**  
**CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO FLAMINGO**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	DRV combinados con TDF/FTC o ABC/3TC es considerado una opción alternativa de tratamiento en primera línea en pacientes naive a las dosis fijas empleadas en el ensayo. 48 ó 96 semanas es tiempo suficiente para evaluar su eficacia medida como CV< 50 copias/mL
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Los resultados por ITT muestran que estadísticamente DTG es superior al tratamiento con DRV. Diferencia de respuesta en la semana 48 es del 7,1% (95% IC 0,9-13,2, p=0,025). Clínicamente ha demostrado ser no inferior y potencialmente no superior. En la semana 96 sí existen diferencias estadísticas y clínicas (12,4% (95% IC 4,7-20,2, P=0,002).
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La CV< 50 copias/mL es la principal variable de eficacia en el tratamiento antirretroviral
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son adecuados, aunque la representación en el ensayo de mujeres (aproximadamente 15%), pacientes con inmunosupresión avanzada (CD4<200 células/ $\mu$ L) (10%) es baja. Paciente con insuficiencia renal se excluyeron.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Estudio abierto.

En el ensayo pivotal en pacientes con fracaso del tratamiento previo sin exposición previa a los inhibidores de la integrasa, el comparador (RAL) es adecuado ya que ha demostrado ser activo en pacientes con fracaso previo a otras familias antirretrovirales. Las pautas posológicas de ambos fármacos corresponden con las indicadas en ficha técnica. También el tiempo de tratamiento (48 semanas) se considera suficiente para evaluar la eficacia en la variable principal medida.

La variable principal medida (CV<50 copias/mL) a pesar de ser una variable intermedia, es la variable de eficacia medida habitualmente en clínica y la que se utiliza de referente para considerar si un paciente ha mejorado clínicamente.

El perfil de los pacientes es similar a los que recibirían el fármaco en el hospital. Los criterios de inclusión y exclusión son adecuados y aplicables a nuestros pacientes.

**5.2.b.2 Tabla 3**  
**CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO SAILING**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	RAL combinado con otros 2 fármacos activos ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso del tratamiento previo sin exposición previa a los inhibidores de la integrasa a las dosis fijas

		empleadas en el ensayo. 48 semanas es tiempo suficiente para evaluar su eficacia medida como CV < 50 copias/mL.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Los resultados muestran que existen diferencias estadísticamente significativas a favor de DTG. Diferencia de respuesta en la semana 48 es de 7,4 (95% IC 0,7-14,2). Clínicamente ha demostrado ser no inferior y potencialmente no superior (dato no concluyente)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La CV < 50 copias/mL es la principal variable de eficacia en el tratamiento antirretroviral
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los distintos grupos poblaciones (mujeres, distintas razas) están bien representados en el ensayo.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El perfil de los pacientes es similar a los que recibirían el fármaco en el hospital.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

El ensayo pivotal en pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía inhibidores de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa) está previsto que termine en junio 2015. Los datos disponibles hasta la fecha, cambio en el recuento de copias RNA VIH desde el tiempo basal hasta el 8º día, presenta múltiples limitaciones: escaso tamaño muestral, comparador no adecuado (placebo) y escaso tiempo transcurrido hasta la evaluación. Estos motivos y el hecho de que DTG se combine con una terapia no eficaz, no hacen posible la medida de una variable más eficaz como puede ser el porcentaje de pacientes con CV indetectable. Con los datos disponibles, no es posible establecer la aplicabilidad del ensayo en la práctica clínica diaria.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

- Pacientes naive

**Ensayo SINGLE:** Diferencia en la respuesta a las 48 semanas, 7%, (95% IC 2 a12, p=0,003).  $\Delta=10\%$ .

-Estadísticamente: existen diferencias significativas entre la combinación de DTG + ABC/3TC y EFV/TDF/FTC a favor de DTG+ABC/3TC

-Clínicamente: la combinación de DTG + ABC/3TC es no inferior a EFV/TDF/FTC y potencialmente no superior (dato no concluyente).

**Ensayo SPRING-2:** Diferencia en la respuesta a las 48 semanas, 3% (IC 95% -1,67 a 7,67, p>0,05).  $\Delta=10\%$ . Diferencia en la respuesta a las 96 semanas, 5 % (IC 95 % -0,61 a 10,61, p>0,05)

-Estadísticamente: no existen diferencias significativas entre DTG o RAL + Backbone.

-Clínicamente: DLT + Backbone ha demostrado ser no inferior a RAL + Backbone.

**Ensayo FLAMINGO:** Diferencia en la respuesta a las 48 semanas, 7,1% (IC 95% 0,9-13,2, p=0,025).  $\Delta=12\%$ .

-Estadísticamente: existen diferencias significativas entre DTG o DRV+Backbone, a favor de DTG.

-Clínicamente: la combinación de DTG+Backbone es no inferior a DRV+Backbone y potencialmente no superior.

Diferencia en la respuesta a las 96 semanas, 12,4% (IC 95 % 4,7 a 20,2, p=0,002)

-Estadísticamente: existen diferencias significativas entre DTG o DRV+Backbone, a favor de DTG.

-Clínicamente: existen diferencias significativas entre DTG o DRV + Backbone, a favor de DTG, con una diferencia de 12,4%.

- Pacientes con tratamiento previo

**Ensayo SAILING:** Diferencia en la respuesta a las 48 semanas (7,4%, IC 95% 0,7-14,2).  $\Delta=12\%$ .

-Estadísticamente: existen diferencias significativas entre DTG o RAL a favor de DTG.

-Clínicamente: la combinación de DTG + 1 o 2 agentes activos es no inferior a RAL y potencialmente no superior (dato no concluyente).

**Ensayo VIKING-4:** Diferencia en la respuesta a los 8 días, -1,2 copias/ml log<sub>10</sub> (IC 95% -1,5 a -0,8)

-Estadísticamente: existen diferencias significativas entre DTG y placebo a favor de DTG

- Clínicamente: la variable empleada y el tiempo de seguimiento no permite establecer relevancia clínica

## C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No existen publicados estudios de equivalencia con DTG.

## C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

### **SINGLE (48 semanas):**

Diferencia probablemente irrelevante. Este caso presenta diferencia estadísticamente significativa, pero con mayor probabilidad (>50%) será clínicamente irrelevante. Considerando que el fracaso a DTG+ ABC/3TC o de EFV/FTC/TDF no supone un perjuicio irreversible y que existen otras alternativas terapéuticas podemos considerarlos ATE en pacientes naive.

**SPRING-2 (48 y 96 semanas):** equivalente (estadística y clínicamente). Consideramos ATE la combinación de RAL o DTG con su backbone correspondiente en pacientes naive.

### **FLAMINGO (48 y 96 semanas):**

En la semana 48, diferencia probablemente irrelevante.

En la semana 96, superioridad estadística y clínica de DTG frente a DRV con su backbone correspondiente en pacientes naive.

### **SAILING (48 semanas):**

Diferencia probablemente irrelevante. Este caso presenta diferencia estadísticamente significativa, pero con mayor probabilidad (>50%) será clínicamente irrelevante. Considerando que el fracaso a DTG o RAL no supone un perjuicio irreversible y que existen otras alternativas terapéuticas podemos considerarlos ATE en pacientes pretratados.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

- Validez analítica de la prueba (precisión diagnóstica)

### **Ensayo SINGLE:**

La CV se determinó mediante el ensayo a tiempo de real de Abbott, (límite inferior de detección: 40 copias/mL)

El recuento de LTCD4 se determinó mediante citometría de flujo

El genotipo y fenotipo viral fue analizado mediante la prueba comercial Monogram Biosciences.

### **Ensayo SPRING-2:**

La CV se determinó mediante el ensayo a tiempo de real de Abbott, (límite inferior de detección: 40 copias/mL).

El genotipo y fenotipo viral fue analizado mediante la prueba comercial Monogram Biosciences.

La concentración de DTG fue calculada mediante un método validado de Quest Pharmaceutical Services, USA, cuyo límite de cuantificación inferior es 20 ng/mL y el superior 20000 ng/mL.

#### Ensayo FLAMINGO:

La CV se determinó mediante el ensayo a tiempo de real de Abbott, (límite inferior de detección: 40 copias/mL).

El genotipo y fenotipo viral fue analizado mediante la prueba comercial Monogram Biosciences.

#### Ensayo SAILING:

La CV se determinó mediante el ensayo a tiempo de real de Abbott, (límite inferior de detección: 40 copias/mL)

Las resistencias genotípicas y fenotípicas virales fueron analizadas mediante la prueba comercial Monogram Biosciences.

- Validez clínica de la prueba: los pacientes fueron considerados respondedores o no en función del algoritmo snapshot definido por la FDA.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No procede.

#### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 06/02/13 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) con los siguientes criterios de búsqueda: "HIV" [Mesh] AND ("indirect comparison" OR "network meta-analysis" OR "mixed treatment comparison" OR "multiple treatments meta-analysis" OR "multiple treatments")  
 No se dispone de comparaciones indirectas publicadas ni de network metanálisis o MTC.

##### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Los ensayos seleccionados para realizar la comparación indirecta según la metodología Bucher fueron los incluidos en la guía GESIDA 2015 que avalarán el uso de inhibidores de la integrasa como pauta preferente en naive y que emplearán un comparador común, en este caso EFV/TDF/FTC. Finalmente, la comparación indirecta se realizó con los tres ensayos descritos en la tabla 5.3. b.2.2.

Tabla 5.3.b.2.2

Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)

	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados	Dosis
<b>STARTMRK</b> EVG/COBI/FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF	Ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo	Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL)	48 semanas	<b>Criterios inclusión:</b> HIV-1, >18 años, naive, ≥5000 copias RNA/mL, FG ≥70 mL/min, no resistente EFV/FTC/TDF, ALT/AST < 5 veces el límite normal, Bi ≤ 25,65 μmol/L, recuento de neutrófilos >1000 cel/μL, Hb > 8,5g/L.	87, 6% EVG vs 84,1% EFV (Diferencia 3,6%, 95% CI -1,6 a 8,8).	EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD

				<b>Criterios exclusión:</b> Trastornos definitorios de SIDA o infecciones severas los 30 previos del screening, embarazo		
<b>SINGLE</b> DTG + ABC/3TC vs EFV/FTC/TDF	Ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo	Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL)	48 semanas	<b>Criterios inclusión:</b> ≥18 años, HIV-1, naïve, RNA viral ≥ 1000 copias RNA/mL, sin evidencia de resistencias genotípicas/fenotípicas y HLA-B*5701 negativo. <b>Criterios exclusión:</b> Mujeres embarazadas o en período de lactancia, daño hepático moderado o severo, Clcr < 50 mL/min.	88% DTG vs 81% EFV, p=0,003 (Diferencia 7%, 95% CI 2 a 12)	DTG + ABC/3TC (50+ 600/300 mg) QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD
<b>GS-US-236-0102</b> RAL + FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF	Ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con control activo paralelo	Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL)	48 semanas	<b>Criterios inclusión:</b> >18 años, HIV-1, naïve, >5000 copias RNA/mL, hepatitis si ALT/AST < 5 veces el límite normal, no resistente EFV/FTC/TDF <b>Criterios exclusión:</b> Mujeres embarazadas o en período de lactancia, Hepatitis crónica descompensada, IR(Cr>2 veces nivel normal o ClCr ≤30 mL/min)	86,1% RAL vs 81,9% EFV (Diferencia 4,2%, 96% CI -1,9 a 10,3)	RAL + FTC/TDF (400+200/300 mg) BID+QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	P
<b>Lancet 2012; 379: 2439-48. STARTMRK</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD	87, 6% / (305/348)	84,1% / (296/352)	3,5%, (IC 95% -1,66 a 8,66)	NS
<b>N Engl J Med 2013;369:1807-18. SINGLE</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  DTG + ABC/3TC (50+ 600/300 mg) QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD	88% / (364/414)	81% / (339/419)	7% (IC 95% 2,11 a 11,89)	0,003
<b>Lancet 2009; 374: 796-806 GS-US-236-0102</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  RAL + FTC/TDF (400+200/300mg) BID+QD vs EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) QD	86,1% / (241/281)	81,9% / (230/282)	4,2% (IC 95% -1,85 a 10,25)	NS
<b>Comparación indirecta ajustada</b>				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			P
Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) vs	-4% (IC 95%: -10,364 a 2,364)			NS

DTG + ABC/3TC (50+ 600/300 mg) QD		
Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48		
EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) vs RAL + FTC/TDF (400+200/300mg) BID+QD	-1 (IC 95%: -8,106 a 6,106)	NS
Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48		
DTG + ABC/3TC (50+ 600/300 mg) QD vs RAL + FTC/TDF (400+200/300mg) BID+QD	3 (-4,106 a 10,106)	NS

Los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes (IC dentro del delta 10-12%) entre las siguientes combinaciones de fármacos: EVG/COBI/FTC/TDF, RAL+FTC/TDF, DTG+ABC/3TC, pudiendo declararlas alternativas equivalentes terapéuticas.

No se ha realizado una comparación indirecta de los efectos adversos ya que no se refleja ningún evento característico en un alto porcentaje, ni tampoco existen diferencias estadísticas entre los eventos que conllevan la discontinuación del TAR.

Los resultados de la comparación directa en pacientes naive de DTG+ABC/3TC frente a RAL + FTC/TDF son consistentes con los obtenidos en la comparación indirecta.

No tenemos datos que nos permitan declarar alternativas terapéuticas equivalentes a EVG/COBI/TDF/FTC con RAL + ABC/3TC o DTG + TDF/FTC. Estas dos últimas combinaciones si pueden declararse ATE entre sí en pacientes naive de acuerdo a los resultados del ensayo SPRING-2 (Ver sección 5 c.3).

Análisis de la validez de la comparación indirecta.

<b>Tabla 5.2.b.1.2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA</b>		
	<b>SI/NO</b>	<b>JUSTIFICAR</b>
-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta? Rechazar comparaciones "naïve" realizadas con estimaciones puntuales derivadas de diferentes ensayos controlados o de los brazos activos de diferentes ensayos controlados	SI	Comparación naive ajustada
-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?	SI	En base a los expuesto en guía GESIDA 2014 2015
-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia? Manejo de sesgos	SI	Se escogieron ensayos que compararan el uso de inhibidores de la integrasa con un comparador común en pacientes naive
-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos? Todos los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados	SI	Todos los ensayos incluidos presentan el mismo diseño, la misma variable medida y a los mismos tiempos
-¿Existe concordancia de los resultados? El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo	SI	
-Si existe una comparación directa ¿se observa consistencia en los resultados?	SI	Existe consistencia entre el ensayo SPRING-2 y los resultados de la comparación indirecta
-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras? Analizar diferencias significativas en los riesgos basales y las respuestas en el grupo placebo	SI	Se analizan las diferencias estadísticamente y clínicamente
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Análisis de la aplicabilidad de la comparación indirecta.

Tabla 5.3.b.1.3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	EFV/FTC/TDF es uno de los tratamientos alternativos en el paciente naive
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Muestran que no existen diferencias clínicamente relevantes entre las alternativas comparadas
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable es la principal medida de eficacia del TAR
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)	SI	Los criterios de inclusión/exclusión son similares
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

###### Guía española GESIDA (2015):

- DTG con ABC/3TC (A-I) o TDF/FTC (A-I) pueden utilizarse como regímenes de TAR de inicio
- En pacientes con fracaso previo a RAL, DTG (50 mg, BID) acompañado de TO es la pauta de elección (A-II).

###### Canadian guidelines for management and treatment of HIV/Hepatitis C coinfection in adults. (2013):

- DTG es un inhibidor de la integrasa similar a RAL pero que no es sustrato del CYP P450 y que puede emplearse con boceprevir o telaprevir sin necesidad de ajustar la dosis.

###### British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013). British HIV Association HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119

- Pacientes que hayan experimentado un fracaso a RAL deben cambiar tan pronto como sea posible de régimen para reducir el riesgo de mutaciones de resistencia acumuladas a los nuevos inhibidores de la integrasa como DTG.

European AIDS Clinical Society (EACS Octubre 2015)

##### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

###### INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO (IPT)

En marzo de 2015 se ha publicado el IPT de DTG, el cual, tras realizar el análisis de la evidencia disponible, concluye que en pacientes naive, no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, por tanto, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

En el TAR de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a ININT, e infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales se recomienda la utilización de DTG frente a las alternativas, una vez analizado el impacto presupuestario y el coste-eficacia incremental.

En pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a RAL y/o EVG, se recomienda únicamente si es necesaria la administración de un ININT debido a las características del paciente.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

No se han encontrado.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

##### - AIDS info, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (Abril 2015)

- DTG 50 mg QD + ABC 600 mg/3TC 300 mg QD en pacientes con HLA B\*5701 negativo (AI)
- DTG 50 mg QD + TDF 300 mg/FTC 200 mg QD (AI)

##### - IMPAACT.

**Diseño:** ensayo multicéntrico fase I/II de 48 semanas no ciego

**Tratamiento:** DTG en combinación con tratamiento basal optimizado

**Criterios de inclusión:** adolescentes (12 a 18 años) infectados por el VIH-1.

**Resultados:** A las 24 semanas, 16 de 23 (70%) adolescentes tratados con DTG QD (35 mg n=4, 50 mg n=19) además del tratamiento basal optimizado terapia lograron una carga viral de <50 copias/ml. Cuatro sujetos presentaron fracaso virológico, ninguno de los cuales tenía resistencia a InInt en el momento del fracaso virológico.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

Búsqueda bibliográfica: (Therapy/Narrow[filter]) AND (Dolutegravir).

El número de ensayo considerados a evaluar fueron los 3 pivotaes ya publicados: SINGLE (48 semanas), SPRING-2 (48 y 96 semanas), SAILING (48 semanas).

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (15%), diarrea (16%) y cefalea (14%) y la más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos.

- Pacientes naive

Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco DTG en 833 pacientes para la indicación VIH-1 naive (SINGLE 48 semanas). Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: alteraciones psiquiátricas, del sistema nervioso, gastrointestinales, mareo, rash y elevación de transaminasas. Todas se dieron en mayor proporción en el brazo con EFV/FTC/TDF

Referencia: N Engl J Med 2013;369:1807-18. SINGLE					
Ensayo clínico fase III randomizado doble ciego en pacientes VIH- naive con CV basal >1000 copias/mL.					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	DTG+ABC/3TC (N=414) (%)	EFV/FTC/TDF (N= 419)(%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto * (%) (IC95)	P	NNH o NND (IC 95%)
<b>Efectos adversos causantes de discontinuación</b>					
- Alteración psiquiátrico	<1	4	-3% (-5,11- -0,89)	p<0,05	-33 (-111,98 a -19,58)
- Alteración sistema nervioso	0	3	-3% (-4,63- -1,37)	p<0,05	-33 (-73,17 a -21,58)
- Alteración (sub)cutánea	<1	2			
- Alteración gastrointestinal	0	2	-2% (-3,34- -0,66)	p<0,05	-50 (-151,64 a -29,94)
- Alteración general	0	2	-2% (-3,34- -0,66)	p<0,05	-50 (-151,64 a -29,94)
<b>Efectos adversos grado 2-4</b>					
-Bronquitis	2	3			
-Diarrea	5	4			
-Nausea	2	3			
-Insomnio	4	4			
-Ansiedad	2	3			
-Depresión	2	3			
-Dolor de cabeza	3	3			
-Mareo	<1	5	-4% (-6,30- -1,70)	p<0,05	-25 (-58,70- -15,88)
-Rash	1	5	-4% (-6,30- -1,70)	p<0,05	-25 (-58,70- -15,88)
<b>Alteraciones aminotransferasas grado 2-4</b>					
- Elevación ALT	2	5	-3%(-5,48- -0,52)	p<0,05	-33 (-194,06 a -18,23)
-Elevación AST	2	5	-3%(-5,48- -0,52)	p<0,05	-33 (-194,06 a -18,23)

Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco DTG en 822 pacientes para la indicación VIH-1 naive (SPRING-2 48 y 96 semanas). No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos.

Referencia: Lancet Infect Dis 2013;13: 927–35 SPRING-2 (96 semanas)							
Ensayo clínico fase III randomizado doble ciego en pacientes VIH- naive con CV basal >1000 copias/mL.							
Resultados de seguridad							
Variable de seguridad evaluada en el estudio	DTG+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] (N=411) (%)		RAL+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] (N=411) (%)		RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto * (%) (IC95)	P	NNH o NND (IC 95%)
	48 semanas	96 semanas	48 semanas	96 semanas			
<b>Efectos adversos causantes de discontinuación</b>	2	2	2	2			
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>							
-Náuseas	14	15	13	14			
-Nasofaringitis	11	13	12	14			
-diarrea	11	14	11	13			
-Dolor de cabeza	12	14	12	13			
<b>Efectos adversos grado 1-2</b>		74		73			
<b>Aclaramiento Cr (cambio medio)</b>	-16,5	-19,6	-5,4	-9,3			
	mL/min		mL/min	mL/min			
	mL/min						

Referencia: Lancet HIV 2015; 2(4):e127-36, FLAMINGO (96 semanas)						
Ensayo clínico fase III randomizado doble ciego en pacientes VIH- naïve						
Resultados de seguridad						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	DTG+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] (N=242) (%)		DRV/r+[(ABC/3TC) o (FTC/TDF)] (N=242) (%)		P	NNH o NND (IC 95%)
	48 semanas	96 semanas	48 semanas	96 semanas		
Efectos adversos causantes de discontinuación	2	2	4	5		
Efectos adversos más frecuentes						
--diarrea	17	10	29	24		
- Náuseas	16	13	18	14		
-Dolor de cabeza	15	7	14	5		

- Pacientes con fracaso del tratamiento previo

Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco DTG en 719 pacientes para los pacientes VIH-1 con fracaso del tratamiento previo sin exposición previa a los inhibidores de la integrasa (seguimiento 48 semanas). Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: diarrea y dolor abdominal, en mayor proporción en el brazo de DTG.

Referencia: Lancet 2013; 382: 700–08 SAILING (48 semanas)						
Ensayo clínico fase III randomizado doble ciego de no inferioridad en pacientes VIH- con fracaso del tratamiento previa sin exposición a los inhibidores de la integrasa						
Resultados de seguridad						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	DTG+ 1 o 2 agentes activos (N=357)n (%)		RAL+ 1 o 2 agentes activos (N=362) (%)		P	NNH o NND (IC 95%)

<i>Efectos adversos más frecuentes (&gt;5% en algún grupo)</i>					
-Diarrea	71 (20%)	64 (18%)	7% (0,17-13,83)	p<0,05	14 (7,23 a 577,77)
-Infección tracto respiratorio superior	38 (11%)	29 (8%)			
-Dolor de cabeza	33 (9%)	31 (9%)			
-Náuseas	29 (8%)	29 (8%)			
-Tos	33 (9%)	24 (7%)			
-	24 (7%)	26 (7%)			
-Nasofaringitis	23 (6%)	22 (6%)			
-Infección urinaria	26 (7%)	18 (5%)			
-Vómitos	20 (6%)	20 (6%)			
-Fatiga	15 (4%)	24 (7%)			
-Rash	19 (5%)	18 (5%)			
-Artralgia	10 (3%)	5 (1%)			
-Dolor abdominal	17 (5%)	5 (1%)	4% (1,52-6,48)	p<0,05	25 (15,43 a 65,89)
<i>Efectos adversos graves relacionados con el fármaco.</i>	2 (1%)	4 (1%)			
<i>Efectos adversos causantes de discontinuación</i>	9 (3%)	14 (4%)			
<i>Parámetros laboratorio alterados grado 3-4</i>					
-ALT (UI/L)	9 (3%)	7 (2%)			
-Colesterol (mmol/L)	6 (2%)	14 (4%)			
-Creatinina (μmol/L)	1 (<1%)	1 (<1%)			
-Hiperglucemia (mmol/L)	4 (1%)	7 (2%)			
-Lipasa (U/L)	4 (1%)	7 (2%)			
-Bilirrubina total (μmol/L)	21 (6%)	14 (4%)			
-Creatinina fosfoquinasa	7 (2%)	4 (1%)			

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Mismo esquema que punto 5.2.

Ver datos de seguridad del apartado anterior.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se disponen de fuentes secundarias sobre seguridad con datos distintos a los ya reflejados.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones de uso:

- Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés: La decisión de usar DTG en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de DTG está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+>2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
- No hay datos o son limitados en embarazo (categoría B), pediatría o lactancia.
- Reacciones de hipersensibilidad: DTG se debe suspender si se sospecha de signos o síntomas de hipersensibilidad.
- Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl)<30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis.
- Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh) por lo que no está recomendado en fallo hepático severo.

- Efecto en paciente coinfectados con VHB/VHC: Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden presentar un mayor riesgo de empeoramiento o elevaciones de las transaminasas con el uso de DTG. Se recomienda la monitorización antes de iniciar la terapia y el seguimiento de la hepatotoxicidad durante el tratamiento con DTG.

Contraindicaciones: coadministración con dofetilida.

Interacciones:

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a DTG en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a DTG (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, tipranavir/ritonavir, rifampicina y ciertos medicamentos antiepilépticos).

Las concentraciones de metformina se pueden ver incrementadas por DTG. Los pacientes deben ser vigilados durante el tratamiento y se puede requerir un ajuste de la dosis de metformina.

## 7. AREA ECONÓMICA

Solo se lleva a cabo el análisis de costes considerando las pautas en el paciente naive. El motivo por el que no se realiza en paciente con fracaso virológico previo es porque las posibles combinaciones de TAR en estos pacientes son muy amplias. En estos casos, el TAR debe individualizarse en función del factor determinante del fracaso (dependientes del paciente, del TAR o del VIH) y del escenario clínico (fracaso virológico con viremias bajas, precoz, avanzado o en pacientes sin opciones terapéuticas). La comparación de costes entre las distintas alternativas terapéuticas en estas situaciones deberá evaluarse de forma individualizada.

Dado que los ensayos clínicos que respaldan el empleo de las pautas de TAR preferentes y alternativas en el paciente naive se han realizado en condiciones distintas, no es adecuado metodológicamente realizar un análisis coste-eficacia incremental. Los ensayos de la guía GESIDA 2015 que avalan las pautas preferentes y alternativas en el paciente naive no muestran una superioridad entre los fármacos ensayados excepto en los ensayos SINGLE y FLAMINGO (ver tabla siguiente). Solo en el caso del ensayo SINGLE, se realizará un análisis de coste eficacia incremental. En el resto el análisis será coste incremental.

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla COMPARACIÓN DE RESPUESTAS DE LOS ENSAYOS INCLUIDOS EN GESIDA 2015 PARA PAUTAS PREFERENTES Y ALTERNATIVAS EN NAIVE				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	P
<b>Lancet 2012; 379: 2439–48. STARTMRK (delta:12%)</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  EVG/COBI/FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF	87, 6% /(305/348)	84,1% /(296/352)	3,5%, (IC 95% -1,66 a 8,66)	NS

<p><b>N Engl J Med 2013;369:1807-18. SINGLE (delta:10%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p> <p>DTG + ABC/3TC vs EFV/FTC/TDF</p>	<p>88%/(364/414)</p>	<p>81%/(339/419)</p>	<p>7% (IC 95% 2,11 a 11,89)</p>	<p><b>0,003</b></p>
<p><b>Lancet 2009; 374: 796–806 GS-US-236-0102 (delta:12%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p> <p>RAL + FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF</p>	<p>86,1% /(241/281)</p>	<p>81,9%/ (230/282)</p>	<p>4,2% (IC 95% -1,85 a 10,25)</p>	<p>NS</p>
<p><b>Abstract H-672a. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy GS-US-236-0103 (delta:12%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p> <p>EVG/COBI/FTC/TDF vs ATV/r + TDF/FTC</p>	<p>92%/ (325/353)</p>	<p>88% (312/355)</p>	<p>4% (IC 95% -0,41 a 8,41)</p>	<p>NS</p>
<p><b>sprLancet 2011; 378: 238–46. ECHO (delta:12%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p> <p>RPV/FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF</p>	<p>83% (287/346)</p>	<p>83% (285/344)</p>	<p>-0,4% (IC 95%- 5,9 a 5,2)</p>	<p>NS</p>
<p><b>Lancet 2011; 378: 229–37 THRIVE (delta:12%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p> <p>RPV vs EFV +[(ABC/3TC) o (FTC+TDF) o (ZDV/3TC)]</p>	<p>86% (291/340)</p>	<p>82% (276/338)</p>	<p>4% (IC 95% -1,51 a 9,51)</p>	<p>NS</p>
<p><b>14th European AIDS Conference. Abstract LBPE 7/17. STAR (delta 12%)</b></p> <p>Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH &lt;50 copias/mL) a la semana 48</p>	<p>86%</p>	<p>81%</p>	<p>4.0%, (IC 95% -1.2 a 9.2)</p>	<p>NS</p>

RPV/FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF				
<b>Lancet 2014; 383: 2222–31 FLAMINGO (48 semanas);                      Lancet HIV 2015; 2(4):e127-36, FLAMINGO (96 semanas)</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  DTG +TDF/FTC vs DRV/r + TDF/FTC	90% (222/242)	83% (201/242)	7.1% (IC95% 0.9 a 13.2)	0,025
	80% (194/242)	68%(164/242)	12,4% (IC95% 4,7-20,2)	0,002
<b>Lancet 2013; 381: 735–43SPRING-2 (delta:10%)</b>  Proporción de pacientes con supresión viral (RNA VIH <50 copias/mL) a la semana 48  DTG + [(ABC/3TC) o (FTC+TDF)] vs RAL +[(ABC/3TC) o (FTC+TDF)]	88% (361/411)	85% (351/411)	2,5% (IC 95% -2,2 a 7,1)	NS

Coste del Régimen de Tratamiento Antirretroviral*							
3ER FARMACO	BACKBONE	PVL-7,5%+ 4% IVA (EUR)			COSTES ADICIONALES**	TOTAL MENSUAL	TOTAL ANUAL
		3ER FARMACO	/r	BACKBONE			
EFV/TDF/FTC		674,43				674,43	8093,16
RPV/TDF/FTC		671,12				671,12	8053,44
ATV/r	TDF/FTC	432,29	21,60	416,28		870,17	10442,04
ATV/r	ABC/3TC	432,29	21,60	342,02	151 + 9	1º mes: 955,91 Meses posteriores: 795,91	9710,92
DRV/r	TDF/FTC	478,34	21,60	416,28		916,22	10994,64
DTG***	TDF/FTC	631,21		416,28		1047,49	12569,88
DTG***	ABC/3TC	631,21		342,02	151 + 9	1º mes: 1133,23 Meses posteriores: 973,23	11838,76
RAL	TDF/FTC	663,78		403,79		1067,57	12810,84
RAL	ABC/3TC	570,85		342,02	151 + 9	1º mes: 1072,87 Meses posteriores: 912,87	11114,44
EVG/COBI/TDF/FTC		942,76				942,76	11313,12

\*Los costes se han basado en los combos Atripla® (EFV/TDF/FTC), Truvada®(TDF/FTC), Kivexa®(ABC/3TC), Eviplera®(RPV/TDF/FTC), Stribild®(EVG/COBI/TDF/FTC)

\*\* Los costes adicionales se han calculado según la siguiente fórmula: Coste determinación HLA\*B 5701+ Coste determinación HLA\*B 5701-(% pacientes con HLA\*B+/% pacientes con HLA\*B-) Se considera que un 5,6% de los pacientes presentan HLA\*B5701+ tomando como referencia los datos del N Engl J Med 2008;358:568-79. El coste de esta determinación solo se tiene en cuenta para el cálculo del coste del primer mes de tratamiento.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

El 25/02/2014 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) con los siguientes criterios de búsqueda: "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] AND dolutegravir y con (dolutegravir) AND ((cost-utility) OR cost-effectiveness). También se realizó una búsqueda en el NICE.

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados que incorporen DTG.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Medicamento con que se compara: B	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual(A-B)	CEI (IC95%) (A-B) x N (A-B) x N inf. (A-B) x N sup.
<b>SINGLE</b>	Principal	Proporción de pacientes que alcanzan CV<50 copias RNA/mL a las 48 semanas	DTG+ABC/3TC	EFV/FTC/TDF	14,28 (8,41-47,39)	3745,6	53487,16 (31500,49 a 177503,98)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1							

Interpretación: Según los datos del estudio y el coste del tratamiento, por cada paciente que consiga CV<50 copias RNA/mL, el coste adicional anual estimado es 53487 €, aunque también es compatible con un CEI entre 31500 € y 177503€.

**Hay que tener en cuenta que el precio real de los antirretrovirales que se utilizan actualmente a nivel hospitalario son en general más reducidos que los oficiales. Es por esto por lo que el análisis coste-eficacia incremental puede alejarse bastante del análisis de la realidad.**

Si realizamos un análisis de sensibilidad con un descuento en el precio notificado del 20%, los resultados obtenidos serían los siguientes:

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento evaluado: A	Medicamento con que se compara: B	NNT (IC 95%)	Coste incremental anual(A-B)	CEI (IC95%) (A-B) x N (A-B) x N inf. (A-B) x N sup.
<b>SINGLE</b>	Principal	Proporción de pacientes que alcanzan CV<50 copias RNA/mL a las 48 semanas	DTG+ABC/3TC (Suponiendo un coste de DTG de 504,96 € y de ABC/3TC de 273,61€)	EFV/FTC/TDF (Suponiendo un coste de EFV/FTC/TDF de 539,54€)	14,28 (8,41-47,39)	2868,36	40.157,04 (24122,90 a 135931,58)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1							

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

No procede.

### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No presenta impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No se calcula el impacto económico global autonómico por no poseer datos acerca del número de pacientes que iniciar TAR al año en Andalucía.

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

La dosis habitual de DTG es 50 mg QD con o sin alimentos. En caso de resistencia a inhibidores de la integrasa la dosis recomendada es DTG 50 mg BID con alimentos ya que se ha observado que el contenido graso de los alimentos produce un aumento de la biodisponibilidad.

En comparación con los otros InInt, la posología e instrucciones de administración de la pauta habitual de DTG favorecerían la conveniencia respecto a RAL cuya pauta es 400 mg BID, pero no frente a EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg QD.

### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No procede

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

##### - Eficacia:

Dos ensayos pivotaes fase III (SINGLE y SPRING-2) han comparado la eficacia en pacientes naive de DTG frente a otros TAR recomendados, considerando como variable principal la proporción de pacientes que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. El ensayo SINGLE confirmó la superioridad estadística de DTG+ABC/3TC frente a EFV/FTC/TDF (Diferencia de proporciones 7% [2,11-11,89]).

El ensayo SPRING-2 confirmó la no inferioridad de DTG frente a RAL en combinación con dos ITIAN (ABC+3TC o FTC/TDF) (Diferencia de proporciones 3% [-1,67 a 7,67]). En el subgrupo de pacientes con CV basal superior a 100.000 copias/mL DTG presenta superioridad frente a RAL.

Teniendo en cuenta un delta de 10%-12% en ninguno de los casos consideramos que las diferencias sean clínicamente relevantes. Es importante destacar que en ninguno de los ensayos realizados en pacientes naive se han desarrollado mutaciones de resistencia a DTG, por lo que podríamos pensar que presenta una barrera genética superior a los tratamientos comparados.

El diseño del estudio presenta un bajo riesgo de sesgo y una buena aplicabilidad

El estudio FLAMINGO, fase III, abierto, de 96 semanas de duración, ha comparado la eficacia en pacientes naive de DTG frente a DRV/r. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. Esta variable mostró eficacia estadísticamente significativa. Sin embargo, teniendo en cuenta un delta de 12%, consideramos que esta diferencia no es clínicamente relevante. Los resultados de este estudio en la semana 96 sí muestran diferencia estadística y clínicamente relevante.

Un ensayo pivotal fase III (SAILING) ha evaluado el empleo de DTG en pacientes con fracaso viral previo sin exposición a InInt, considerando como variable principal la proporción de pacientes que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. El ensayo SAILING confirmó superioridad estadística de DTG frente a RAL, ambos combinados con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que incluía hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo) (Diferencia de proporciones 7% [0,15 a 13,85]). Al igual que en el paciente naive y considerando el valor delta de 12% descrito en el ensayo, no consideramos que las diferencias sean clínicamente relevantes.

Los diseños de los ensayos SINGLE, SPRING-2 y SAILING presentan un bajo riesgo de sesgo y una buena aplicabilidad. El diseño del estudio FLAMINGO sí presenta un alto riesgo de sesgo, ya que no es ciego.

Teniendo en cuenta estos resultados y considerando que el fracaso a los tratamientos anteriores no supone un perjuicio irreversible y que existen otras alternativas terapéuticas podemos considerarlos ATE en las poblaciones e indicaciones vistas frente a EFV/FTC/TDF, RAL + FTC/TDF, RAL + ABC/3TC y EVG/COBI/FTC/TDF.

Con respecto a DRV, este último ha mostrado superioridad estadística y clínica a la semana 96 de tratamiento.

Dos ensayos pivotaes fase III (VIKING-3 y VIKING-4) han evaluado el empleo de DTG en pacientes con fracaso viral previo expuestos y con resistencia a inhibidores de la integrasa. El VIKING-3 es un ensayo multicéntrico abierto de un solo brazo en el que los pacientes recibieron DTG BID con tratamiento de base actualmente ineficaz. La variable principal era cambio medio del RNA viral desde el inicio al día 8, asociándose la respuesta con un patrón de mutaciones. Datos similares se obtuvieron del VIKING-4 (cambio en ARN VIH-1 plasmático basal de -1,2 copias/ml log<sub>10</sub> (IC 95% -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> copias/ml, p=0,001). Este ensayo, todavía en proceso, presenta un diseño como el VIKING-3 pero doble ciego controlado con placebo. Aunque ambos estudios sugieren que DTG BID puede ser eficaz en función del patrón de mutaciones en pacientes con tratamiento previo con RAL, son necesarios datos más maduros para realizar una evaluación de la eficacia del fármaco en estos pacientes.

La comparación indirecta en pacientes naive se realizó entre EVG/COBI/FTC/TDF, RAL+ FTC/TDF y DTG+ FTC/TDF. El comparador común fue EFV/FTC/TDF y la variable principal fue carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. No se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre las tres combinaciones de fármacos y para un delta del 10-12% tampoco diferencias clínicamente relevantes por lo que se declaran alternativas terapéuticas equivalentes.

## - Seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (15%), diarrea (16%) y cefalea (14%). En el ensayo SINGLE el porcentaje de pacientes que discontinuaron por efectos adversos fue mayor en el grupo control (2% vs 10% respectivamente). En el ensayo SPRING-2 no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que discontinuaron por efectos adversos entre DTG y RAL (2% vs 2%). Lo mismo ocurre en el ensayo SAILING. De manera global, podemos decir que DTG es un fármaco bien tolerado y que ha presentado efectos adversos similares a los del fármaco control.

## - Eficiencia

La eficiencia se ha comparado entre las pautas preferentes y alternativas en el paciente naive. De acuerdo al análisis coste-incremental, DTG para cualquiera de los precios calculados resulta la alternativa menos eficiente junto con RAL.

De acuerdo al análisis coste-eficacia incremental y según los datos del estudio SINGLE (DTG+ABC/3TC vs EFV/FTC/TDF), el coste eficacia incremental estimado es 53487 €, aunque también es compatible con un CEI entre 31500 € y 177503€.

Hay que tener en cuenta que el precio real de los antirretrovirales que se utilizan actualmente a nivel hospitalario son en general más reducidos que los oficiales.

## 9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es la siguiente:

- Que sea clasificado como C2, el medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a EFV/FTC/TDF, RAL + FTC/TDF, RAL + ABC/3TC y EVG/COBI/FTC/TDF. Además, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones anteriormente expuestas, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.
- Frente a DRV y frente a RAL en pacientes con CV basal por encima de 100.000 copias/mL: que sea clasificado como D, se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el período que la CFyT estime oportuno.

Esta propuesta no incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

En caso de la clasificación frente a DRV, habrá que tener en cuenta el coste de los fármacos en cada hospital y en cada momento, ya que DTG ha mostrado superioridad estadística y clínica en la semana 96, si bien es verdad que los pacientes que fallen con un primer tratamiento disponen de alternativas eficaces en segunda línea, incluido el propio dolutegravir.

## 9.4 Plan de seguimiento

El farmacéutico responsable de la dispensación de medicación a pacientes externos deberá responsabilizarse de que la dispensación de DTG se haga cumpliendo las recomendaciones específicas mencionadas en el apartado 9.3.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Dolutegravir. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/02753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/02753/WC500160680.pdf)
2. Data and statistics World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (último acceso 01 de marzo 2014)

3. Instituto nacional de estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/a043/a1998/&file=pcaxis> (último acceso 01 de marzo 2014)
4. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf> (último acceso 27 octubre 2015)
5. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Eng J Med.* 2013;369:1807-18.
6. Raffi F, Rachlis A, Stellbrin HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
7. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:927-35
8. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013 ;382:700-8.
9. Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients with Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014 Feb 23.
10. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:796-806.
11. Wohl D, Cohen C, Gallant JE et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has Durable Efficacy and Differentiated Long-Term Safety and Tolerability Versus Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir DF (ATR) at Week 144 in Treatment-Naïve HIV Patients. Program and Abstracts of the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, Colorado. Abstract H-672a.
12. Canadian guidelines for management and treatment of HIV/Hepatitis C coinfection in adults. (2013). Disponible en: [http://www.pulsus.com/pdfs/15871\\_hull.pdf](http://www.pulsus.com/pdfs/15871_hull.pdf) (último acceso 01 de marzo 2014)
13. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013). *British HIV Association HIV Medicine* (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85. Disponible en: [http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029\\_2.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf) (último acceso 01 de marzo 2014)
14. Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (October, 2013). Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/news/1392/hhs-panel-on-antiretroviral-guidelines-for-adults-and-adolescents-updates-recommendations-on-preferred-insti-based-regimens-for-art-naive-individuals> (último acceso 01 de Marzo 2014)
15. Feinberg J, Clotet B, Khuong MA et al. Once-Daily Dolutegravir (DTG) Is Superior to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral-Naive Adults: 48 Week Results from

- FLAMINGO (ING114915). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Denver, September 10-13, 2013. Abstract H-1454a.
16. Viani RM, Zheng N, Alvero C, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG; GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093 [abstract 172]. Paper presented at: IDWeek 2013; October 2-6, 2013; San Francisco, CA.
  17. Wohl D, Cohen C, Gallant JE et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has Durable Efficacy and Differentiated Long-Term Safety and Tolerability Versus Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir DF (ATR) at Week 144 in Treatment-Naïve HIV Patients. Program and Abstracts of the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, Colorado. Abstract H-672a.
  18. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-246.
  19. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229-237.
  20. Cohen C, Wohl D, Arribas J et al. STaR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults Week 96 Results. 14th European AIDS Conference, Brussels, 16-19 October 2013. Abstract LBPE 7/17.
  21. Bonaventura Clotet, Judith Feinberg et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b. *Lancet* 2014; 383: 2222–31.
  22. Jean-Michel Molina, Bonaventura Clotet et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet* 2015; 2:127-136.
  23. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
  24. Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. 2008. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>
  25. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014 Jan 22;311(4):405–11.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Elena Calvo Cidoncha

– **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

– **Institución que le vincula al informe.** Ej.: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.  
 (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: Autora

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 01/03/2014

FIRMA Elena Calvo Cidoncha

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos: María de las Aguas Robustillo Cortés**

– **Institución en la que trabaja: Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej.: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.  
 (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: Autora

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 01/03/2014

FIRMA María de las Aguas Robustillo Cortés

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** M<sup>a</sup> José Gimeno Jordá
- **Institución en la que trabaja:** Agencia Sanitaria Hospital de Poniente
- **Institución que le vincula al informe.** Ej.: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: Revisora

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA: 1/5/2014

FIRMA: M<sup>a</sup> JOSE GIMENO JORDA

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Esmeralda Ríos Sánchez

– **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real

– **Institución que le vincula al informe.** Ej.: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.  
 (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: Tutora

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 15/02/2016

FIRMA Esmeralda Ríos Sánchez





# **4. ENZALUTAMIDA en Cáncer próstata metastásico resistente a la castración (prequimioterapia).**

## **AUTORES**

M<sup>a</sup> Dolores Alvarado  
Emilio J. Alegre del Rey  
Inmaculada Reyes Torres  
Manuel J. Cárdenas Aranzana.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# ENZALUTAMIDA en cáncer próstata metastásico resistente a la castración (previo a quimioterapia)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Febrero de 2015  
(Revisado febrero 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud .....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	6
4.1 Mecanismo de acción.....	6
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	6
4.3 Posología, forma de preparación y administración. ....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	7
4.5 Farmacocinética. ....	7
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	8
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	8
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	9
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. ....	12
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	15
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .....	15
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	15
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	15
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	15
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia .....	15
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	17
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	17
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	18
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	18
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	18
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	18
6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	20
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad .....	20

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....	20
7. AREA ECONÓMICA.....	21
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	21
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	21
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	21
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	22
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	22
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	22
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	23
8.1 Descripción de la conveniencia .....	23
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	23
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	23
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	23
9.2 Decisión .....	24
9.3 Condiciones de uso .....	24
10. BIBLIOGRAFÍA .....	25

**Glosario:**

**AEMPS:** agencia española del medicamento y productos sanitarios.

**CDER:** Center for Drug Evaluation and Research.

**CPRCm:** cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

**EAU:** European Association of Urology.

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

**EMA:** European Medicines Agency.

**EPAR:** European public assessment reports.

**EQ-5D:** European Quality of Life Five Domain Scale.

**ESMO:** European Association of Urology.

**FACT-P:** Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**GCPT:** Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

**IPT:** Informe de posicionamiento terapéutico.

**PSA:** antígeno prostático específico.

**LHRH/GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina, también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante.

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.

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

**NYHA:** New York Heart Association.

**PCWG2:** Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.

**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

**SMC:** Scottish Medicines Consortium.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Alvarado Fernández MD, Alegre del Rey EJ, Reyes Torres I, Cárdenas Aranzana MJ. ENZALUTAMIDA en cáncer próstata metastásico resistente a la castración (previo a quimioterapia). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero de 2015 (Actualizado 01/02/2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Enzalutamida

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia aún no está clínicamente indicada<sup>1</sup>.

**Autores / Revisores:** María Dolores Alvarado Fernández\*, Emilio Alegre del Rey\*\*, Inmaculada Reyes Torres\*\*\*, Manuel J Cárdenas\*\*\*

\* Hospital Universitario "Virgen Macarena". \*\*Hospital Universitario de Puerto Real. \*\*\*Hospital Universitario Reina Sofía

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Evaluación del grupo GHEMA por tratarse de una nueva indicación aprobada de un medicamento con dispensación hospitalaria y elevado impacto.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Enzalutamida

**Nombre comercial:** Xtandi®

**Laboratorio:** Astellas Pharma Europe, B.V.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Tratamiento endocrino, otros antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas. Código ATC: L02BX

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario

**Información de registro:** Procedimiento centralizado.

### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Cápsulas blandas 40mg	112	698718	2533,33€

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

El cáncer de próstata es el tumor maligno urogenital más frecuente en hombres de edad avanzada y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Europa. Se trata de un

importante problema de salud, especialmente en países desarrollados con mayor proporción de hombres de edad avanzada en la población general<sup>2</sup>. En España, la incidencia y mortalidad estimada de cáncer de próstata en 2012 fue de 27.853 nuevos casos al año (96,8 nuevos casos/100.000/año) y 5.481 muertes al año (15,2 muertes/100.000/año)<sup>3</sup>.

<b>Cáncer de Próstata Metastásico resistente a la castración</b>	
Definición	Los criterios que definen el cáncer de próstata resistente a la castración son: • Niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dL o 1,7 nmol/l. • Progresión bioquímica: niveles aumentados de antígeno prostático específico (PSA) en 3 mediciones, distanciadas al menos una semana entre sí, con 2 elevaciones superiores al 50% respecto del nadir y un PSA > 2ng/mL. • Progresión radiológica: Aparición o progresión de dos o más lesiones óseas o de tejidos blandos <sup>3</sup> .
Principales manifestaciones clínicas	El crecimiento local del tumor puede producir síntomas de obstrucción urinaria (disminución del flujo urinario, urgencia, nocturia y vaciado vesical incompleto). El cáncer de próstata también se puede presentar con síntomas de metástasis, como dolor óseo, fracturas patológicas o síntomas causados por el compromiso de la médula ósea.
Incidencia y prevalencia	La incidencia y mortalidad estimada de cáncer de próstata en España en 2012 fue de 27.853 nuevos casos y 5.481 muertes al año <sup>4</sup> .
Evolución / Pronóstico	La mediana de supervivencia de los pacientes es de 24 a 48 meses después de la aparición de la resistencia a la castración <sup>5</sup> .
Grados de gravedad / Estadaje	Estadio IV: cualquier T-cualquier N- M>0 (metastásico).
Carga de la enfermedad*	Se ha comentado anteriormente la mortalidad en nuestro entorno. No disponemos de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad.

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador.

### **3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

El objetivo del tratamiento farmacológico en los pacientes con cáncer de próstata metastático es paliativo: aumentar la supervivencia y la calidad de vida.

La práctica terapéutica actual considera como primera línea la hormonoterapia, con supresión androgénica mediante agonistas de la LHRH u orquidectomía, o bien bloqueo androgénico completo (agonista LHRH más antiandrógeno). Si falla la primera línea hormonal, en ocasiones se puede intentar un segundo tratamiento hormonal:

- Si la supresión androgénica pierde eficacia, se añadirá un antiandrógeno a la terapia.
- Si lo que fracasa es el bloqueo androgénico completo, se retirará el antiandrógeno.

La quimioterapia con docetaxel más prednisona ha demostrado un beneficio en supervivencia (2,9 meses de diferencia mediana) y calidad de vida, así como en reducción del dolor y de PSA (Tannock 2004)<sup>6</sup>. Sin embargo, por su toxicidad (neutropenia severa, diarrea, y otras toxicidades) y por la falta de alternativas, su uso se reservaba para situaciones en las que la sintomatología era relevante, en la cuales la calidad de vida mejora globalmente, a pesar de la toxicidad.

Los resultados del estudio CHARTED presentados en ASCO 2014 y actualizados en una publicación en el año 2015<sup>7</sup>, en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible. Sólo los pacientes metastásicos de debut al diagnóstico, mostraron un beneficio estadísticamente significativo en mediana de supervivencia global. Esta diferencia fue aún mayor en el subgrupo de pacientes con alta carga tumoral; ADT + docetaxel: 49,2 meses vs ADT: 32,2 meses; HR=0,60 IC95% (0,45-0,81), p=0,0006. Sin embargo, los pacientes que fueron previamente tratados en un estadio previo (enfermedad localizada) y aquellos de baja carga tumoral, no presentaron un beneficio estadísticamente significativo en SG (baja carga tumoral HR 0,63 (IC95%0,34-1,17); previamente tratados HR 0,55 (IC95% 0,23-1.31).

En 2012, abiraterona combinada con prednisona demostró mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión radiológica en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previa para el CPRCm comparado con prednisona sola (Ryan 2013)<sup>5</sup>. Los datos del análisis final recientemente publicado en febrero 2015 confirman también la mejora en supervivencia global<sup>8</sup>: 4,4 meses de diferencia de medianas. Aunque esta medida probablemente sobreestima el beneficio en supervivencia, pues las curvas están más separadas en la parte media de la tabla, donde se mide la diferencia de medianas.

Otras opciones de tratamiento son la inmunoterapia con sipuleucel-T y radiofármacos como cloruro de radio 223. Sipuleucel está asociado con una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global comparada con placebo en hombres con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Sin embargo, esta terapia no retrasa la progresión de la enfermedad o deterioro de calidad de vida (Kantoff 2010)<sup>9</sup>.

El cloruro de radio 223, mostró mejora en supervivencia global en el subgrupo de pacientes que no había recibido quimioterapia previa (Parker 2013)<sup>10</sup>.

Otros fármacos que bloquean la actividad de los andrógenos también pueden ser utilizados, como los estrógenos, corticoides (dexametasona o prednisona) y el antifúngico ketoconazol, por su inhibición de la producción de testosterona al inhibir el citocromo p450. Ninguno de éstos ha mostrado aumento de la supervivencia. El uso de ketoconazol sería previo al diagnóstico definitivo de CPRC, unido a la segunda maniobra hormonal cuando esta consiste en la retirada de antiandrógeno. Se ha visto que los pacientes respondedores a ketoconazol tienen una supervivencia aumentada, pero este diseño no permite saber si es debido al tratamiento o a que la respuesta al mismo es un marcador de protección<sup>11</sup>.

Los tratamientos con cabazitaxel más prednisona (de Bono 2010)<sup>12</sup>, abiraterona más prednisona (de Bono 2011)<sup>13</sup> y enzalutamida (Scher 2012)<sup>14</sup> han demostrado aumento en supervivencia en pacientes con CPRCm tras quimioterapia basada en docetaxel.



Figura 1: Tratamientos del cáncer de próstata y evolución de los niveles de PSA durante la enfermedad<sup>15</sup>.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Enzalutamida	Docetaxel	Abiraterona
Presentación	Cápsulas 40mg	Viales 80mg o 160mg	Comprimidos 250mg
Posología	160mg/24h	75 mg / m <sup>2</sup> cada 21 días	1000mg/ 24h
Indicación aprobada en FT	-Tratamiento de hombres adultos con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. -Tratamiento de hombres adultos con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.	Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con CPRCm refractario a hormonas.	-Tratamiento del CPRCm en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. -Tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.
Mecanismo de acción	Terapia hormonal	Quimioterapia	Terapia hormonal.
Efectos adversos recogidos en ficha técnica	Principal toxicidad: fatiga/astenia e hipertensión arterial	Reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, edema periférico	Edemas, transaminasemia, hipopotasemia, toxicidad cardíaca e hipertensión.
Utilización de recursos	No requiere hospital de día	Administración en hospital de día	No requiere hospital de día
Conveniencia	Administración oral. No interacción con alimentos	Administración IV	Administración oral. Necesario de uso de corticoides.
Características diferenciales	Buen perfil de toxicidad. Poca experiencia de uso. Riesgo de crisis epilépticas.	Amplia experiencia de uso. Existen genéricos.	Inhibidor CYP17 Buen perfil de toxicidad.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Enzalutamida es un inhibidor potente que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, la translocación nuclear de los receptores activados y la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA (28/11/2014): enzalutamida está aprobado para:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

FDA (09/2014): tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

**Dosis:** 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

**Normas de administración:** Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (puede aumentarse el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática).

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

**Pediatría:** No existe una recomendación de uso específica para enzalutamida en la población pediátrica.

**Personas de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

#### 4.5 Farmacocinética.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La semivida terminal media de enzalutamida ( $t_{1/2}$ ) en pacientes que han recibido una dosis oral única, es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en, aproximadamente, un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula, aproximadamente, 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza principalmente por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es igual de activo que enzalutamida. Enzalutamida es poco soluble en agua.

**Absorción:** La concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 2 horas después de la administración. Se estima que la absorción oral de enzalutamida es como mínimo del 84,2%. Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción.

**Distribución:** El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hemoencefálica. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%.

**Biotransformación:** Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5. Sus metabolitos principales son: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo).

Los estudios in vivo han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8.

**Eliminación:** El aclaramiento medio (CL/F) de enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h. Tras la administración oral de 14C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida sin modificar).

**Linealidad:** No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C<sub>min</sub> de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA<sup>16</sup> (10/2014) y del informe CDER de la FDA<sup>17</sup> (9/2014), en los que se describe un ensayo pivotal fase III.

En fecha 27/01/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed Clinical Queries. Utilizando como descriptor [enzalutamida], se obtuvieron en la opción de "clinical queries (narrow)" 9 resultados, encontrando una sola referencia en la indicación estudiada, correspondiente al ensayo pivotal fase III descrito en el informe EPAR y CDER.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Eficacia	Enunciado	Definición	V. intermedia o final
Variables principales	Supervivencia global	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
	Supervivencia libre de progresión radiológica	Tiempo desde la aleatorización hasta progresión radiológica o muerte en los 168 días después de la interrupción del tratamiento.	Intermedia
Variables secundarias	Tiempo hasta primer evento óseo		Final
	Tiempo iniciación quimioterapia		Final
	Tiempo progresión PSA	Tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la PSA según criterios PCWG 2	Intermedia
	Respuesta PSA ≥ 50%	Disminución ≥50% de los niveles de PSA con respecto al valor basal	Intermedia
	Tasa de respuesta en tejidos blandos	Definido por criterios RECIST	Intermedia
Variables exploratorias	Calidad de vida	Calidad de vida medido por escala FACT-P y EQ-5D	Final
	Respuesta PSA ≥ 90%	Disminución ≥90% de los niveles de PSA con respecto al valor basal	Intermedia
Seguridad	Enunciado	Definición	V. intermedia o final
Variables secundarias	Mediana sin eventos adversos		Final

	Incidencia eventos adversos		Final
	% pacientes con eventos adversos grado $\geq 3$		Final
	Mediana tiempo hasta primer evento adverso grado $\geq 3$		Final
	Tasa eventos adversos grave (%)		Final
	Eventos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento.		Final
	Eventos adversos que causaron la muerte		Final

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. PREVAIL. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Beer TM et al. 2014<sup>18</sup>.**

- **Nº de pacientes:** 1.717 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.  
 - **Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.  
 - **Tratamiento grupo activo:** enzalutamida 160 mg/24h (4 cápsulas de 40mg)  
 - **Tratamiento grupo control:** placebo  
 El tratamiento se mantiene hasta que haya progresión radiológica o evento relacionado con el esqueleto, pero puede continuarse hasta que se inicie quimioterapia citotóxica o de un agente en investigación.  
**-Criterios de inclusión:** adenocarcinoma de próstata histológica o citológicamente confirmado sin diferenciación neuroendocrina o características células pequeñas; terapia de privación de andrógenos en curso con un análogo de GnRH u orquiectomía, para los pacientes que no tienen orquiectomía debe haber un plan para mantener la eficacia de la terapia de análogos de GnRH durante la duración del ensayo; nivel de testosterona en suero  $\leq 50$ ng/dL en la visita de inicio, los pacientes que recibieron tratamientos con bifosfonatos debían estar al menos 4 semanas con dosis estables, progresión de la enfermedad definido como uno o más de los siguientes criterios: (1) progresión PSA definido como un mínimo de 2 del nivel del PSA con un intervalo de  $\geq 1$  semana entre cada determinación. (2) Progresión de la enfermedad en tejidos blandos según criterios RECIST 1.1. (3) Progresión ósea definida por PCWG2 con 2 o más nuevas lesiones en gammagrafía ósea. Enfermedad metastásica documentada por lesiones óseas en escáner óseo o enfermedad medible en tejidos blandos por CT/MRI. No haber recibido quimioterapia previamente para el cáncer de próstata, asintomático o mínimamente sintomático para el cáncer de próstata correspondiente a un ECOG 0-1 y esperanza de vida estimada en  $\geq 6$  meses. Se admitieron pacientes con afectación visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (clase 1 o 2 NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico.  
**-Criterios de exclusión:** metástasis en el cerebro o enfermedad epidural activa; historial de convulsiones, incluyendo pérdida del conocimiento, o ataque de isquemia transitoria en los 12 meses previos a la inscripción (visita del día 1), uso de opiáceos para el dolor del cáncer de próstata dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización (visita día 1); radioterapia para el tratamiento del tumor primario dentro de las 3 semanas previas a la aleatorización (visita día 1); radioterapia para el tratamiento de metástasis; tratamiento con antagonistas de los receptores de andrógenos (bicalutamida, flutamida, nilutamida), 5  $\alpha$ -reductasa (finasteride, dutasteride), estrógenos, ciproterona, tratamiento sistémico biológico para el cáncer de próstata u otros agentes con actividad antitumoral dentro de las 4 semanas de la inscripción (visita día 1); historia de progresión del cáncer de próstata a ketoconazol; uso previo o participación en ensayo clínico con agentes inhibidores de la síntesis de andrógenos.(ej: abiraterona, TAK-700, TAK-683, TAK-448) o inhibidores del receptor androgénico (ej: BMS 641988); uso de productos a base de hierbas que pueden disminuir los niveles de PSA o dosis de corticosteroides sistémicos mayores que el equivalente a 10 mg de prednisona / prednisolona por día en las 4 semanas previas.  
 - **Pérdidas:** ninguna  
 - **Tipo de análisis:** Intención tratar.  
**-Cálculo de tamaño muestral:** Se calculó incluir 1.680 pacientes para, una vez alcanzados 785 eventos, obtener una potencia estadística del 85% que permita observar un HR de 0,81, asumiendo un error tipo I de 0.05 (0.049 asignado a supervivencia global y 0.001 a supervivencia libre de progresión radiográfica).

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Enzalutamida N (872)	Placebo N (845)	Diferencia Mediana	HR	IC 95%	P
Resultado principal (medianas)						
-Supervivencia global.	32.4 meses	30.2 meses	2.2 meses*	0.71	0.6-0.84	<0,001
-Supervivencia libre de progresión radiográfica	No alcanzada	3.9 meses	-	0.19	0.15-0.23	<0,001
Resultados secundarios de interés						
- Mediana tiempo hasta el comienzo de quimioterapia.	28.0 meses	10.8 meses	17.2 meses	0.35	0.30-0.40	<0,001
- Mediana tiempo hasta primer evento óseo	31.1 meses	31.3 meses	-0.2 meses	0.72	0.61-0.84	<0,001
- Mediana tiempo hasta progresión de PSA sobre criterios PCWG2	11.2 meses	2.8 meses	8.4 meses	0.17	0.15-0.20	<0,001

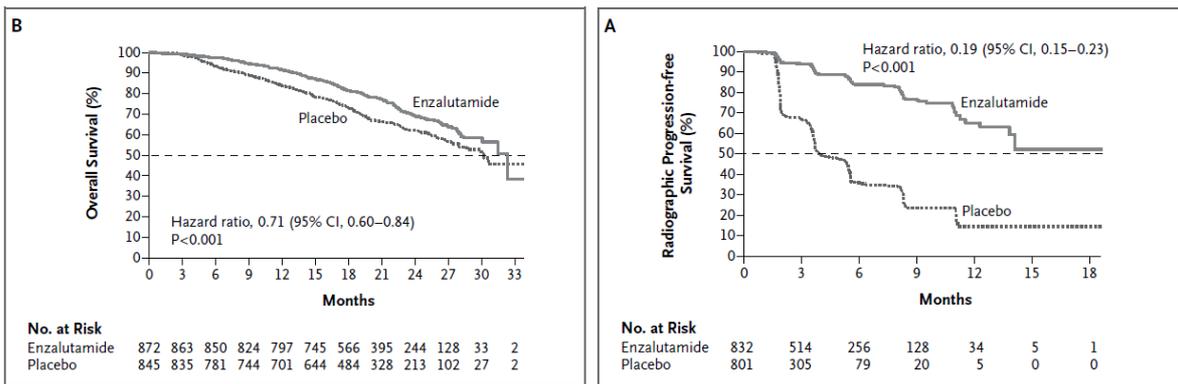
- Mediana tiempo hasta disminución escala FACT-P y EQ-5D	11.3 meses	5.6 meses	5.7 meses	0.63	0.54-0.72	<0,001
- Tasa respuesta PSA $\geq$ 50% respecto al nivel basal (%)	78%	3%	75%			<0,001
- Tasa respuesta PSA $\geq$ 90% respecto al nivel basal (%)	47%	1%	46%			<0,001
-Respuesta objetiva (%) (RECIST)						
• Completa	59%	5%	54%			<0,001
• Parcial	20%	1%				
	39%	4%				

PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate; EQ-5D: European Quality of Life Five Domain Scale.

\* Medianas de supervivencia alcanzadas al límite final de la gráfica con muy pocos pacientes a riesgo.

El análisis intermedio pre-especificado de SG y análisis final de SLPr ocurrió el 21 de octubre de 2013. La fecha de corte de datos para todos los análisis fue de 16 septiembre de 2013, a excepción de los datos de fecha de corte del 06 de mayo 2012 que fue utilizado para el análisis de SLPr. En el momento del análisis de SLPr había 1633 pacientes asignados aleatoriamente.

Gráficas de supervivencia (Kaplan-Meier). **Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Beer TM et al. 2014<sup>18</sup>.**



Análisis de supervivencia global y SLP por subgrupos. **Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Beer TM et al. 2014<sup>18</sup>.**

Figure S3. Subgroup Analyses for Overall Survival.

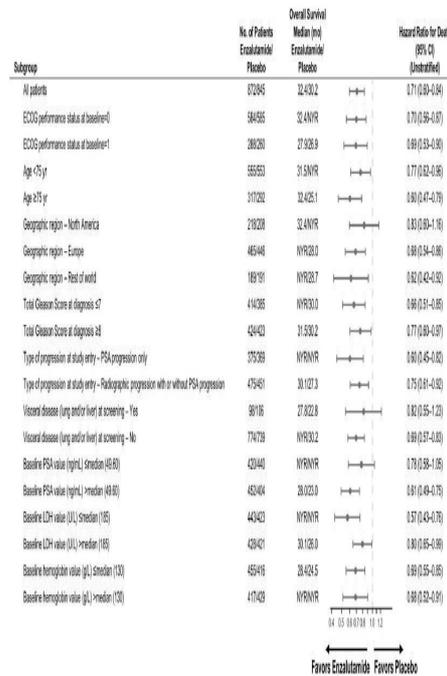
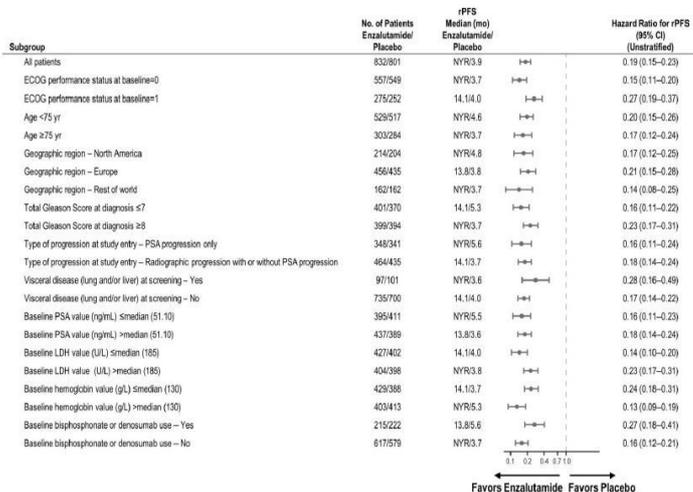


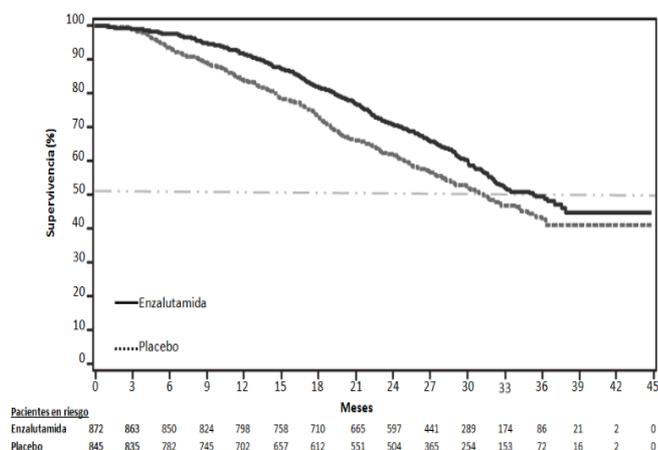
Figure S2. Subgroup Analyses for Radiographic Progression-Free Survival.



En el informe EPAR<sup>16</sup> aparece recogido un análisis más maduro de SLPr (fecha de corte de datos 16/09/2013) que incluye a todos los pacientes aleatorizados (1,717 pacientes) y mostró resultados coherentes en favor del tratamiento con enzalutamida (HR = 0,307 IC del 95%: 0.267-0.353, p<0,0001). La mediana de duración SLPr fue de 19,7 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida en comparación con 5,4 meses para los pacientes que recibieron placebo.

Un análisis actualizado de los datos de SG se realizó cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis fueron consistentes con los del análisis intermedio: 35,3 meses en el grupo de enzalutamida en comparación con 31,3 en el grupo placebo (HR= 0,77 IC del 95%: 0,67-0,88, p <0,0002). En el análisis actualizado 52% de los pacientes en el brazo de enzalutamida y el

81% en el brazo control habían recibido terapias posteriores para CRPCm que pueden influir en la supervivencia global.



Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Global basadas en el Análisis de Supervivencia actualizado en el Ensayo **Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy**. Beer TM et al. 2014<sup>18</sup>.

**Otros estudios:**

Estudio S-3100-1-01 (Fase I) y estudio CRPC-MDA-1 (fase II) evaluaron la eficacia de enzalutamida en un subgrupo de pacientes: 65 pacientes sin quimioterapia previa de 140 pacientes inscritos con CRPC metastásico y 12 pacientes sin quimioterapia previa de 60 pacientes inscritos con metastásico CRPC, respectivamente.

Este informe se centra, para el posicionamiento terapéutico de enzalutamida, en los datos disponibles del estudio en fase III.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.**

**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Se trata de un estudio aleatorizado y doble ciego, con bajo riesgo de sesgos (Anexo Tabla 5.2.b.A).

**B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

Los objetivos principales del estudio fueron determinar el beneficio de enzalutamida en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiográfica en comparación con placebo. Los objetivos secundarios y exploratorios fueron determinar el beneficio de enzalutamida en los marcadores clínicamente relevantes de progresión de la enfermedad y calidad de vida.

Se compara el fármaco frente a placebo. Actualmente el comparador ideal sería abiraterona, pero en el momento del diseño del ensayo no estaba aprobado para esta indicación.

Los pacientes incluidos parecen representativos de los que disponemos en nuestro medio. A diferencia del estudio pivotal de abiraterona, en este no se excluyen los pacientes con enfermedad visceral (metástasis hepáticas/pulmonares), que fueron un 11,2% y 12,5% de los incluidos en las ramas de enzalutamida y placebo, respectivamente.

Se excluye a los pacientes con ketoconazol previo, que podría tener utilidad en la segunda maniobra hormonal previa al diagnóstico de CPRC. Se permitió el tratamiento con sipuleucel T y abiraterona de forma concomitante a enzalutamida, una vez que se había confirmado progresión radiográfica o evento relacionado con el esqueleto. También pudieron utilizarlos después.

Tras una modificación del protocolo, se permitió el cruzamiento (enero 2014) de los pacientes tratados con placebo hacia enzalutamida. Estas actuaciones podrían sesgar los resultados, pero los análisis disponibles actualmente son realizados antes del cruzamiento.

Queda muy escasamente definida la retirada del tratamiento en el ensayo pivotal. Si bien para la retirada debe haberse producido progresión radiológica o un evento esquelético, el protocolo permite que se continúe el tratamiento a voluntad del clínico hasta que se decida tratamiento quimioterápico o inclusión en otro ensayo. No se aportan datos sobre los pacientes que continúan el tratamiento tras la progresión radiográfica, ni sobre los efectos de esta opción.

Ver 5.2.b. Tabla3 en Anexos.

El protocolo del estudio fue modificado 4 veces. La cuarta enmienda se realizó después de conocer los datos del estudio de abiraterona. Los cambios introducidos probablemente no modificaron las conclusiones del estudio.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El objetivo principal es la variable de máxima relevancia (supervivencia global). El ensayo demostró un aumento en supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiográfica en el brazo de enzalutamida. Los datos de un análisis actualizado (corte de datos en enero 2014), confirmaron las observaciones del análisis intermedio pre-especificado (HR=0.73, IC95% 0.63-0.85). La mediana de supervivencia no se ha alcanzado para el brazo de enzalutamida, lo que indica la aún inmadurez de los datos, aunque un HR de 0.73 sugiere un beneficio relevante.

La diferencia de medianas obtenida en el análisis provisional fue estimada (no se había alcanzado en el grupo de enzalutamida en el momento del análisis), situándose este valor al final de la gráfica cuando hay pocos pacientes a riesgo. No se debe comparar esta diferencia (2,2 meses) con los resultados de abiraterona (4,4 meses), por la razón ya expuesta y porque además sería una comparación indirecta no ajustada.

Para el posicionamiento de enzalutamida, habría que poner sus resultados en contexto de los de sus alternativas, como abiraterona en la mayoría de pacientes o docetaxel en pacientes con progresión rápida.

Los resultados de la otra covariable principal (SLPr) también fueron positivos (HR 0.186; IC del 95%: 0.149, 0.231).

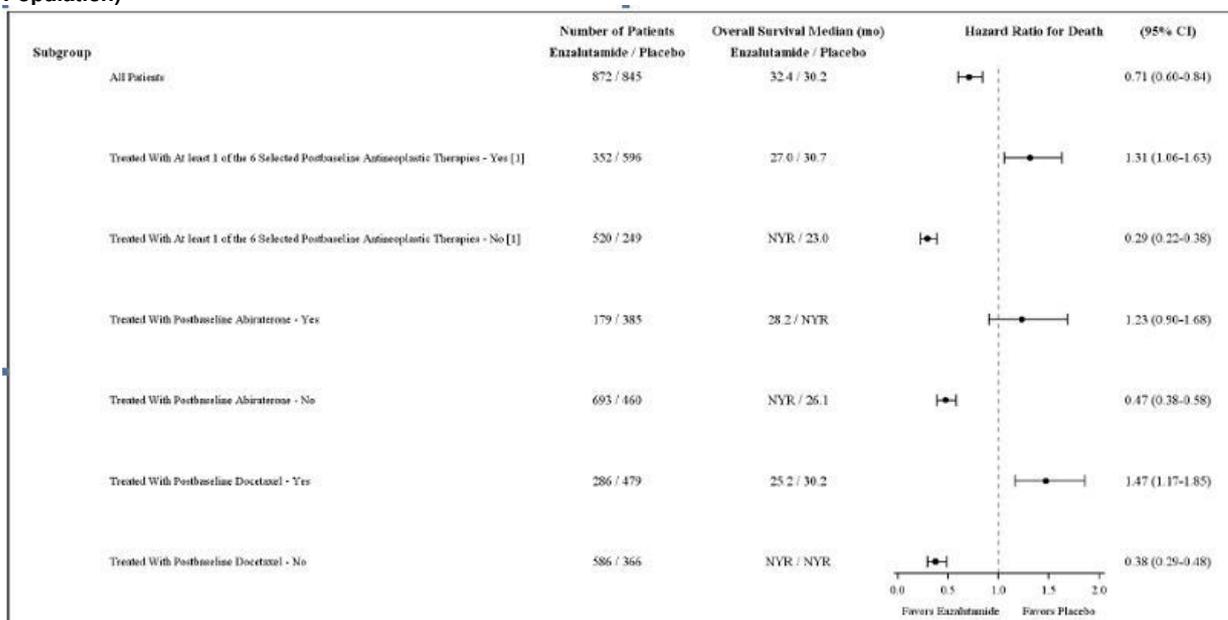
En cuanto a las variables secundarias, tiempo de inicio de la quimioterapia citotóxica, tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto, respuesta tejidos blandos, tiempo hasta la progresión de PSA, y respuesta del PSA  $\geq$  50%; y los resultados del análisis exploratorio (aunque deben interpretarse con cautela), favorecen al brazo de enzalutamida.

En cuanto al uso de terapias posteriores, hubo un uso mayor y más temprano en el brazo placebo (70,3%) en comparación con el brazo enzalutamida (40,3%).

El 20% de los pacientes en el brazo de enzalutamida recibió abiraterona como tratamiento posterior. El HR obtenido en este grupo de pacientes fue 1,23 (IC95% 0,89-1,68). El 30% de los pacientes en el brazo de enzalutamida recibió docetaxel como tratamiento posterior. El HR obtenido fue de 1,47 (IC95% 1,17-1,85). Estos datos, podrían sugerir una posible resistencia

cruzada. Los resultados de los estudios en curso proporcionaran más pruebas sobre el uso secuencial de abiraterona-enzalutamida.

**Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis of Selected Postbaseline Antineoplastic Therapies (ITT Population)**



The analysis data cutoff date is 2013-09-16.  
 Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.  
 [1] The 6 selected postbaseline antineoplastic therapies are Abiraterone, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamide, Sipuleucel-T, and Radium-223.  
 NYR = Not Yet Reached

En el análisis de SG por subgrupos, se puede observar que la eficacia se confirma en todos los subgrupos especificados, con excepción de los pacientes con nivel PSA basal ≤ 49.60 ng/ml y pacientes con metástasis hepáticas/pulmonares, lo cual puede estar influenciado por un tamaño de muestra pequeño en estos subgrupos.

**C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.**

**C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)**

Abiraterona y enzalutamida han presentado eficacia clínica relevante frente a prednisona y placebo, respectivamente. Carecemos de una comparación directa. La falta de un comparador común es una limitación importante para la comparación indirecta ajustada (ver apartado 5.3.b). Con la mejor evidencia disponible, y ante la dificultad de realizar una comparación indirecta ajustada con bajo riesgo de sesgos, la demostración de eficacia de ambos fármacos y la ausencia de evidencia que nos permita seleccionar un fármaco sobre otro a nivel de eficacia, indica la posibilidad de considerarlos ATE.

La comparación indirecta ajustada, con un posible sesgo en contra de abiraterona por encontrarse ésta comparada con prednisona y no con placebo, aporta un resultado que puede ser compatible con la declaración de ATE.

El perfil de seguridad tampoco nos muestra, a priori, diferencias relevantes que nos obliguen a decantarnos por un fármaco u otro en la mayoría de los pacientes. La comodidad para el paciente y condiciones de uso en el sistema sanitario tampoco genera preferencias relevantes.

Por tanto, consideramos que, con las posibles excepciones en grupos de pacientes concretos, como aquellos con afección visceral, que no serían candidatos a abiraterona, ambos fármacos pueden ser considerados ATE en pacientes con CPRCm sin quimioterapia previa.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponible.

#### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 06/02/2015 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. No se dispone de comparaciones indirectas publicadas para la indicación en CPRCm previo a quimioterapia.

##### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Para la realización de la comparación indirecta se realizó una búsqueda seleccionando los ensayos clínicos comparativos en CPRCm sin quimioterapia previa que evalúen la supervivencia global. Para la evaluación de ambos fármacos (abiraterona y enzalutamida) como alternativas terapéuticas equivalentes, consideramos como variable más relevante la supervivencia global, por ser una variable clínica final, y la más relevante de las incluidas en los estudios. Como valor delta (máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante) consideramos un HR de 0.80 y su inverso 1.25, que es el límite de relevancia clínica considerado para el cálculo de muestra del estudio pivotal de abiraterona/prednisona. Ambos fármacos han demostrado eficacia, ya sea frente a placebo (enzalutamida) o prednisona (abiraterona).

Sólo se encontraron dos estudios que cumplen los criterios de inclusión para la comparación indirecta; se trata de los dos ensayos pivotaes en fase III.

- 1) Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48<sup>5</sup>.
- 2) Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33<sup>18</sup>.

El mayor problema para la realización de la comparación indirecta ajustada es la ausencia de comparador común. Asimilar placebo a prednisona podría sesgar levemente los resultados en contra de abiraterona, por estar comparada con un fármaco activo.

Tabla 5.3.b.2.2

Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)

	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo tratamiento	Resultado grupo control	Dosis
<b>Ref 1 Abiraterona+ prednisona vs prednisona</b>	Fase III Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	SG SLPr	22,2 meses	Pacientes CPRCm no previamente tratados con quimioterapia	Mediana supervivencia global: NA	Mediana supervivencia global: 27,2 meses (IC95% 26 a NA)	Abiraterona 1000mg + Prednisona 10 mg

<b>Ref 2</b> <b>Enzalutamida vs placebo</b>	Fase III Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	SG SLPr	22 meses	Pacientes CPRCm no previamente tratados con quimioterapia	Mediana supervivencia global:32,4 meses (IC95% 30,1 a NA)	Mediana supervivencia global:30,2 meses (IC95% 28,0 a NA)	Enzalutamida 160 mg
--	--	------------	----------	---	---	---	------------------------

NA: no alcanzada.

Existe un problema adicional para la comparación indirecta ajustada, y es la diferencia en los criterios de inclusión de ambos estudios, que permite pacientes con afección visceral sólo en el ensayo de enzalutamida. Se puede hacer una corrección usando solamente los datos del subgrupo sin afección visceral basal del estudio de enzalutamida, con pérdida de muestra y de precisión del resultado.

Por otra parte, es necesario comparar análisis de seguimiento similar; como el análisis de enzalutamida es aún poco maduro (no alcanza siquiera la mediana), no podemos usar tampoco un análisis más maduro de abiraterona.

En la tabla siguiente se compara indirectamente el resultado de enzalutamida vs placebo para el subgrupo de pacientes sin metástasis viscerales, con el de abiraterona+prednisona vs. prednisona. Los seguimientos respectivos son de una mediana de 22 meses para enzalutamida y de 22,2 meses para abiraterona.

<b>Tabla 5.3.b.2.4</b>				
<b>COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)</b>				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. SG Enzal vs placebo	NC/774	NC/739	0,69 (0,57-0,83)	<0,05
REFERENCIA 2. SG Abirat+pred vs pred	147/546	186/542	0,75 (0,61-0,93)	0,01
<b>Comparación indirecta ajustada</b>			RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)	p
Variable estudiada Enzal vs Abirat			<b>0.92 (0,69-1,22)</b>	<b>&gt;0,05</b>

NC: dato no conocido.

Se observa un resultado muy próximo a 1 pero muy impreciso, con un intervalo de confianza muy amplio que sería compatible con una diferencia relevante a favor de enzalutamida.

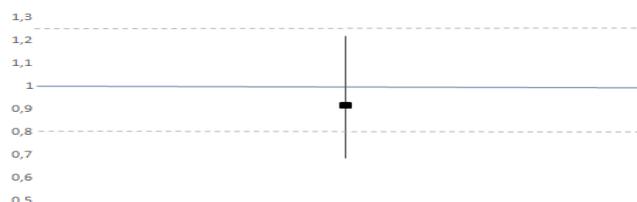


Figura 2: Comparación indirecta enzalutamida (subgrupo no metástasis viscerales) vs. abiraterona con referencia al margen de equivalencia clínica.

En la tabla siguiente se expone el resultado teniendo en cuenta el global de pacientes del estudio de enzalutamida. Puesto que no existe diferencia (interacción) entre los resultados de pacientes con o sin metástasis viscerales, esto permite tomar toda la muestra del estudio de enzalutamida y mejorar la deficiente precisión del resultado.

<b>Tabla 5.3.b.2.5</b>				
<b>COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)</b>				
	Eventos tto / N° de	Eventos control / N° de	RR/OR/HR/DM/DR	p

	pacientes (n1/N)	pacientes (n2/N)	(IC 95%)	
REFERENCIA 1. SG Enzal vs placebo	241/872	299/845	0,71 (0,60-0,84)	<0.001
REFERENCIA 2. SG Abirat+pred vs pred	147/546	186/542	0,75 (0,61-0,93)	0,01
<b>Comparación indirecta ajustada</b>				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
Variable estudiada Enzal vs Abiraterona	<b>0,95 (0,72-1,24)</b>			<b>&gt;0,05</b>

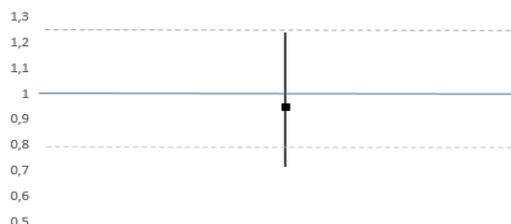


Figura 3: Comparación indirecta enzalutamida vs. abiraterona con referencia al margen de equivalencia clínica.

Tras ver estas comparaciones indirectas, limitadas porque no se trata verdaderamente del mismo control en los dos estudios, el valor de HR es prácticamente 1, si bien el IC95% excede el límite preespecificado de relevancia clínica. En este caso, se puede calcular cuál es la probabilidad de que apareciese un resultado de HR por debajo del límite (0,8), con la calculadora de Shakespeare et al.<sup>19</sup>. Este es del 17% si se tiene en cuenta el análisis de subgrupos del estudio de enzalutamida, y del 11% si se hace con la muestra completa. Teniendo en cuenta el posible sesgo desfavorable a abiraterona creemos que los datos de eficacia son plenamente compatibles con la declaración como ATE.

Sería interesante realizar una comparación indirecta complementaria sobre la variable SLP. Sin embargo, no disponemos de análisis de SLP de ambos estudios con un seguimiento similar.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

-NCCN: National Comprehensive Cancer Network<sup>20</sup>.

Realizan una clasificación en función de la existencia de metástasis viscerales. El tratamiento con enzalutamida lo recomiendan tanto en presencia de metástasis viscerales como en ausencia de ellas, en categoría 1.

Otras líneas clasificadas en la misma categoría son docetaxel más prednisona y abiraterona más prednisona (ausencia de metástasis viscerales o no candidatos a docetaxel).

-EAU: European Association of Urology<sup>21</sup>.

En la última actualización (marzo 2015) considera el tratamiento con enzalutamida como segunda línea hormonal con una categoría 1A.

-ESMO: European Society for Medical Oncology<sup>22</sup>.

En la actualización de julio 2015, enzalutamida lo recomiendan tanto en primera línea como en segunda línea (tras docetaxel) para el tratamiento de CPRCm (categoría 1A).

-AUA: American Urological Association<sup>23</sup>.

Las guías americanas recomiendan el tratamiento con enzalutamida en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con buen estado general previo al uso de docetaxel con categoría A.

- CUA: Canadian Urological Association 2015<sup>24</sup>.

Enzalutamida se recomienda como terapia de primera línea en el CPRCm en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Categoría 1A en la actualización Abril-Mayo 2015.

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Enzalutamida no ha sido aún evaluada por el NICE ni el Scottish Medicines Consortium (SMC) para su uso antes de la quimioterapia.

Desde julio de 2015 está disponible el Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio<sup>25</sup>. Sus conclusiones establecen que:

- Ambos tratamientos, enzalutamida y acetato de abiraterona, se pueden considerar alternativas terapéuticas válidas, siendo las características propias de cada paciente y perfil de toxicidad de los medicamentos, las que orienten hacia uno u otro tratamiento.
- Debido a las diferencias en los estudios de todos estos medicamentos, no es posible establecer comparaciones entre enzalutamida y acetato de abiraterona con respecto al resto de alternativas terapéuticas disponibles.

**CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT** Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en los balances beneficio/riesgo del medicamento evaluado y abiraterona, una vez realizado el análisis económico, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

El perfil de seguridad de enzalutamida en pacientes con CRPCm se deriva principalmente del ensayo pivotal (PREVAIL) descrito en el informe EPAR<sup>16</sup> de la EMA y CDER<sup>17</sup> de la FDA.

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los efectos adversos más frecuentes descritos de enzalutamida vs. placebo son fatiga (36% vs. 26%), dolor espalda (27% vs. 22%), estreñimiento (22% vs 17%), artralgias (20% vs. 16%), sofocos (18% vs. 8%), hipertensión (13% vs. 4%), astenia (13% vs. 8%), caídas (12% vs. 5%), pérdida de peso (11% vs. 8%) edema periférico (11% vs. 8%) y cefaleas (10% vs. 7%).

Otras reacciones adversas importantes notificadas incluyeron neutropenia (1,5% vs. 0,6%) y alteraciones cardíacas (10% vs. 8%).

En la tabla adjunta, extraída del informe CDER<sup>17</sup>, se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco enzalutamida en 871 pacientes para la indicación CPRCm sin quimioterapia previa al menos expuestos durante 12 meses en estudios controlados.

PREVAIL. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Beer TM et al. 2014 <sup>18</sup> .					
Fase III, doble ciego, controlado por placebo y aleatorizado					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (871)	Trat control N (844)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)

-Fatiga	36%	26%	10% (14,3 a 5,6)	<0,05	10 (18 a 7)
-Dolor espalda	27%	22%	5% (9,1 a 0,9)	<0,05	20 (107 a 11)
-Estreñimiento	22%	17%	5% (8,7 a 1,3)	<0,05	20 (79 a 11)
-Artralgia	20%	16%	4% (7,6 a 0,4)	<0,05	25 (270 a 13)
-Sofocos	18%	8%	10% (13,1 a 6,9)	<0,05	10 (15 a 8)
-Diarrea	16%	14%	-	>0,05	-
-Infección trato respiratorio superior	16%	10%	6% (9,2 a 2,8)	<0,05	17 (35 a 11)
-Hipertensión	13%	4%	9% (11,6 a 6,4)	<0,05	11 (16 a 9)
-Astenia	13%	8%	5% (7,9 a 2,1)	<0,05	20 (47 a 13)
-Caídas	12%	5%	7% (9,6 a 4,4)	<0,05	14 (23 a 10)
-Pérdida de peso	11%	8%	3% (5,8 a 0,2)	<0,05	33 (433 a 17)
-Edema periférico	11%	8%	3% (5,8 a 0,2)	<0,05	33 (433 a 17)
-Mareos	11%	7%	4% (6,7 a 1,3)	<0,05	25 (77 a 15)
-Disnea	11%	8%	3% (5,8 a 0,2)	<0,05	33 (433 a 17)
-Cefaleas	10%	7%	3% (5,6 a 0,4)	<0,05	33 (272 a 18)
-Alteraciones cardiacas	10%	8%	-	>0,05	-
-Hematuria	9%	6%	3% (5,5 a 0,5)	<0,05	33 (194 a 18)
-Infecciones tracto respiratorio inferior	8%	5%	3% (5,3 a 0,7)	<0,05	33 (148 a 19)
-Disgeusia	8%	4%	4% (6,2 a 1,8)	<0,05	25 (57 a 16)
-Insomnio	8%	6%	-	>0,05	-
-Deterioro mental	5%	1%	4% (6,2 a 1,8)	<0,05	25 (42 a 18)
-Ginecomastia	3%	1%	2% (3,3 a 0,7)	<0,05	50 (146 a 30)

(\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si  $p < 0,05$

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas con una frecuencia  $\geq 2\%$  en el brazo de enzalutamida en comparación con el grupo placebo (CDER)<sup>17</sup>.

La proporción de pacientes que presentaron efectos adversos grado  $\geq 3$  fue mayor en el grupo de enzalutamida (42,9%) que en el grupo de placebo (37,1%). Esta diferencia parece ser debida a un tiempo de exposición al fármaco más largo en el grupo de enzalutamida, y se comprueba porque, durante el primer año de tratamiento, la incidencia de efectos adversos grado 3 o superior fue inferior en la rama de enzalutamida, mientras que a partir de los doce meses se sumaron más casos de efectos adversos a la rama de enzalutamida (a los 12 meses, el 67,8% de los pacientes del grupo enzalutamida permanecía con el fármaco de estudio, en comparación con el 18,0% de los pacientes en el grupo placebo). Además, se observa que el tiempo hasta la aparición del primer evento adverso grado  $\geq 3$  fue mayor en el grupo de enzalutamida (22,3 meses) que en el grupo placebo (13,3 meses).

El efecto adverso de grado  $\geq 3$  más común en el grupo de enzalutamida fue la hipertensión.

La muerte debida a eventos adversos se produjo en 37 pacientes (4,2%) en el grupo de enzalutamida y 32 pacientes (3,8%) en el grupo de placebo (sin diferencia estadísticamente significativa). Las alteraciones cardiacas se informaron como causa de muerte en 7 pacientes (0,8%) en el grupo de enzalutamida vs. 3 pacientes (0,4%) en el grupo de placebo.

La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue comparable en los dos grupos de tratamiento (5,6% enzalutamida vs. 6,0% placebo).

La incidencia de neutropenia fue ligeramente superior en el grupo de enzalutamida (1,5% enzalutamida vs. 0,6% placebo). Sin embargo, la neutropenia de grado  $\geq 3$  fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,9% frente a 0,7%). En general, fue un evento adverso transitorio que no requirió la interrupción del tratamiento o modificación de dosis.

Según la ficha técnica<sup>1</sup>, las reacciones adversas en el grupo de enzalutamida en pacientes que habían recibido quimioterapia previamente (ensayo AFFIRM)<sup>14</sup> eran similares a las notificadas en el estudio pre-quimioterapia (PREVAIL)<sup>18</sup> a excepción de episodios convulsivos en el grupo de enzalutamida frente a placebo en el estudio AFFIRM (0,9%) que no se observó en el estudio PREVAIL, a pesar de criterios de inclusión menos estrictos (por ejemplo, se permitió el uso de medicamentos que bajan el umbral convulsivo).

En el estudio pivotal de abiraterona pre-quimioterapia (resultados del análisis final)<sup>8</sup> los principales eventos adversos descritos fueron edema periférico (31% vs. 24%), hipopotasemia (18% vs. 13%), hipertensión (24% vs. 14%), y trastornos cardiacos (23% vs. 19%), principalmente debidas al efecto mineralcorticoide.

### 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Sin datos adicionales

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponibles

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Insuficiencia renal:** según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCL)  $\geq 30$  ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado enzalutamida en insuficiencia renal grave (CrCL  $< 30$  ml/min) o enfermedad renal terminal.

**Insuficiencia hepática:** inicialmente no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática basal de leve a moderada. Se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo que podría traducirse en una prolongación en el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática.

**Personas de edad avanzada:** no se han observado diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes mayores de 65 años y pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis.

**Embarazo:** enzalutamida puede ser perjudicial para el feto según datos de estudios contradictorios en animales<sup>26</sup>. Este medicamento no se usa en mujeres, pero la ficha técnica recomienda medidas eficaces, durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores para evitar el embarazo, si los pacientes tuvieran relaciones sexuales con mujeres embarazadas o que puedan estarlo, pues se desconoce si el fármaco puede llegar al semen y causar algún efecto. Por otra parte, es posible que el uso de enzalutamida afecte a la fertilidad masculina.

**Lactancia:** se desconoce si enzalutamida se excreta en la leche humana

**Convulsiones:** se debe tener precaución al administrar enzalutamida a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otros factores de predisposición. El riesgo de crisis epilépticas puede ser mayor en los pacientes tratados con medicamentos concomitantes que reducen el umbral epiléptico.

**Interacciones:** enzalutamida es metabolizado por CYP2C8 y CYP3A4.

Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) ya que pueden aumentar el AUC y disminuir la C<sub>max</sub>. Si se administrasen simultáneamente la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. El uso concomitante de fuertes inhibidores del CYP3A4 (p.ej. itraconazol), aumenta el AUC, pero mantiene la C<sub>max</sub>, por lo que no es necesario ajustar la dosis al administrar simultáneamente enzalutamida con estos inhibidores.

Los inductores moderados del CYP2C8 y potentes de CYP3A4 (p. ej. rifampicina) durante el tratamiento con enzalutamida, aunque pueden reducir el AUC de la enzalutamida, al administrarse simultáneamente no necesitan ajuste de dosis. Igualmente, los fuertes inductores del citocromo CYP3A4 (p. ej: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina) e inductores moderados (p. ej: bosentan, efavirenz, etravirina) podrían alterar los niveles plasmáticos de enzalutamida.

Enzalutamida es un fuerte inductor del citocromo CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19, por lo que los niveles plasmáticos de omeprazol, warfarina y midazolam podrían estar disminuidos. El uso concomitante de enzalutamida con aquellos fármacos de estrecho rango terapéutico metabolizados por estos citocromos podrían verse disminuidos:

- CYP3A4: ciclosporina, fentanilo, ergotamina, quinidina, sirolimus, tacrolimus.
- CYP2C9: fenitoina, warfarina, acenocumarol.
- CYP2C19: omeprazol.

Enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P, por lo que los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de este transportador (p. ej. colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con enzalutamida.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	ENZALUTAMIDA 40mg/cápsula	ABIRATERONA 250mg/comprimido	DOCETAXEL*** 160mg/16ml
Precio unitario (PVL+IVA)	22,62€	22,62 €	36,40€
Posología	160mg/24h	1000mg/24h	75mg/m <sup>2</sup>
Coste día	90,47€	90,47 €	58,24€
Coste tratamiento completo *	45.054€	45.054 €	1.398€
Costes directos asociados **	-	27,39€	27,39€
Coste global o coste global tratamiento/año	45.054€	45.081,39 €	1.425€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	-	-27,39 €	43.629€

\*La duración del tratamiento con enzalutamida en el ensayo pivotal fue de 16,6 meses.  
 \*\*Coste prednisona 10mg/día.  
 \*\*\*Coste calculado para un individuo con superficie corporal de 1,7m<sup>2</sup> y 70 kg. Ciclos 21 días.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se ha encontrado ninguna evaluación farmacoeconómica.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

El cálculo del coste/eficacia usando la diferencia de medianas de supervivencia infraestimaría el beneficio del fármaco, como se ha comentado en el apartado de eficacia. Analizando la curva de supervivencia, parece más razonable calcular el coste/eficacia mediante la determinación del área bajo la curva<sup>27</sup>, que nos da como resultado, una diferencia de eficacia de 4,39 meses.

A continuación, calculamos el coste que supone el tratamiento por año de vida ganado (AVG) con enzalutamida frente a placebo.

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables continuas					
		VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Beer TM et al.	Principal	Supervivencia global (AUC)	0,37 años (4,39 meses)	45.054€	121.767 €/AVG

El CEI que obtenemos es desorbitado. El coste de enzalutamida debería reducirse aproximadamente un 67% para alcanzar los 40.000€/AVG y encontrarse así en el entorno de los dinteles habitualmente aceptados. En la actualidad, estos pacientes reciben tratamiento con abiraterona. Dado que se puede asumir una eficacia similar derivada de la comparación indirecta llevada a cabo, enzalutamida supondría el mismo coste que abiraterona.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En un hospital medio que atiende un área de 300.000 habitantes, se estiman 15 pacientes anuales candidatos a recibir abiraterona o enzalutamida, aplicando las estimaciones del laboratorio para el NHS para el tratamiento de abiraterona<sup>28</sup>.

Hay dos situaciones en las que los pacientes serían candidatos a docetaxel, lo que tendría su impacto en la reducción de costes, aunque posteriormente podrían recibir tratamiento con enzalutamida:

- 1) Pacientes con enfermedad visceral no candidatos a abiraterona. En el estudio de enzalutamida no hay diferencia estadísticamente significativa en este grupo de pacientes, posiblemente por bajo tamaño de la población.

No disponemos de datos suficientes para saber la proporción de pacientes con metástasis viscerales candidatos a tratamiento con enzalutamida en nuestro entorno, pero si se cumple la proporción del ensayo clínico serían 1-2 pacientes (asumimos 1,5 pacientes para los cálculos).

- 2) Pacientes sin afectación visceral, pero con progresión rápida de la enfermedad (por ejemplo: tiempo duplicación PSA<55 días).

#### Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1,5	43.629 €	0,37 AVG	65.443 €	0,55 AVG

Interpretación. Se estima que, durante un año, 1,5 pacientes podrían ser candidatos a docetaxel en lugar de enzalutamida, suponiendo una reducción en el coste anual de 65.443 €.

### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Para realizar la estimación del impacto económico se ha tenido en cuenta la incidencia de pacientes que reciben abiraterona<sup>25</sup> siendo de 5/100.000 habitantes, ya que la población candidata a recibir uno u otro fármaco para esta indicación es similar.

En Andalucía, con 8,4 millones de habitantes, corresponderían 420 candidatos a tratamiento con enzalutamida en la indicación evaluada.

#### Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
420	45.054€	0,37 AVG	18.922.680€	155,4 AVG

Interpretación. Se estima que durante un año podrían ser tratados hasta un total de 420 pacientes con enzalutamida. El coste anual para SAS sería de casi 19 millones de euros. Sin embargo, como ya se ha comentado en el apartado 7.2.b, la incorporación de enzalutamida para esta nueva

indicación, no supondría un coste adicional para el sistema de salud del que supone en la actualidad.

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

Enzalutamida es un tratamiento oral (4 cápsulas/día) al igual que abiraterona. Sin embargo, no precisa añadir corticoides ni presenta interacción con alimentos, lo que puede favorecer la adherencia al tratamiento con respecto a ésta.

### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que influya de forma apreciable. Para evitar desventajas, es preciso insistir en la adherencia y evitar cualquier polimedicación innecesaria, así como hacer un importante seguimiento de las posibles interacciones del fármaco con la medicación domiciliaria del paciente.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Enzalutamida ha sido aprobada por las agencias reguladoras en el tratamiento de CPRCm en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente asintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.

En el momento de la aprobación de enzalutamida para esta nueva indicación, las opciones disponibles eran:

- Abiraterona.
- Docetaxel para los pacientes que presenten progresión rápida de la enfermedad.

A continuación, resumimos la información más útil para el posicionamiento de enzalutamida en este entorno terapéutico.

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

- **Eficacia:** Enzalutamida ha demostrado ser superior a placebo aumentando la supervivencia global (mediana supervivencia 32,4 meses vs. 30,2 meses; HR 0,71, IC95% 0,60-0,84) y supervivencia libre de progresión (mediana supervivencia no alcanzada vs. 3,9 meses; HR 0,19, IC95% 0,15-0,3) en pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no está aún indicada. Un análisis actualizado de supervivencia global (corte de datos enero 2014), confirmaron las observaciones del análisis intermedio pre-especificado. No obstante, los datos de supervivencia global se obtienen al final de la gráfica cuando hay pocos pacientes a riesgo, por lo que son poco fiables. Los últimos datos publicados sobre abiraterona más prednisona, confirman su superioridad frente a prednisona (diferencia de medianas 4,4 meses; HR 0,81; IC95% 0,70-0,93).

Una comparación indirecta ajustada de enzalutamida vs. abiraterona muestra un HR de 0,95 (IC95% 0,72-1,24). El intervalo de confianza excede el límite pre-especificado de relevancia clínica (HR=0,80). La probabilidad de que apareciese un resultado de HR por debajo del límite es de un 11%. Estos resultados aportan, teniendo en cuenta un posible sesgo en contra de abiraterona por encontrarse ésta comparada con prednisona y no con placebo, que puede ser compatible con la declaración de ATE.

- **Seguridad:** Los efectos adversos más frecuentes descritos de enzalutamida vs. placebo fueron fatiga (36% vs. 26%), sofocos (18% vs. 8%), hipertensión (13% vs. 4%) y caídas (12% vs. 5%). La

proporción de pacientes que presentaron efectos adversos grado  $\geq 3$  fue mayor en el grupo de enzalutamida (42,9%) que en el grupo de placebo (37,1%). Esta diferencia parece ser debida a un tiempo de exposición al fármaco más largo en el grupo de enzalutamida.

El efecto adverso de grado  $\geq 3$  más común en el grupo de enzalutamida fue la hipertensión.

La incidencia de neutropenia fue ligeramente superior en el grupo de enzalutamida, sin embargo, fue un evento adverso transitorio que no requirió la interrupción del tratamiento o modificación de dosis. No hubo mayor incidencia de convulsiones en el grupo de enzalutamida, que sí se observó en el ensayo de enzalutamida post-quimioterapia, a pesar de criterios de inclusión menos estrictos (por ejemplo, se permitió el uso de medicamentos que bajan el umbral convulsivo).

En el estudio pivotal de abiraterona pre-quimioterapia los principales eventos adversos descritos fueron edema periférico (28% vs. 24%), hipopotasemia (17% vs. 13%), hipertensión (22% vs. 13%), y trastornos cardíacos (19% vs. 16%), principalmente debidas al efecto mineralcorticoide.

- **Comodidad:** Tanto enzalutamida como abiraterona son tratamientos orales. Sin embargo, enzalutamida no precisa añadir corticoides ni presenta interacción con alimentos, lo que puede favorecer la adherencia al tratamiento con respecto a abiraterona.

- **Eficiencia:** El precio actual de abiraterona y enzalutamida es el mismo.

El cálculo del coste/eficacia usando la diferencia de medianas de supervivencia infraestimaría el beneficio del fármaco. Se ha realizado la determinación del área bajo la curva obteniendo un resultado superior al del ensayo: 4,39 meses. A pesar de tomar este dato para realizar los cálculos, el precio es elevado e ineficiente.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Extrapolando datos locales a nivel andaluz, el número de pacientes candidatos a tratamiento en un año con enzalutamida serían aproximadamente 420 pacientes. El impacto presupuestario ascendería a casi 19 millones euros.

Balance beneficio/riesgo y beneficio/coste: El balance beneficio/riesgo y beneficio/coste de abiraterona y enzalutamida resultaría similar. Hay un pequeño porcentaje de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con docetaxel debido a progresión rápida de la enfermedad. En estos, el beneficio/riesgo es peor, por un beneficio similar y peor perfil de seguridad. El balance beneficio/coste sería mejor para docetaxel frente a enzalutamida o abiraterona.

## 9.2 Decisión

Se considera que enzalutamida y abiraterona pueden ser clasificados en la categoría C2: enzalutamida y abiraterona son de una eficacia y seguridad comparables en la indicación propuesta. Por tanto, se incluye en la Guía como Alternativa Terapéutica Equivalente a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Se considera ATE, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

## 9.3 Condiciones de uso

Se recomienda su uso en pacientes con CPRcM en los que la quimioterapia no está aun clínicamente indicada, debiéndose identificar aquellos pacientes con progresión rápida y/o

metástasis viscerales en los que parece más apropiado un tratamiento citostático debido al elevado riesgo de rápida progresión.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Xtandi®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf)
2. Cassinello J, et al. SEOM Clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clinical&TranslationalOncology* 2014;16(12):1060-1066. doi:10.1007/s12094-014-1225-3.
3. EAU Guidelines2015. Disponible en : [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf).
4. <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=29&Gender=1>
5. Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48.
6. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
7. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
8. Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60.
9. Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
10. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-2.
11. Small EJ, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A Phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22:1025-33.
12. de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised openlabel trial. *Lancet* 2010;376:1147-5.
13. de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
14. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
15. <http://www.onclive.com/specialty/prostate-cancer>.

16. Xtandi®. European Public Assessment Report (EPAR, EMA). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002639/WC500180617.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf) [consultado 26.1.2015].
17. Xtandi®. Center for Drug Evaluation and Research (CDER, FDA). Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/203415s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203415s003lbl.pdf) [consultado 26.1.2015].
18. Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33.
19. Shakespeare TP, et al. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349-1353.
20. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
21. EAU guidelines on prostate cancer. Actualización Marzo 2015. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
22. Parker C. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v69–v77.
23. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Actualización Marzo 2015. Disponible en: <https://www.auanet.org/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm>.
24. Fred Saad et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2015;9(3-4):90-6.
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®). Fecha de publicación: 30 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-enzalutamida-Xtandi.pdf>
26. Product Information: XTANDI(R) oral capsules, enzalutamide oral capsules. Astellas Pharma US, Inc. (per FDA), Northbrook, IL, 2014.
27. Alegre-Del Rey EJ, Diaz-Navarro J, Fenix-Caballero s, Lopez-Vallejo JF, Martinez-Diaz C, Rios-Sanchez E, et al. Area-based measures for assessing survival benefit in Kaplan-Meier's curves. *Eur. J. Cancer.* 2013;49:S192-3.
28. Juan José Ramos Báez, Emilio Alegre Del Rey. ABIRATERONA en cáncer de próstata metastásico (previo a quimioterapia). 2013.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento.

**Nombre, fecha y firma:**

**María Dolores Alvarado Fernández, Emilio Alegre del Rey, Manuel Jesús Cárdenas  
Febrero 2015.**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento se evalúa.

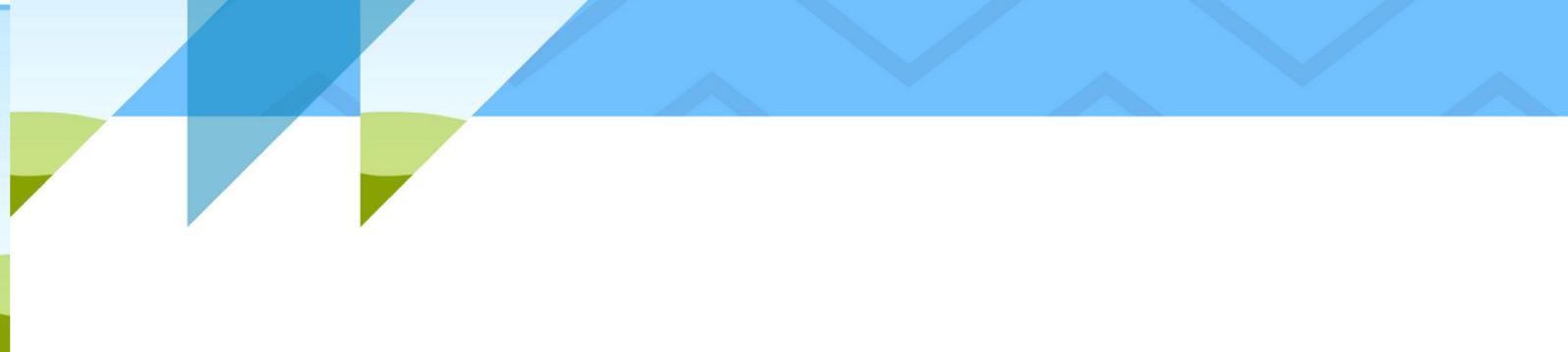
Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

## ANEXOS

<b>Tabla 5.2.b.A. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)</b>			
<b>Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración	Evaluación del riesgo de sesgo
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Asignación aleatoria	Bajo riesgo
Ocultación de la Asignación	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Asignación aleatoria 1:1	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Describir las medidas utilizadas para cegar a los participantes y al personal de estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante	Doble ciego controlado con placebo	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Describir las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante.	Doble ciego	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultados incompletos	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluido los abandonos y las exclusiones del análisis.	Sin datos	-
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados	Sin datos	-

<b>5.2.b.B. Tabla 3</b>		
<b>CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	<b>SI /NO</b>	<b>JUSTIFICAR</b>
<b>¿Considera adecuado el comparador?</b> ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	Se compara el fármaco frente a placebo. Actualmente el comparador ideal sería abiraterona, pero en el momento del diseño del ensayo no estaba aprobado para esta indicación.
<b>¿Son importantes clínicamente los resultados?</b>	Sí	Muestra un HR para SG de 0.71 (IC95% 0.60-0.84) p<0.001 y para SLPr de 0.19 (IC95% 0.15-0.23) p<0.001.
<b>¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?</b>	Sí	Se usa como variable principal la supervivencia global que es la variable final más relevante.
<b>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</b>	Si/No	Los criterios de inclusión son adecuados, a excepción de que se excluyen los pacientes que han progresado a ketoconazol.
<b>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</b>	No	Habría que comprobar la eficacia y la eficiencia de otras estrategias terapéuticas, como es el uso de abiraterona o docetaxel.
<b>Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio.</b>		Se permitió el tratamiento concomitante con sipuleucel T durante el estudio y abiraterona una vez que se había confirmado progresión radiográfica o evento relacionado con el esqueleto. Tras una modificación del protocolo, se permitió el cruzamiento (enero de 2014) de los pacientes tratados con placebo hacia enzalutamida. Estas actuaciones podrían sesgar los datos publicados.





# **5. IBRUTINIB en Leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto**

## **AUTORES**

M<sup>a</sup> Belén Domínguez Aguado  
Emilio J. Alegre del Rey  
Rosa Millán García.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# IBRUTINIB (monoterapia) Leucemia Linfocítica Crónica y Linfoma de Células del Manto

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2014  
(Revisado abril 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento .....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud .....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	5
3.3 Características comparadas con alternativas similares .....	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA .....	10
4.1 Mecanismo de acción .....	10
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración .....	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales .....	12
4.5 Farmacocinética .....	13
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA .....	13
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	13
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	13
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	14
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	27
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	34
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .....	34
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	34
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) .....	34
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas .....	34
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia .....	35
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	35
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	35
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	36
5.4.3 Opiniones de expertos .....	37
5.4.4 Otras fuentes .....	37
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD .....	38
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	38
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	38
6.2 Ensayos Clínicos comparativos .....	46
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad .....	46
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....	46
7. AREA ECONÓMICA .....	48
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	48
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....	51

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	51
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	52
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	54
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	54
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	54
8.1 Descripción de la conveniencia.....	54
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	54
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	55
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	55
9.2 Decisión.....	57
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .....	57
9.4 Plan de seguimiento.....	58
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	27
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.....	28
C. Relevancia clínica de los resultados .....	30
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	30
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	31
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	34
10. BIBLIOGRAFÍA .....	58

**Glosario:**

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad  
CEI: Coste Eficacia Incremental  
CMV: Citomegalovirus  
EC: Ensayo Clínico  
FCR: Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab  
FISH: Hibridación in situ Fluorescente  
G-CSF: Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos  
HR: Hazard Ratio  
ITT: Análisis por Intención de Tratar  
ITTm: Análisis por Intención de Tratar modificado  
ITU: Infección de Tracto Urinario  
LCM: Linfoma de Células del Manto  
LLC: Leucemia Linfocítica Crónica  
LNH: Linfoma no Hodgkin  
LSN: Límite Superior de Normalidad  
NA: No alcanzado  
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence  
NND (NNH): Número necesario de pacientes tratados para causar un daño  
OR: Odds Ratio  
PMN: Polimorfonucleares  
PS: Performance Status  
RAR: Reducción Absoluta de Riesgo  
R-Bendamustina: Rituximab + Bendamustina  
RC: Respuesta Completa  
RG: Respuesta Global  
RP: Respuesta Parcial  
RP+L: Respuesta Parcial con Linfocitosis  
RRR: Reducción Riesgo Relativo  
SG: Supervivencia Global  
SLP: Supervivencia Libre de Progresión  
SP: Sangre Periférica  
TPH: Trasplante Progenitores Hematopoyéticos

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Domínguez Aguado MB, Alegre del Rey E, Millán García R. Ibrutinib en Leucemia Linfocítica Crónica y Linfoma de Células del Manto. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2014 (Revisado abril 2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Ibrutinib

**Indicación clínica solicitada:** LCM en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previa y LLC tras primera línea de tratamiento o en primera línea si delección del 17p o TP53 mutado en pacientes no candidatos a inmunoterapia.

**Autores / Revisores:** Domínguez Aguado MB, Alegre del Rey EJ, Millán García R.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ibrutinib

**Nombre comercial:** Imbruvica®

**Laboratorio:** Janssen-Cilag International NV

**Grupo terapéutico.** Denominación: Agentes Antineoplásicos

**Código ATC:** L01XE27

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario. Dispensación Hospitalaria sin Cupón Precinto.

**Información de registro:** Procedimiento centralizado EMA.

Está categorizado como Medicamento Huérfano.

Tabla 1: Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unida en PVL + IVA
Cápsulas 140 mg	90	7041726	76,72€
Cápsulas 140 mg	120	7041733	76,08€

Para los pacientes de 87 o más años el coste del fármaco es cero, para un límite máximo del 10% de ventas anuales.

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

A fecha marzo de 2016 se consultan fuentes secundarias (Guías de Tratamiento de LLC y de LCM).

Para más información sobre las guías a las que se ha tenido acceso, consultar el apartado: 5.4.1 Guías de Práctica clínica

<b>Tabla 2a: Descripción del problema de salud</b>	
Definición	<b>Leucemia Linfocítica Crónica</b>
Principales manifestaciones clínicas	Síntomas "B" (así conocidos en Hematología): Pérdida de peso en los últimos 6 meses $\geq 10\%$ , fatiga que interfiere en actividad de la vida diaria, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante $\geq 2$ semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. En la LLC avanzada es frecuente encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis ( $>10.000$ linfocitos/mm <sup>3</sup> ) y trombocitopenia.
Incidencia y prevalencia	La incidencia en España es de 2,16 casos/100.000hab./año y aumenta con la edad. Representa aproximadamente una tercera parte de los nuevos casos de leucemia, siendo la forma más común. Afecta principalmente a adultos varones (relación varón/mujer 2:1) de mayor edad (edad media al diagnóstico de 72 años), aproximadamente un 11% están por debajo de los 55 años y es extremadamente rara en niños (1).
Evolución / Pronóstico	Curso variable. Algunos pacientes están asintomáticos durante años (LLC indolente), mientras que otros progresan rápidamente requiriendo tratamiento. Las tasas de SG a 5 años son del 44% para hombres y del 52% para mujeres. La mutación del(17p) que afecta al locus del gen p53, del(11q) y p53 mutado sin delección 17p están asociados a un peor pronóstico (SG 2-3años). Aproximadamente un 5-10% de los pacientes presentarán del(17p) o p53 mutado y un 20% del(11q).
Grados de gravedad / Estadiaje	<b>Clasificación de Rai modificada(2):</b> Bajo riesgo (estadio 0) supervivencia $>10$ años, Riesgo moderado (estadio I-II) supervivencia 5-7 años, Riesgo alto (estadio III-IV) supervivencia 1,5-2 años. <b>Clasificación de Binet:</b> Estadio A (supervivencia $>10$ años), Estadio B (supervivencia 5 años) y Estadio C (supervivencia 2 años).
Carga de la enfermedad	En Inglaterra causó en el periodo 2011-12, 23.387 ingresos hospitalarios, 29.190 consultas y 20.238 camas de hospital de día usadas.

<b>Tabla 2b: Descripción del problema de salud</b>	
Definición	<b>Linfoma de Células del Manto</b>
Principales manifestaciones clínicas	El 75% de los pacientes presentan linfadenopatías, esplenomegalia e infiltración de la médula ósea. También es muy frecuente la afectación del tracto gastrointestinal en forma de pólipos. Una tercera parte presentan síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) característicos de los linfomas no Hodgkin (LNH). La mayoría de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico.
Incidencia y prevalencia	Es un linfoma infrecuente, representa el 7% de los LNH en la actualidad. La incidencia en España es 0,64/100.000hab./año y aumenta con la edad, presentándose predominantemente en varones en la sexta década de la vida. (3)

Evolución / Pronóstico	El pronóstico es malo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos actuales. La mediana de supervivencia (3-4 años) es significativamente más corta que en otros linfomas. Una pequeña proporción de pacientes presentarán un comportamiento indolente de curso crónico. Una tasa alta de proliferación celular (aumento de Ki 67, índice mitótico, macroglobulina beta2) se relacionan con un peor pronóstico (4). En general, el 30% de los pacientes responden a las terapias existentes, recaen a los 2 años y tienen periodos cortos de remisión a las siguientes líneas de tratamiento con una SG tras recaída de 1-2 años.
Grados de gravedad / Estadiaje	<b>Clasificación de Ann Arbor y modificación de Cotsworlds:</b> Estadio I: Compromiso de un solo grupo ganglionar o de un solo sitio extraganglionar. Estadio II: Compromiso de dos o más grupos ganglionares o de dos sitios extraganglionares en uno de los lados del diafragma Estadio III: Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma Estadio IV: Compromiso visceral difuso

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

#### Leucemia Linfocítica Crónica

Está indicado iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos o evidencia de progresión de la enfermedad (aumento linfocitosis monoclonal de SP  $\geq 50\%$ , progresión de adenomegalias o nueva aparición, aumento de hepato y/o esplenomegalia  $\geq 50\%$ , transformación a formas más agresivas, cualquier citopenia o síntoma constitucional). En estos casos, la mediana de supervivencia en tratamiento es de 5 años.

No existe un estándar de tratamiento para la LLC sintomática o avanzada. La elección del tratamiento va a depender de las características clínicas del paciente y de los objetivos que se pretendan alcanzar. Los esquemas iniciales de tratamiento incluyen análogos de purinas, agentes alquilantes, anticuerpos monoclonales o combinaciones de estos fármacos. La mediana de supervivencia global (SG) con los nuevos esquemas de tratamiento es aproximadamente de 3-8 años, dependiendo de las características de la enfermedad, del paciente y del esquema de tratamiento elegido. Mientras que en las tasas de SG difieren poco entre ellos, existen diferencias significativas en las tasas de respuesta completa (RC), tiempo a la progresión (SLP) y toxicidades asociadas.

Los **pacientes con del(17p) o p53 mutado** tienen un mayor riesgo de no responder al tratamiento inicial y de recaída precoz tras alcanzar remisión, sin estar aún bien definido un tratamiento adecuado. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de elección en estos pacientes era la combinación de alemtuzumab con altas dosis de glucocorticoides (5), considerar la posibilidad de incluirlos en un ensayo clínico y en pacientes jóvenes realizar un trasplante hematopoyético alogénico. Alemtuzumab no está indicado en pacientes con masa tumoral importante (al menos un nódulo linfático  $>5\text{cm}$ ). Ofatumumab está indicado en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab (doblemente refractarios) considerándose aquellos con incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis.

En la actualidad, los nuevos fármacos ibrutinib y la combinación de idelalisib mas rituximab, han pasado a ser la opción más recomendable en pacientes con del(17p) o p53 mutado no candidatos

a inmunoterapia. Sin embargo, a fecha 18 de Marzo de 2016, la AEMPS (6) emitió una alerta de seguridad con restricciones a la indicación de Idelalisib mas rituximab en pacientes con LLC con del(17p) o p53 mutado mientras se realiza una reevaluación de su balance beneficio-riesgo. Los resultados de los ensayos clínicos que se estaban realizando y que tuvieron que ser interrumpidos, indicaron en comparación con placebo, un aumento de la incidencia de efectos adversos graves y aumento de mortalidad por infecciones graves, principalmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus, y por problemas respiratorios relacionados con estas infecciones. Desde abril de 2016, esta indicación fue retirada de la ficha técnica de Idelalisib.

En aquellos pacientes con buen estado general y que responden a estos inhibidores, se debe valorar la posibilidad de realizar un trasplante hematopoyético alogénico. El mantenimiento de la terapia con estos nuevos fármacos en pacientes con alto riesgo de recaída puede aportar algún beneficio, pero no es una opción que se recomiende de forma extendida, pues se desconoce cuál sería la duración óptima del tratamiento, y tampoco se dispone de reglas de parada en este escenario.

**En pacientes con buen estado general**, (físicamente activos sin otros problemas de salud importantes y con función renal normal) **sin del(17p) o p53 mutado**, el estándar de tratamiento es la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) con unas tasas de RC del 25% (7) y un 88% de SG a 6 años (8).

En aquellos pacientes de mayor edad, con comorbilidades o frágiles donde los esquemas basados en fludarabina no han demostrado mejorar la supervivencia y existe una mayor incidencia de efectos adversos, es preferible un régimen inicial de clorambucilo combinado con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab (9) u ofatumumab), pues estas combinaciones han demostrado prolongar la SLP cuando son comparadas con clorambucilo en monoterapia.

La combinación de bendamustina y rituximab tiene una eficacia y tolerancia intermedia a los esquemas basados en fludarabina y en clorambucilo, siendo una alternativa aceptable en pacientes de mayor edad pero con buen estado general en los que el objetivo del tratamiento sea mejorar la supervivencia (10). El estudio OMB115991 (11) evaluó la eficacia de Ofatumumab en combinación con bendamustina en 44 pacientes con LLC no tratados previamente, y considerados no adecuados para recibir tratamiento basado en fludarabina. Con esta combinación se alcanzó una tasa de respuesta global del 95% y una tasa de RC del 43%. Sin embargo, no hay estudios que comparen directamente la combinación de ofatumumab con bendamustina o clorambucilo frente a un tratamiento basado en rituximab, por lo que realmente se desconoce su beneficio.

El pronóstico de los pacientes con mutación del cromosoma 11 (del(11q): aproximadamente un 20%), se ha conseguido mejorar con el empleo del esquema FCR (12).

En los pacientes con **recaída o progresión de la enfermedad** están recomendados los mismos esquemas de tratamiento usados en primera línea. La elección del esquema dependerá de la calidad y duración de respuesta del tratamiento anterior y de los objetivos terapéuticos que se pretendan alcanzar. La mediana de SLP será un factor relevante para la elección del tratamiento en segunda línea.

Se recomienda retratar con el mismo esquema si la progresión o recaída ocurre tras 12-24 meses después de un esquema en monoterapia o 24-36 meses después de quimioinmunoterapia. Si la recaída ocurre antes de estos periodos de tiempo o si la enfermedad no ha respondido al tratamiento de primera línea, se puede considerar cambiar a otros esquemas basados en quimioinmunoterapia, siempre que no se haya identificado del(17p) o p53 mutado. En estos últimos casos, las opciones de tratamiento más recomendadas son ibrutinib o idelalisib mas rituximab.

Muy recientemente se ha publicado el ensayo clínico HELIOS (13), un fase 3 doble ciego donde se comparó la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que habían progresado a varias líneas de tratamiento (no se incluyen

pacientes con del(17p) o p53 mutado, aquellos que ya habían recibido Ibrutinib o Idelalisib ni pacientes con recaída temprana tras R-Bendamustina o alotransplante). El periodo de seguimiento fue de 17 meses. La SLP fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con la combinación con Ibrutinib (HR:0,23; IC95%0,150-0,276; p<0,0001), donde no se llegó a alcanzar la mediana de SLP durante el periodo de estudio frente a 13,3 meses (11,3-13,9) en los pacientes tratados con placebo.

En pacientes que progresan o no responden a estas opciones de tratamiento, se puede considerar su inclusión en ensayos clínicos con los nuevos fármacos en estudio. La última

Tabla 3: Alternativas terapéuticas en LLC				
<b>Pacientes con del(17p) o p53 mutado (5-10%)</b>	<b>Primera línea</b>		<b>Segunda línea</b>	
	<b>Pacientes con buen estado general:</b>	<b>Pacientes sin buen estado general:</b>	Las opciones recomendadas son:  - Ibrutinib - Idelalisib + Rituximab - Ofatumumab (**) - Ensayo clínicos - Alotransplante	
	- FCR - Alemtuzumab + Glucocorticoides altas dosis - Ensayo Clínico - Alotransplante	-Bendamustina+/- Rituximab /Ofatumumab -Clorambucilo +/- Rituximab /Ofatumumab -Alemtuzumab a dosis bajas		
<b>No candidatos a inmunoterapia (*):</b> - Ibrutinib		En estos casos no se recomienda cambiar a otro esquema con inmunoterapia.		
<b>Pacientes sin mutación del(17p) o p53</b>	<b>Primera Línea</b>		<b>Segunda Línea</b>	
	<b>Pacientes con buena función renal y buen estado general:</b> FCR		<b>En enfermedad refractaria o recaída temprana (&lt;24-36 meses)</b>	<b>Recaída &gt;24-36 meses</b>
	<b>Pacientes mayores, con comorbilidades o frágiles:</b> Clorambucilo +/- Rituximab/Ofatumumab/Obinutuzumab		- Alotransplante (en pacientes candidatos)	- <b>1ª Opción:</b> Repetir esquema o cambiar esquema de inmunoterapia
	<b>Pacientes mayores con buen estado general no candidatos a FCR (anemia hemolítica) en los que el objetivo del tratamiento sea mejorar la supervivencia:</b>  Bendamustina +/-Rituximab/Ofatumumab		- Ibrutinib  - Idelalisib + Rituximab  - Ofatumumab	- Ibrutinib  - Idelalisib + Rituximab

novedad en el tratamiento de la LLC son los antagonistas del gen BCL2, como es Ventoclax. Sin embargo, hasta el momento sólo disponemos de los resultados de un ensayo fase 1 con 116 pacientes en el que ha demostrado resultados prometedores en pacientes con mal pronóstico, con del(17p) y con resistencia a tratamientos combinados con fludarabina (tasa de respuesta del 71-79%, remisión completa en el 20% de los pacientes y SLP de 15 meses en el 69%)(14). También es relevante la aparición de un segundo inhibidor de BTK, acalabrutinib, del que se dispone de un ensayo fase 1-2 en 61 pacientes (31% con del(17p)) con LLC refractaria a una mediana de 3 líneas previas de tratamiento y donde se alcanzó una tasa de respuesta completa en el 100% de los pacientes con mal pronóstico(15).

El trasplante hematopoyético alogénico puede ser considerado en pacientes que consiguen una remisión con estos nuevos fármacos después de recaída temprana tras tratamiento con inmunoterapia y en pacientes con del(17p) o p53 mutado.

(\*) Hasta comienzo de 2016 Idelalisib tenía indicación en primera línea en pacientes con LLC con del(17p) o p53 mutado. En abril de 2016 se retiró esta indicación de la ficha técnica debido a un aumento en la mortalidad por infecciones graves en los ensayos que se estaban realizando y que tuvieron que ser interrumpidos (6).

(\*\*) Indicación aprobada en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Criterios de Respuesta:

Respuesta Completa (*)	Respuesta Parcial (**)
Ausencia de síntomas constitucionales	Disminución linfocitosis monoclonal de SP $\geq 50\%$
Ausencia de adenomegalias $>1.5\text{cm}$	Disminución de adenomegalias $\geq 50\%$
Ausencia de hepato o esplenomegalia	Disminución de hepato y/o esplenomegalia $\geq 50\%$
Recuento absoluto de neutrófilos $>1.5 \times 10^9/\text{L}$	Presencia de cualquier síntoma constitucional
Recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/\text{L}$	Hemoglobina $>11 \text{ g/dL}$ ; plaquetas $>100 \times 10^9/\text{L}$ , PMN $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ o aumento $\geq 50\%$ del basal
Hemoglobina $>11 \text{ g/dL}$	
Ausencia de linfocitosis monoclonal en SP	

\*Presencia de todos los criterios al menos tras 3 meses de finalizar el tratamiento.

\*\*Presencia de al menos uno de los criterios, con una duración mínima de 2 semanas.

Se considera enfermedad estable aquellos pacientes en los que no se reúnen los criterios de remisión completa o parcial, ni hay progresión de enfermedad. Se considera terapéuticamente como no respuesta.

### Linfoma de Células del Manto

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento en el momento del diagnóstico, pues es muy difícil identificar la reducida proporción de pacientes que presentarán un curso lento de la enfermedad.

No existe un estándar de tratamiento para el LCM y su objetivo debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico y si es posible a nivel molecular.

**En primera línea** la inmunoterapia convencional seguida por altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo es la mejor opción de tratamiento. En pacientes no candidatos a TPH autólogo las opciones de tratamiento incluyen inmunoterapia (RCHOP, RCVP, BR) con o sin mantenimiento con Rituximab (16). El último fármaco aprobado en primera línea para esta indicación ha sido Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP). Dicha aprobación se fundamenta en los resultados favorables obtenidos por esta combinación frente a R-CHOP en el ensayo LYM-3002, un ensayo fase 3 abierto y aleatorizado (17).

Los esquemas de inmunoterapia intensiva (R-Hyper-CVAD/Citarabina/Metotrexate), cuya toxicidad limita su uso a pacientes menores de 60-65 años, no han demostrado un claro beneficio frente a la quimioterapia convencional en este grupo de pacientes (18).

El tratamiento en los **pacientes con recaída o LCM refractario al tratamiento** dependerá de las comorbilidades, perfil de toxicidad, tratamiento inicial y situación clínica del paciente. En recaídas tempranas ( $<12\text{-}24$  meses), el uso secuencial de regímenes de quimioterapia empleados en primera línea (esquemas con bendamustina o con altas dosis de citarabina) pueden prolongar la supervivencia en estos pacientes. Si el esquema empleado en primera línea fue combinado con rituximab y se alcanzó una remisión superior a 6-12 meses, se debe volver a reintroducir este anticuerpo. En un ensayo fase II con 12 pacientes, R-Bendamustina alcanzó una duración media de respuesta de 19 meses (19). Otras opciones a considerar en pacientes jóvenes y con buen estado general son los esquemas de inmunoterapia intensiva (R-DHAP, R-ICE) y el trasplante alogénico. El esquema Hyper-CVAD no está recomendado en recaída por asociarse a una alta inducción de mortalidad (20). En pacientes con recaídas más tardías ( $>24$  meses) se debe valorar retratar con el mismo esquema que se empleó en primera línea.

En recaídas tempranas y en pacientes refractarios debe ser valorado el uso de nuevas terapias dirigidas con Temsirolimus, Bortezomib, Lenalidomida o Ibrutinib. Actualmente, Temsirolimus e

Ibrutinib son los únicos fármacos aprobados por la EMA para LCM refractario o en recaída. Bortezomib (21–24) y Lenalidomida (25) están aprobados por la FDA para esta indicación, pero no tienen esta aprobación por parte de la EMA. Además, los estudios de los que se dispone con estos fármacos son estudios en fase II no controlados. A excepción del ensayo fase 3 donde se compara Temsirolimus con Ibrutinib (26).

(\*) R-CHOP: Rituximab-Ciclofosfamida-Vincristina-Doxorrubicina-Prednisona; R-CVP: Rituximab-Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona; BR: Rituximab-Bendamustina; R-Hyper-CVAD: Ciclofosfamida-Vincristina-Doxorrubicina-Dexametasona; R-DHAP: Cisplatino-Citarabina-Dexametasona-Rituximab; R-ICE: Rituximab-Ifosfamida-Mesna

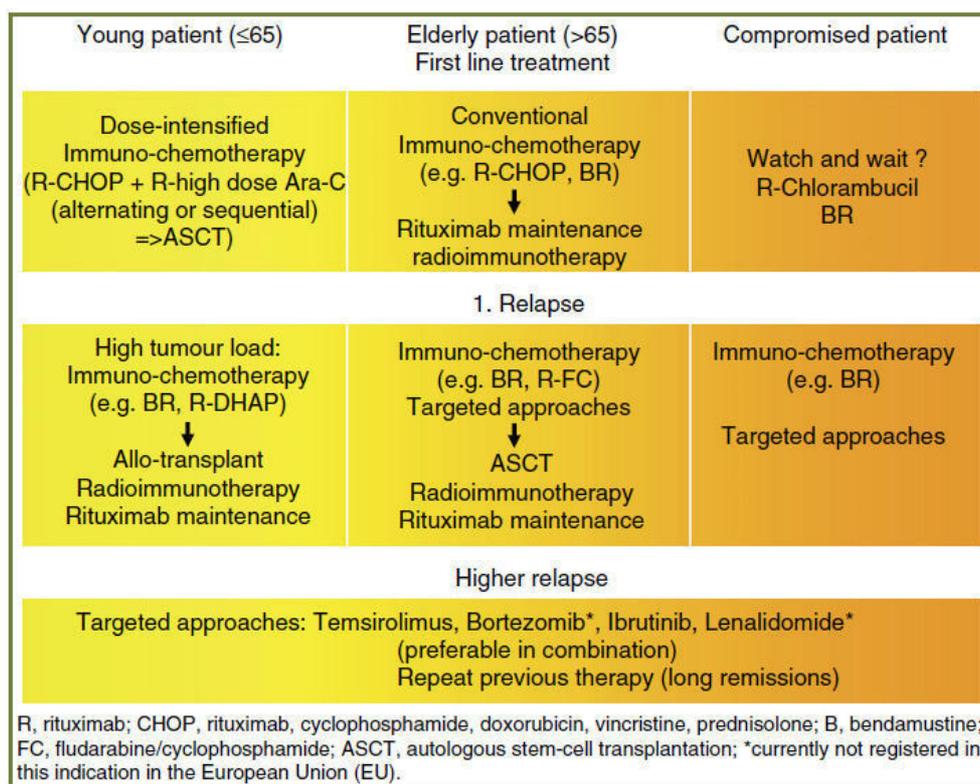


Figura 1: Recomendaciones terapéuticas en LCM. Adaptado de: Dreyling M; European Mantle Cell Lymphoma Network. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2014; 34: 191–198.

### 3.3 Características comparadas con alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

#### Leucemia Linfocítica Crónica

Tabla 4a: Características diferenciales comparadas con alternativas similares

Nombre	Idelalisib + Rituximab Furman et al (fase 3)(27)	Alemtuzumab+ Metilprednisolona Pettitt et al. 2012 (5) (fase 2)	Ofatumumab Wierda et al(28) (fase 2)	R- Bendamustina Fischer et al.(29) (fase 2)
Indicación	LLC refractaria o recaída.	LLC con <b>del(17p) o p53 mutado</b>	LLC refractaria a esquemas con fludarabina y a alemtuzumab. (EMA y FDA)	LLC en primera línea cuando no se puede emplear combinaciones con fludarabina
Utilización de recursos	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología. Necesario	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología.	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología.	Administración intravenosa en Hospital de Día de

	estrecho control de los pacientes.	Necesario estrecho control de los pacientes.	Necesario estrecho control de los pacientes.	Onco-Hematología (2 días)
Conveniencia	Idelalisib: oral Rituximab: intravenoso  Precisa de: - Premedicación - Medicación profiláctica	Alemtuzumab: intravenoso Metilprednisolona: oral  Precisa de: - Premedicación - Medicación profiláctica	Intravenoso  Precisa de premedicación	Bendamustina: intravenoso Rituximab: intravenoso  Precisa de: - Premedicación - Medicación profiláctica
Otras características diferenciales	Alternativa en pacientes con LLC refractaria o en recaída no candidatos a trasplante alogénico o EC y que son refractarios a otros tratamientos. No se conoce su efecto a largo plazo pues el periodo de seguimiento fue muy corto (mediana 3,8 meses).	Mejores resultados en primera línea si <b>del17p o TP53</b> mutado en pacientes candidatos a trasplante. Alta tasa de reacciones infusionales y alto riesgo de infecciones oportunistas graves como CMV. <b>Más adecuado en pacientes más jóvenes que se puedan beneficiar de un TPH alogénico.</b>	Alternativa en pacientes con LLC refractaria o en recaída no candidatos a trasplante alogénico o EC y que son refractarios a otros tratamientos. Precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática al no haber ensayos con estos pacientes.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.

### Linfoma de Células del Manto

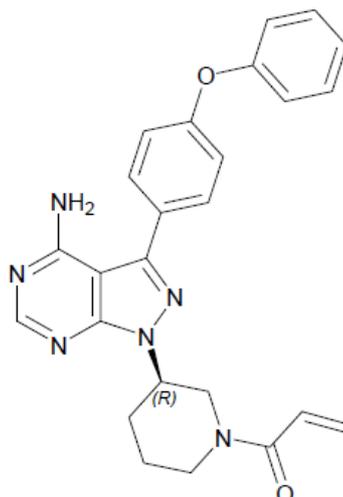
**Tabla 4b: Características diferenciales comparadas con alternativas similares**

Nombre	Temsilolimus Hess et al. (30) (fase 3) RAY (26)	Bortezomib Fisher et al. (31) (fase 2)	Lenalidomida Goy et al. (32) (fase 2)
Indicación	LCM <b>en recaída y/o resistente al tratamiento.</b> Aprobado por la EMA y FDA.	LCM. Aprobado para esta indicación por la FDA, no por la EMA.	LCM que ha progresado o recaído después <b>de dos líneas de tratamiento siendo bortezomib una de ellas.</b> Aprobado para esta indicación por la FDA, no por la EMA.
Utilización de recursos	Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología	Administración en Hospital de Día Onco-Hematología	Administración <b>oral.</b> No requiere ingreso hospitalario.
Conveniencia	No precisa ajuste de dosis en edad avanzada. Precaución en insuficiencia renal severa. <b>No se recomienda en insuficiencia hepática moderada o grave.</b>	Posibilidad de <b>administración subcutánea</b> con menor incidencia de efectos adversos y ocupación de camas en hospital de día.	No precisa ajuste de dosis en edad avanzada. Similar perfil de eficacia y seguridad en pacientes jóvenes y en mayores de 65 años.
Otras características diferenciales	La dosis inicial de 175mg se asocia a una importante incidencia de efectos adversos y se desconoce cuál puede ser la contribución de esta dosis a la eficacia resultante.	Necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática.	Necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal. Teratógeno categoría X de la FDA. <b>Importante toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.</b>

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Su fórmula empírica es C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> con un peso molecular de 440.50. Su nombre químico es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-y]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona y tiene la siguiente estructura:



Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de Cys en el sitio activo de BTK, inhibiendo su actividad enzimática de forma irreversible. BTK es una importante proteína implicada en la señalización del receptor antigénico de células B (BCR) que controla la maduración y supervivencia de estas células.

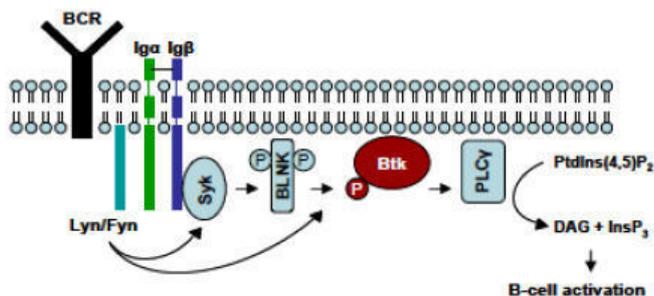


Figura 2: Mecanismo de acción de Ibrutinib sobre BTK. Fuente: Type C Meeting Background Material, Meeting Package, Section 1.6.2, Submitted to Ibrutinib IND, January 4, 2013

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

### AEMPS y EMA:

- Pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario.
- Pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea en presencia de delección del 17p o mutación de TP53 en pacientes en los que la inmunoterapia no se considera apropiada.
- Pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoterapia no se considera apropiada.

Fecha de Autorización: 06/11/2014.

Fecha de Comercialización: 01/01/2016.

### FDA:

- Pacientes con LCM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa. [Fecha de aprobación: noviembre 2013].
- Tratamiento de primera línea en pacientes con LLC. [Fecha de aprobación: marzo 2016]. En febrero de 2014 fue aprobado en pacientes con LLC que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa.
- Tratamiento de primera línea si delección de 17p o TP53 mutado [Fecha de aprobación: febrero 2014].

- Tratamiento de primera línea en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström's. [Fecha de aprobación: enero 2015].

El presente informe no evalúa la indicación de Ibrutinib en Macroglobulinemia de Waldenström por haber obtenido esta aprobación tras su elaboración y tratarse de una patología con muy baja incidencia. En lo que se refiere a LLC, se evalúa exclusivamente el uso de ibrutinib en monoterapia, según la indicación aprobada en noviembre de 2104.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Ibrutinib se administra vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día, en monoterapia y sin necesidad de premedicación. Mantener las cápsulas alejadas de la humedad. No abrir, romper o masticar las cápsulas.

**-Linfoma de Células del Manto:** La dosis recomendada de Ibrutinib es 560mg (cuatro cápsulas de 140mg) en una toma única diaria.

**-Leucemia Linfocítica Crónica y Macroglobulinemia de Waldenström:** La dosis recomendada de Ibrutinib es 420mg (tres cápsulas de 140mg) en una toma única diaria.

Si se olvida de tomar alguna dosis, debe administrarse en ese mismo día tan pronto como sea posible y continuar al día siguiente con el calendario habitual. No se debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.

#### Ajuste de Dosis

La dosis de Ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4, o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes.

El tratamiento se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado  $\geq 3$ , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en 140 mg. Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

**Tabla 5: Ajuste de dosis**

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Primero	Reanudar con 560 mg/día	Reanudar con 420 mg/día
Segundo	Reanudar con 420 mg/día	Reanudar con 280 mg/día
Tercero	Reanudar con 280 mg/día	Reanudar con 140 mg/día
Cuarto	Suspender el tratamiento	Suspender el tratamiento

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años:** No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos en LCM y LLC no hubo diferencias de eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Sin embargo, sí se observó una mayor incidencia de reacciones adversas en los pacientes mayores, como eventos adversos cardíacos (fibrilación e

hipertensión), gastrointestinales (diarrea y deshidratación) e infecciones (neumonía y celulitis). Las toxicidades Grado 3 y 4 fueron más frecuentes en este grupo de pacientes.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en los ensayos clínicos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ClCr > 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) únicamente se administrará si el beneficio es mayor que el riesgo, debiéndose vigilar estrechamente por si presentaran signos de toxicidad. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 25ml/min) o en diálisis.

**Insuficiencia hepática:** Ibrutinib es metabolizado en el hígado, por lo que la exposición es mayor en pacientes con insuficiencia hepática. No ha sido estudiado en pacientes con AST o ALT  $\geq 3$  LSN. No hay suficientes datos para recomendar una dosis apropiada en este grupo de pacientes. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad y seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

**Cardiopatía grave:** En los estudios clínicos de IMBRUVICA se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

**Embarazo:** Categoría D de la FDA

#### 4.5 Farmacocinética.

**Absorción:** La administración con comida aproximadamente duplica la exposición a Ibrutinib comparado con tomarlo en ayunas.

**Distribución:** Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 97.3%

**Metabolismo:** Es la principal vía de eliminación de Ibrutinib. Es metabolizado por el Citocromo P450, CYP3A y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227 tiene una actividad inhibitoria frente a BTK aproximadamente 15 veces inferior a Ibrutinib.

**Eliminación:** La semivida de eliminación es de 4 a 6 horas. Es eliminado principalmente por las heces (80%).

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA y del informe CDER de la FDA actualizado para la indicación de LLC con fecha 2 de Diciembre de 2014 donde se describe el ensayo RESONATE (33). Con anterioridad, (31 Octubre de 2013) se había publicado otro informe CDER para la indicación de Ibrutinib en LCM tras al menos una línea de tratamiento previa donde se expone un estudio pivotal fase II (PCYC-1104)(34).

En fecha octubre de 2014 y febrero de 2016 se realizó búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos MeSH "ibrutinib" AND "chronic lymphocytic leucemia" e "ibrutinib" AND "mantle cell lymphoma", utilizando como filtro de búsqueda "randomized controlled trials". Sólo se obtienen dos ensayos fase III (RESONATE) (33) para LLC en recaída o progresión y el ensayo RAY (26) para LCM en recaída o progresión. Se amplía la búsqueda con el filtro "Clinical Trial, Phase II" y

“Clinical Trial, Phase I” obteniéndose cinco ensayos para LLC (uno de ellos el estudio pivotal fase II PCYC-1102 (35)) y el estudio pivotal (PCYC-1104) (34) para LCM.

Por tanto, se dispone de 3 estudios pivotaes publicados:

Un ensayo fase III (RESONATE) (33) y un estudio fase II (PCYC-1102) para LLC en recaída o progresión y un estudio fase II (PCYC-1104) (34) para LCM en recaída o progresión.

Los estudios considerados para realizar la evaluación han sido dos estudios pivotaes (PCYC-1104 y RESONATE) y el ensayo fase tres RAY.

El resto de ensayos no se han tenido en cuenta para realizar le evaluación al ser estudios fase I y II donde se comparan dosis de Ibrutinib. El estudio pivotal fase II en LLC no se ha empleado en la evaluación, ya que se dispone de un ensayo fase 3 aleatorizado.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 6: Variables empleadas en los ensayos clínicos			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Tasa de Respuesta Global (RG)	Respuesta Parcial y Respuesta Completa de acuerdo al Revised International Working Group Criteria for non-Hodgkin's lymphoma (36), pruebas de imagen (TC,PET) y biopsia (médula ósea, gastrointestinal)	Variable intermedia
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Según criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión enfermedad). Para confirmar respuesta se requiere TC y que la mejora se haya mantenido durante al menos 2 meses con el fármaco (37).	Variable intermedia
Variable secundaria	Duración Respuesta	Tiempo transcurrido desde que se cumplen criterios de respuesta hasta que se objetiva recurrencia o progresión.	Variable intermedia
Variable secundaria	SLP	Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta progresión o muerte.	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global	Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta muerte.	Variable final
Variable secundaria	Tasa de Respuesta	Según criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	Variable intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Frecuencia y severidad reacciones adversas	Se clasifica la toxicidad según los criterios CTCAE versión 4.0 y la toxicidad hematológica según los criterios IWCLL 2008.	Variable final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 7
<b>Referencia:</b> Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507–16 (PCYC-1104)(34)
-Nº de pacientes: 115 pacientes
-Diseño: Ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con LCM que han recibido varias líneas de tratamiento previas.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Todos los pacientes recibieron Ibrutinib 560mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se clasificaron en dos grupos: pacientes que había recibido previamente ≥2 ciclos de bortezomib (n 50) y los que recibieron <2 ciclos o ninguno (n 65).
-Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años que habían recibido 1-5 líneas previas de tratamiento para LCM, ECOG PS≤2, recuento neutrófilos ≥0,75*10 <sup>9</sup> /L, plaquetas ≥50*10 <sup>9</sup> /L
-Pérdidas: 4 pacientes
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (ITTm), excluyendo los pacientes que no habían recibido

ninguna dosis del fármaco.

- **Cálculo de tamaño muestral:** Diseño de Simon en dos fases.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Sin Bortezomib previo N (63)	Con Bortezomib previo N (48)	Todos los pacientes N (111)
<b>Variable Principal</b>			
<b>Tasa de Respuesta Global (%)</b>	43 (68)	32 (67)	75 (68)
- IC 95%			56,2%-74,5%
-Respuesta Completa (RC)	12 (19)	11 (23)	23 (21)
-Respuesta Parcial (RP)	31 (49)	21 (44)	52 (47)
-Sin respuesta	20 (32)	15 (31)	35 (32)
<b>Variables Secundarias</b>			
<b>- Duración Respuesta</b>			
-Mediana	15,8	NA	17,5
-IC 95%	5,6-NA	NA-NA	15,8-NR
<b>-Supervivencia Libre de Progresión</b>			
-Mediana	7,4	16,6	13,9
-IC 95%	5,3-19,2	8,3-NA	7,0-NA
<b>-Supervivencia Global</b>			
-Mediana	NA	NA	NA
-IC 95%	10,0-NA	11,9-NA	13,2-NA

En relación a la variable principal, tasa de respuesta global, se pudo observar que el resultado es similar entre los dos grupos de pacientes.

De los 75 pacientes con respuesta a Ibrutinib, la mediana de tiempo para alcanzar respuesta fue de 1,9 meses (rango, 1,4-13,7) y en los pacientes donde se alcanzó RC fue de 5,5 meses (rango, 1,7-11,5).

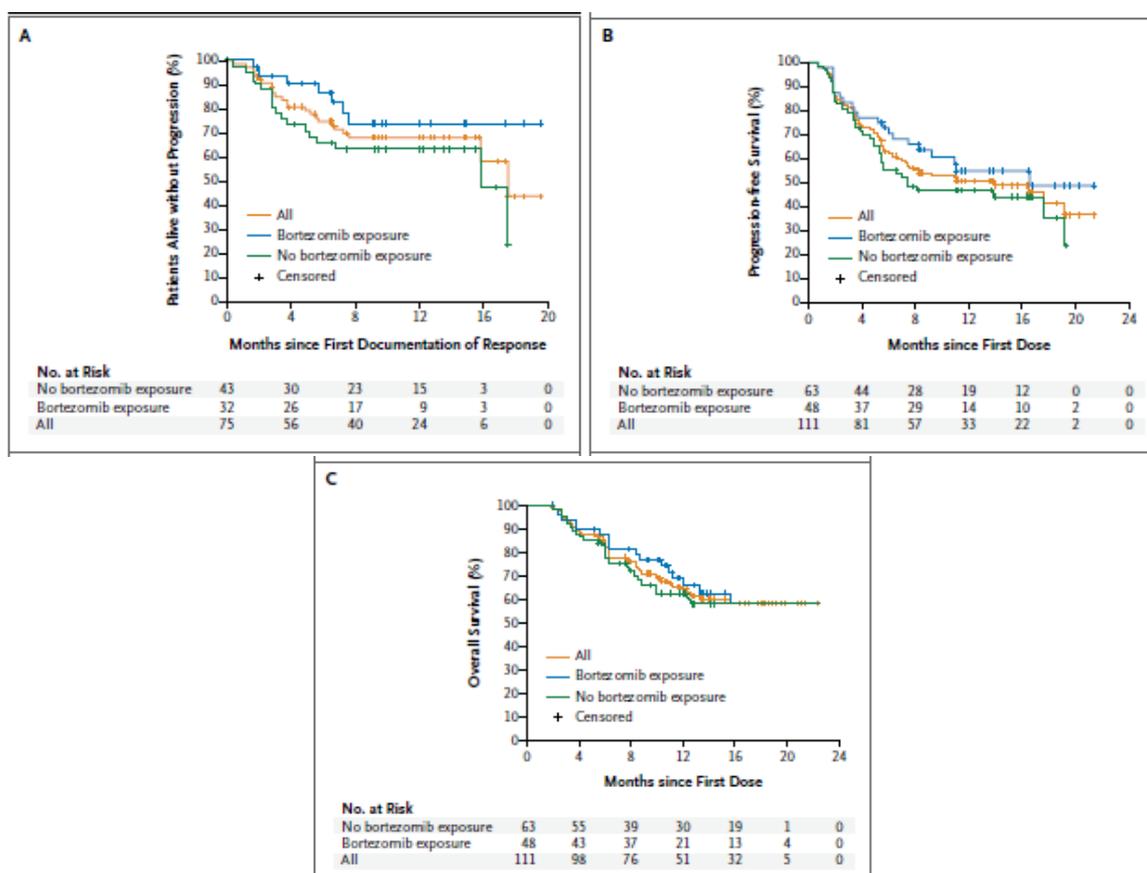


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para A) Duración de la Respuesta; B) SLP; C) SG. Ensayo (PCYC-1104)(34)

Characteristic	No Prior Treatment with Bortezomib (N= 63)	Prior Treatment with Bortezomib (N= 48)	All Patients (N= 111)†
Age— yr			
Median	66	69	68
Range	46–83	40–84	40–84
Sex — no. (%)			
Male	46 (73)	39 (81)	85 (77)
Female	17 (27)	9 (19)	26 (23)
ECOG performance status — no. (%)‡			
0 or 1	53 (84)	46 (96)	99 (89)
2	9 (14)	2 (4)	11 (10)
>2	1 (2)	0	1 (1)
No. of prior regimens			
Median	2	3	3
Range	1–5	1–5	1–5
≥3 — no. (%)	31 (49)	30 (62)	61 (55)
Previous therapy — no. (%)			
Hyper-CVAD	18 (29)	15 (31)	33 (30)
Stem-cell transplantation	8 (13)	4 (8)	12 (11)
Lenalidomide	9 (14)	18 (38)	27 (24)
Rituximab or rituximab-containing regimen	56 (89)	43 (90)	99 (89)
Simplified MIPI — no. (%)§			
Low risk	9 (14)	6 (12)	15 (14)
Intermediate risk	24 (38)	18 (38)	42 (38)
High risk	30 (48)	24 (50)	54 (49)
Bulky mass — no. (%)¶	6 (10)	3 (6)	9 (8)
At least one node ≥5 cm — no. (%)	26 (41)	17 (35)	43 (39)
Refractory disease — no. (%)	27 (43)	23 (48)	50 (45)
Advanced disease — no. (%)**	49 (78)	31 (65)	80 (72)

Figura 4: Características basales de la población de estudio. Ensayo (PCYC-1104)(34)

Las características de los pacientes del estudio que habían recibido previamente Bortezomib son representativas de los pacientes con LCM que son tratados en la comunidad.

Hay un mayor número de pacientes que no han recibido previamente Bortezomib y podemos encontrar cierta diferencia en el estado basal de los pacientes. Los pacientes que no han sido tratados previamente con Bortezomib tienen un ECOG *performance status* algo peor que los pacientes que habían recibido alguna línea con Bortezomib (10 pacientes con PS≥2 vs. 2 pacientes). También hay un mayor número de pacientes que no han recibido Bortezomib con enfermedad avanzada (49 vs. 31). Respecto al resto de variables, son semejantes en los dos grupos de pacientes.

Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Ibrutinib, siendo 9 la mediana de ciclos recibidos (rango, 1 a 24 ciclos). La mediana de seguimiento fue de 15,3 meses (rango 1,9-22,3 meses), 46 pacientes seguían en tratamiento. De los 65 pacientes a los que se retiró Ibrutinib, 50 de ellos se debió a progresión de la enfermedad, 7 por decisión del paciente o del investigador y 8 por efectos adversos.

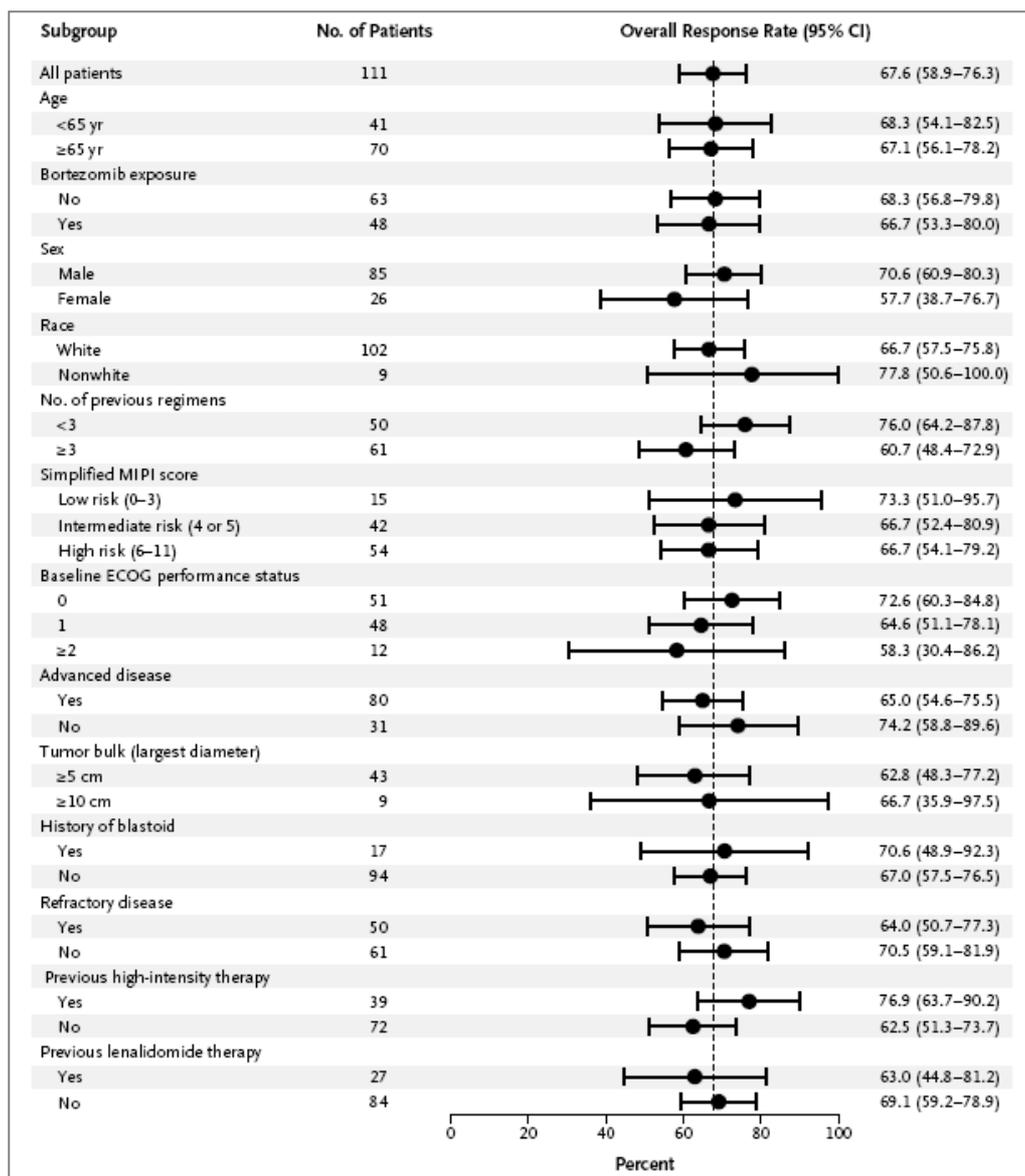


Figura 5: Análisis por Subgrupos Tasa de Respuesta Global. Ensayo (PCYC-1104)(34)

No hay diferencias significativas en la respuesta en relación a las características basales de la población o los factores de riesgo asociados a peor respuesta a la quimioterapia.

**Tabla 8**

**Referencia:** Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10020):770–8.(26)

-Nº de pacientes: 280 pacientes

-Diseño: Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib frente a Temsirolimus en LCM refractario o en recaída.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 139 pacientes recibieron Ibrutinib 560 mg al día y otros 141 pacientes recibieron Temsirolimus 175 mg (días 1, 8 y 15) cada 21 días en el primer ciclo, reduciéndose a 75 mg con el mismo esquema en los siguientes ciclos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en ambos grupos. Se estratificaron en dos subgrupos de pacientes según las líneas previas de tratamiento y el riesgo según la escala MIPI.

-Criterios de inclusión: Pacientes con LCM refractario o en recaída que habían recibido al menos una línea previa con quimioterapia más rituximab y con un ECOG PS 0-1.

-Criterios de exclusión: Haber recibido terapias experimentales en las últimas 3 semanas, anticuerpos monoclonales en las 4 semanas previas, inmunocombinados en las últimas 10 semanas o fármacos inhibidores de mTOR o de BTK antes de la randomización.

-Pérdidas: 2 pacientes en el grupo de Temsirolimus

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar (ITT).

<b>Tabla 8.1: Resultados de análisis de supervivencia: HR</b>					
Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)		p	Medianas (IC95%) Ibrutinib vs. Temsirolimus	
<b>Variable Principal</b> -Supervivencia Libre de Progresión	0,43 (IC95: 0,32 a 0,58)		<0,0001	14,6 (14,4-NA) vs. 6,2 meses (4,2-7,9)	
<b>Variable Secundaria</b> -Supervivencia Global	0,76 (IC95: 0,53 a 1,09)		0,1324	NA vs. 21,3 meses	
<b>Tabla 8.2 Resultados de Respuesta (Variable secundaria)</b>					
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Ibrutinib N (195)	Temsirolimus N (196)	Odds Ratio (IC 95%) tasa RG	P	RAR Tasa RG
Tasa de Respuesta -RG -RC -RP	72% (n 100) 19% (n 26) 81% (n 74)	40% (n 57) 1% (n 2) 99% (n 55)	2,57 (IC95%: 1,69 a 3,9)	<0,0001	0,22 (IC95% 0,13 a 0,32)
RG: Respuesta Global RC: Respuesta Completa RP: Respuesta Parcial					

Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la variable principal SLP fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Ibrutinib. La tasa de SLP estimada a 2 años fue de un 41% en los pacientes tratados con Ibrutinib y de un 7% en los tratados con Temsirolimus.

La SG se midió como una variable secundaria y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que 32 pacientes (23%) del grupo de Temsirolimus pasaron a recibir Ibrutinib tras confirmarse progresión de la enfermedad por un comité independiente de investigadores. La tasa de SG estimada a un año fue del 68% para los pacientes del grupo de Ibrutinib frente a un 61% en los que se trataron con Temsirolimus.

Se realizó un análisis post hoc en el que excluyen los pacientes que se cruzan al grupo de Ibrutinib durante el periodo de estudio y los que recibieron Ibrutinib en líneas posteriores. Los resultados en SG que se midieron fueron consistentes con los resultados obtenidos mediante el análisis por intención de tratar.

En relación a la tasa de respuesta global las diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso de los pacientes que recibieron Ibrutinib, también en RC y RP.

La tasa de RG estimada a 18 meses fue de un 58% (46-68) para Ibrutinib y un 20% (9-35) para los pacientes asignados en el tratamiento con Temsirolimus.

La mediana de duración de la respuesta se midió en 7 meses (4,2-9,9) en los pacientes que recibieron Temsirolimus y no se llegó a alcanzar en los que se trataron con Ibrutinib. Al final del periodo de seguimiento clínico, un 59% (n 59) de los pacientes con Ibrutinib continuaban con respuesta al tratamiento.

Al finalizar el periodo de estudio, permanecían recibiendo tratamiento con Ibrutinib 65 pacientes (47%) y con Temsirolimus 15 pacientes (11%).

De los pacientes que dejaron de recibir los fármacos en estudio, 44 pacientes que habían recibido Ibrutinib (32%) pasaron a recibir otras terapias, en su mayoría con rituximab (n 21; 15%), bendamustina (n 15; 11%) y ciclofosfamida (n 12; 9%). En el caso de los que recibieron Temsirolimus, 82 pacientes (58%) recibieron otras líneas de tratamiento posteriores a este, siendo en su mayoría rituximab (n 36; 26%), Ibrutinib (n 32; 23%), bendamustina (n 22; 16%) y ciclofosfamida (n 19; 13%). La mediana de tiempo medida desde que se dejó de administrar el fármaco en estudio hasta que el paciente recibió una nueva línea de tratamiento posterior, no se llegó a alcanzar en el caso de los pacientes que recibieron Ibrutinib y fue de 11,6 meses en los que recibieron Temsirolimus ( $p < 0.0001$ ).

Otra variable de estudio medida, fue la mejoría o empeoramiento de los síntomas de LCM que se midió como una variación por encima de un incremento de 5 puntos sobre el nivel basal en el caso de la mejoría clínica, o una disminución mayor a 5 puntos en el empeoramiento de los

síntomas tras el tratamiento con el fármaco en estudio. Un 62% (n 86) de los pacientes que recibieron Ibrutinib presentaron una mejoría clínica de los síntomas de la enfermedad, mientras que en los tratados con Temsirolimus fueron un 35% (n 50). La mediana de tiempo transcurrido hasta observarse una mejoría clínica de los síntomas fue inferior en el caso de los pacientes tratados con Ibrutinib (6,3 semanas vs. 57,3 semanas;  $p < 0,0001$ ). En el caso de la medida del empeoramiento de los síntomas, fue favorable para los pacientes tratados con Ibrutinib (n 37; 27% vs. 73; 52%), con un HR: 0,27 (IC95%: 0,18-0,41;  $p < 0,0001$ ), donde además el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento fue superior para estos pacientes.

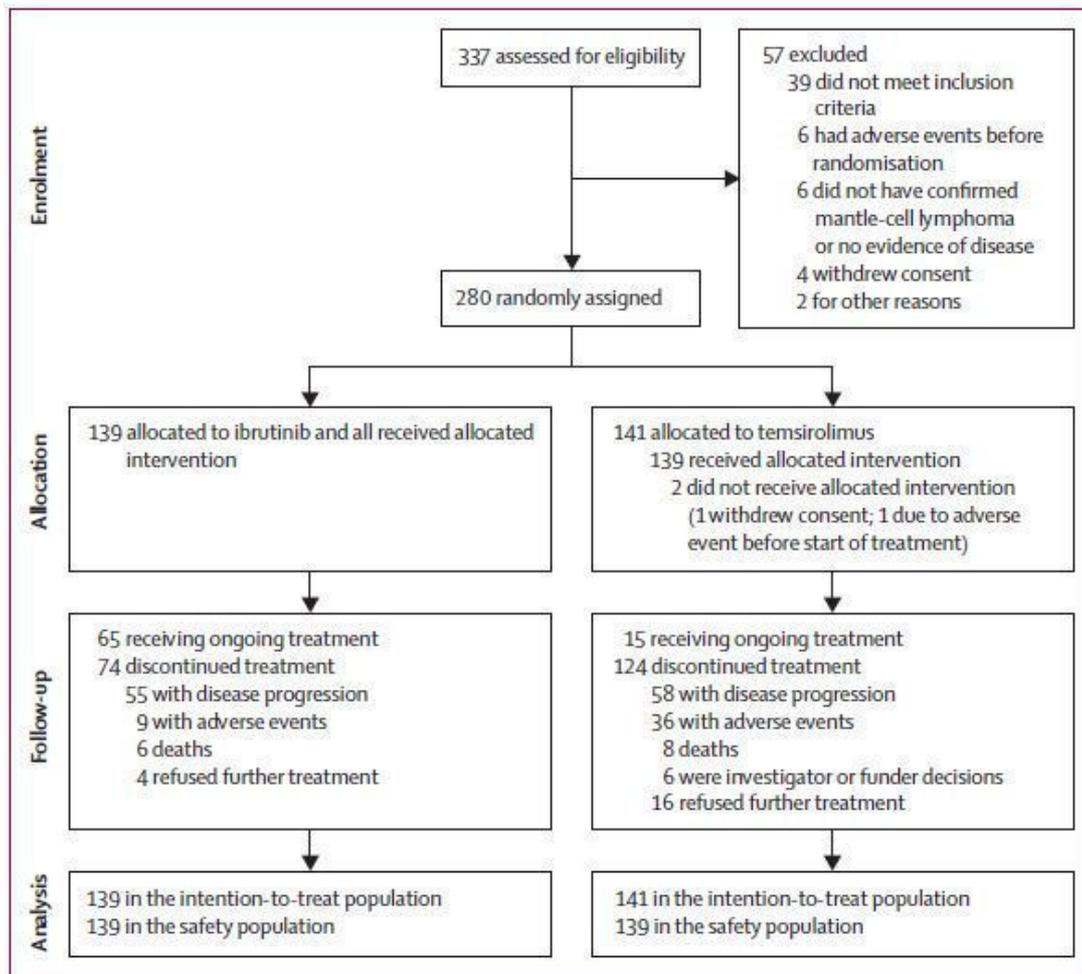


Figura 6: Diagrama CONSORT ensayo RAY (26)

La principal causa de discontinuación de la terapia experimental fue similar en ambos grupos y se debió a progresión de la enfermedad. La segunda causa se debió a la aparición de efectos adversos, siendo mucho más frecuente en los pacientes tratados con Temsirolimus (6% vs. 26%).

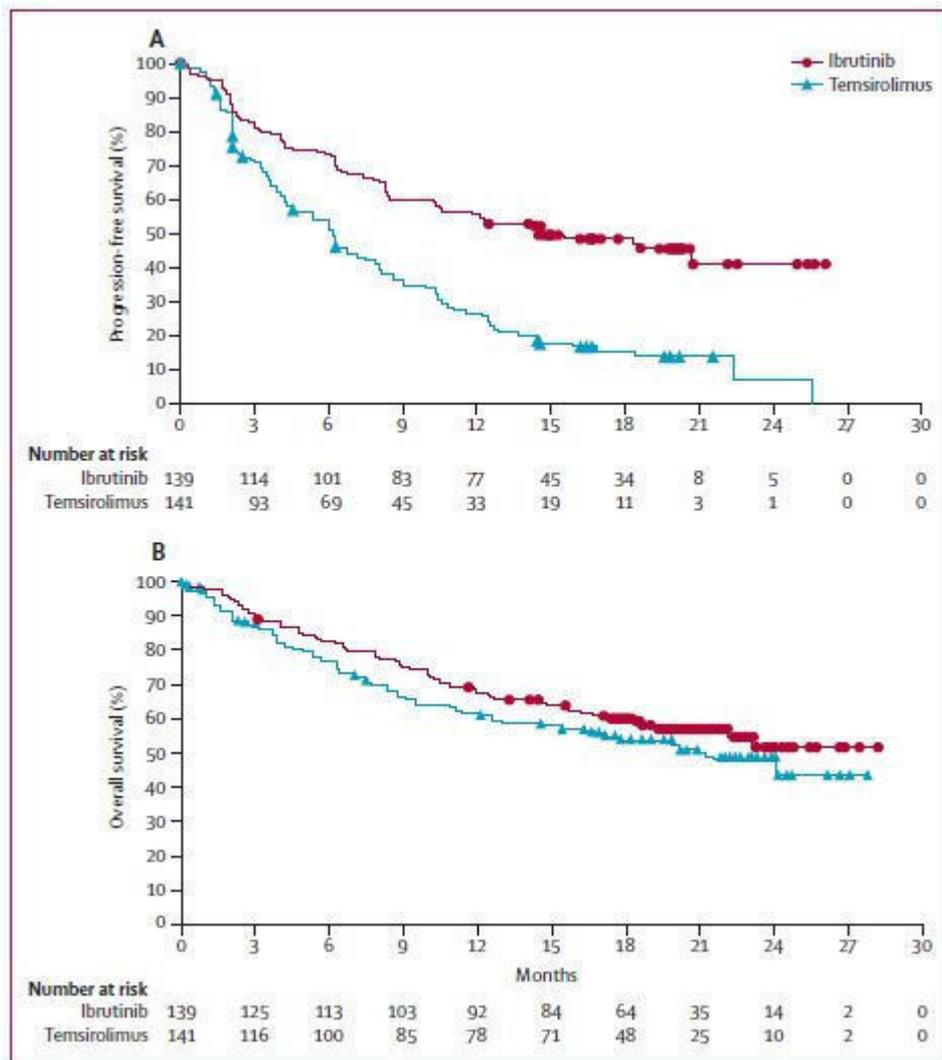


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para A) SLP; B) SG. ITT realizado por comité independiente. Ensayo RAY (26)

En las curvas de Kaplan-Meier se puede apreciar que existe una diferencia significativa en la variable SLP, y que, sin embargo, la SG es muy similar para ambos grupos de pacientes.

	Ibrutinib (n=139)	Temsirolimus (n=141)	Total (n=280)
<b>Age</b>			
Median (IQR), years	67 (11)	68 (13)	68 (13)
≥65 years	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)
<b>Sex</b>			
Male	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)
<b>Race</b>			
White	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)
Asian	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)
Other/unknown	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)
<b>ECOG performance status</b>			
0	67 (48%)	67 (48%)	134 (48%)
1	71 (51%)	72 (51%)	143 (51%)
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>Time from initial diagnosis to randomisation (months)</b>			
Mean (SD)	49.98 (42-71)	51.17 (33-60)	50.58 (38-33)
Median (IQR)	38.90 (49-02)	46.23 (43-86)	42.56 (45-77)
<36 months	68 (49%)	58 (41%)	126 (45%)
≥36 months	71 (51%)	83 (59%)	154 (55%)
<b>Time from end of last previous therapy to randomisation (months)</b>			
Mean (SD)	15.43 (18-62)	16.34 (20-21)	15.88 (19-41)
Median (IQR)	8.25 (19-78)	7.03 (21-55)	7.23 (20-25)
<b>Stage of MCL at study entry</b>			
I	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
II	7 (5%)	5 (4%)	12 (4%)
III	17 (12%)	14 (10%)	31 (11%)
IV	112 (81%)	120 (85%)	232 (83%)
<b>Type of histology</b>			
Blastoid	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)
Non-blastoid	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)
<b>ΔMIPI</b>			
Low risk (1-3)	44 (32%)	42 (30%)	86 (31%)
Intermediate risk (4-5)	65 (47%)	69 (49%)	134 (48%)
High risk (6-11)	30 (22%)	30 (21%)	60 (21%)
<b>Previous lines of therapy</b>			
Mean (SD)	2.1 (1.4)	2.2 (1.3)	2.2 (1.3)
Median (range)	2.0 (1-9)	2.0 (1-9)	2.0 (1-9)
1-2	95 (68%)	93 (66%)	188 (67%)
3-5	41 (29%)	45 (32%)	86 (31%)
>5	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)
<b>Type of treatment indication</b>			
Relapsed disease*	103 (74%)	94 (67%)	197 (70%)
Refractory disease†	36 (26%)	47 (33%)	83 (30%)

Figura 8: Características basales de la población de estudio. Ensayo RAY (26)

Las características de la población de estudio estaban en consonancia con las características de los pacientes con LCM en la práctica clínica.

Sin embargo, se deben tener en cuenta las siguientes diferencias entre ambos grupos de tratamiento:

- Los pacientes que se asignaron al tratamiento con Temsirolimus presentaban un mayor tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de randomización del estudio, con una mediana de 38,9 meses en el grupo de Ibrutinib y 46,23 meses en el grupo de Temsirolimus.
- La proporción de pacientes con estadio IV fue también superior en el grupo de Temsirolimus (n 112; 81% vs. n 120; 85%).

- En relación al tipo de indicación, hay más pacientes con LCM en recaída que reciben Ibrutinib (n 103; 74% vs. n 94; 67%) y más pacientes con enfermedad refractaria que reciben Temsirolimus (n 36; 26% vs. n 47; 33%).

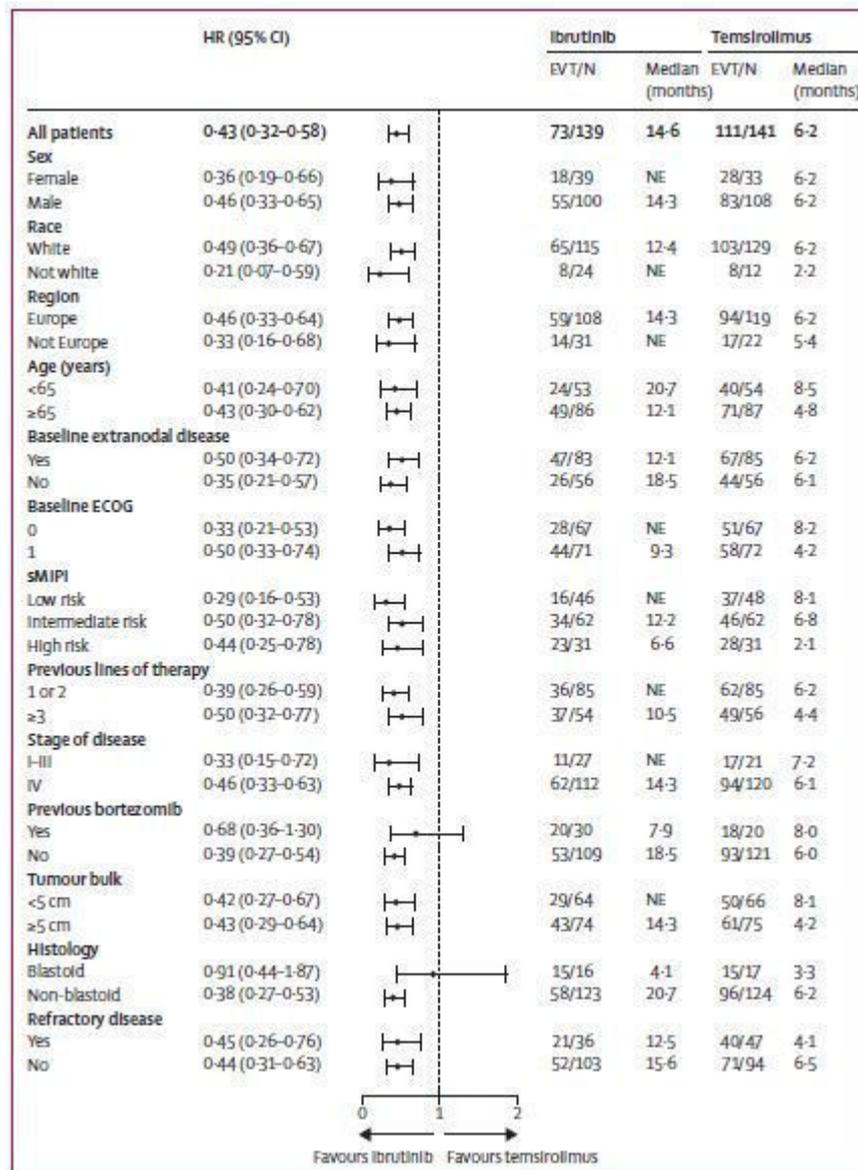


Figura 9: Análisis por Subgrupos Supervivencia Libre de Progresión. Ensayo RAY (26)

Hay que destacar que para la aleatorización de los pacientes se crearon dos subgrupos en función de las líneas previas de tratamiento recibidas y la puntuación obtenida en la escala de riesgo de la enfermedad MIPI.

En relación a la histología blastoide, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamientos, aunque hay que considerar que el número de pacientes que presentan esta histología es reducido, por lo que estos resultados no son concluyentes.

Tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes que habían recibido previamente bortezomib.

Los factores pronóstico identificados mediante análisis multivariante por Regresión de Cox fueron el ECOG PS, la puntuación en la escala de riesgo MIPI, la histología blastoide y el número de líneas previas de tratamiento.

**Tabla 9**

**Referencia:** Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):213–23 (RESONATE)(39)

- Nº de pacientes:** 391 pacientes
- Diseño:** Fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con LLC o Linfoma de Células Pequeñas (SLL) refractario o en recaída.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** El grupo activo (n 195) recibió Ibrutinib 420mg al día hasta progresión o toxicidad inaceptable y el grupo control (n 196) recibió ofatumumab durante 24 semanas (pauta: 3000mg/semana la semana 1; 2000mg/semana durante 7 semanas y 2000mg/4 semanas durante 16 semanas).
- Criterios de inclusión:** Pacientes con LLC o SLL que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa y que no eran candidatos a análogos de purinas por haber tenido un SLP corta tras inmunoterapia o por tener comorbilidades, tener 70 o más años, o delección 17p.
- Criterios de exclusión:** Pacientes en tratamiento con warfarina o inhibidores potentes del CYP3A4/5
- Pérdidas:** 5 (4 retiraron el consentimiento y 1 falleció antes de tomar el fármaco).
- Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar (ITT)
- **Cálculo de tamaño muestral:** Según la SLP esperada, cuyo HR estimado fue de 0,6.

**Tabla 9.1: Resultados de análisis de supervivencia: HR**

Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	Medianas (Ibrutinib vs. Ofatumumab)
<b>Variable Principal</b> -Supervivencia Libre de Progresión	0,22 (IC95: 0,15 a 0,32)	<0,001	No alcanzada vs. 8,1 meses
<b>Variable Secundaria</b> -Supervivencia Global	0,43 (IC95: 0,24 a 0,79)	0,005	No alcanzadas

**Tabla 9.2 Resultados de Respuesta (Variable secundaria)**

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Ibrutinib N (195)	Ofatumumab N (196)	Odds Ratio (IC 95%)	P	RAR
Tasa de Respuesta -PR+L -RP	63% 20% (n 39) 43% (n 84)	4% - 4% (n 8)	17,4 (IC95%: 8,1 a 37,3)	<0,001	0,59 (IC95% 0,52 a 0,66)

PR+L: Respuesta Parcial en pacientes con Linfocitosis RP: Respuesta Parcial

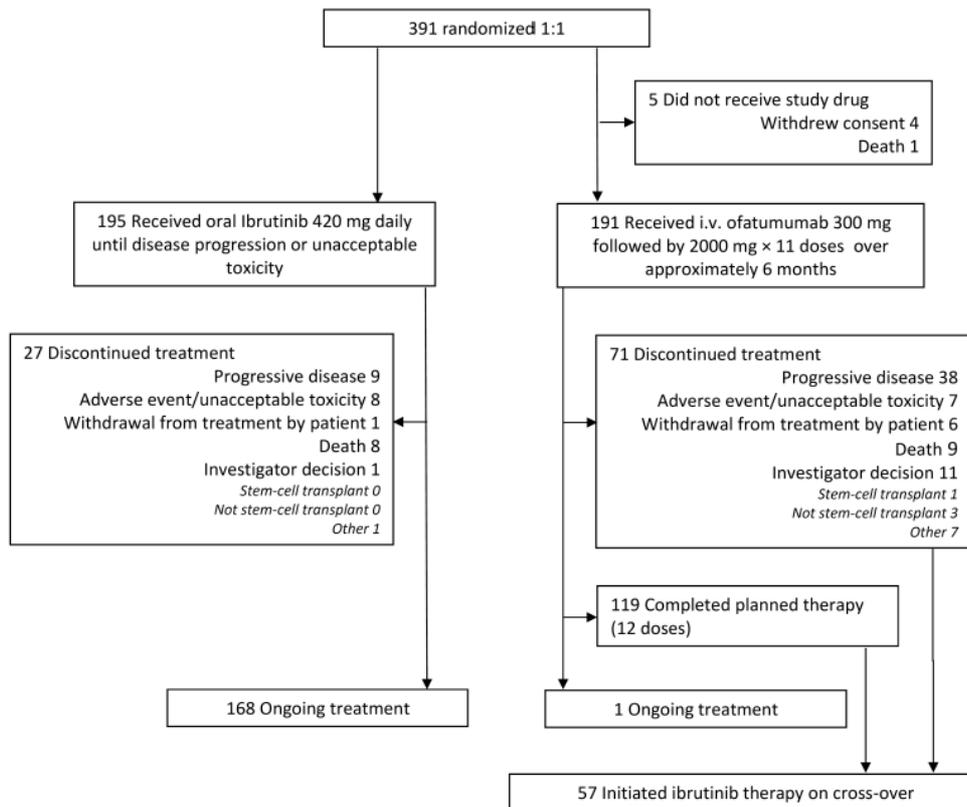


Figura 10: Diagrama CONSORT ensayo RESONATE (39)

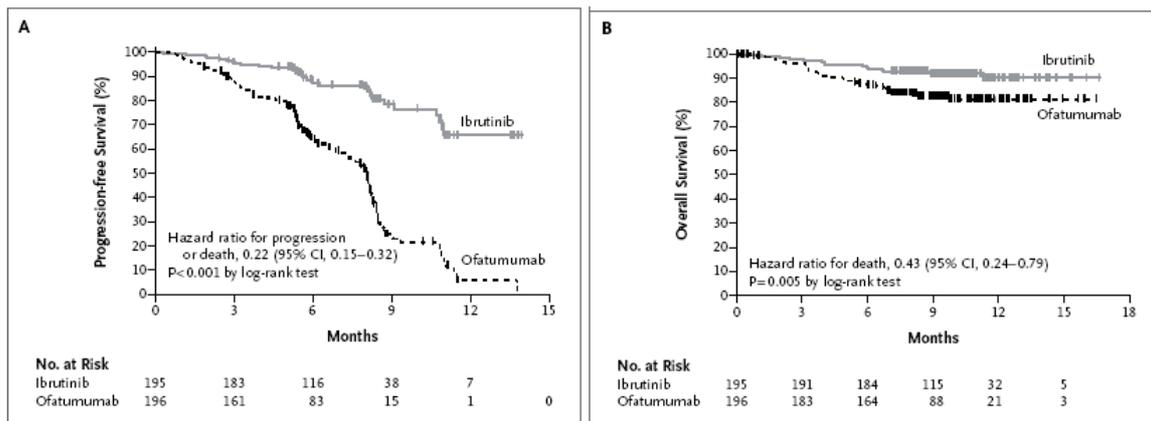


Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier para A) SLP; B) SG. Ensayo RESONATE (39)

Con una mediana de seguimiento de 9,4 meses en el grupo de Ibrutinib no se llegó a medir la SLP ni la SG. En cambio, en el grupo de pacientes que recibieron Ofatumumab la SLP fue de 8,1 meses. La HR obtenida fue 0,22 (IC95%: 0,15 a 0,32). A los 6 meses de tratamiento, el 88% de los pacientes en el grupo de Ibrutinib no habían progresado, frente a un 65% en el grupo de Ofatumumab. La SG a los 12 meses en tratamiento con Ibrutinib fue del 90% y del 81% en el grupo que recibió Ofatumumab.

En el momento del análisis, se habían cruzado 57 pacientes del grupo de Ofatumumab al grupo de Ibrutinib después de haberse confirmado progresión de la enfermedad. El análisis de la supervivencia se realizó con los datos censurados en el momento del cruce, por lo que este no interviene en el resultado. También se determinó la supervivencia con datos no censurados a los 12 meses, con una tasa de SG del 90% en el grupo de Ibrutinib y 79% en el de Ofatumumab (HR 0,39; P = 0,001).

En relación a la tasa de RG, esta fue significativamente mayor en el grupo de Ibrutinib que en el de Ofatumumab, aunque los pacientes que respondieron al tratamiento lo hicieron con una RP sin conseguir ningún paciente una RC. Se observó linfocitosis en un 69% de los pacientes tratados con Ibrutinib (un 20% de ellos tuvieron RP), resolviéndose en el 77% de los pacientes durante el periodo de seguimiento. La presencia de linfocitosis asintomática no se consideró progresión de la enfermedad debido a que en un fase II con Ibrutinib en LLC realizado previamente a este estudio (40), se observó que aparecía generalmente a los 7 días del inicio de tratamiento con Ibrutinib (en el 78% de los pacientes), se mantenía durante 4 semanas, disminuyendo después lentamente. En el 79% de los pacientes donde aparecía linfocitosis se llegaban a normalizar las cifras de linfocitos o se reducían a la mitad. Además, en este estudio se relaciona la aparición de linfocitosis transitoria con una disminución del tamaño del bazo, nódulos linfáticos o ambos.

Characteristic	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)
Patients with small lymphocytic lymphoma — no. (%)	10 (5)	8 (4)
Median age (range) — yr	67 (30–86)	67 (37–88)
Male sex — no. (%)	129 (66)	137 (70)
Cumulative Illness Rating Scale score >6 — no. (%)†	38 (32)	39 (32)
Creatinine clearance <60 ml/min — no. (%)	62 (32)	61 (31)
Median hemoglobin (range) — g/dl	11 (7–16)	11 (6–16)
Median platelet count (range) — per mm <sup>3</sup>	116,500 (20,000–441,000)	122,000 (23,000–345,000)
Median lymphocyte count (range) — per mm <sup>3</sup>	29,470 (90–467,700)	29,930 (290–551,030)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0	79 (41)	80 (41)
1	116 (59)	116 (59)
Bulky disease ≥5 cm — no. (%)§	124 (64)	101 (52)
Interphase cytogenetic abnormalities — no. (%)		
Chromosome 11q22.3 deletion	63 (32)	59 (30)
Chromosome 17p13.1 deletion ¶	63 (32)	64 (33)
β <sub>2</sub> -microglobulin >3.5 mg/liter — no. (%)	153 (78)	145 (74)
Previous therapies		
Median no. (range)	3 (1–12)	2 (1–13)
≥3 — no. (%)	103 (53)	90 (46)
Type of therapy — no. (%)		
Alkylator	181 (93)	173 (88)
Bendamustine	84 (43)	73 (37)
Purine analogue	166 (85)	151 (77)
Anti-CD20	183 (94)	176 (90)
Alemtuzumab	40 (21)	33 (17)
Allogeneic transplantation	3 (2)	1 (1)
Median time from last therapy (range) — mo	8 (1–140)	12 (0–184)
Resistance to purine analogues — no. (%)	87 (45)	88 (45)

Figura 12: Características basales de la población de estudio. Ensayo RESONATE (39)

No hay diferencias significativas en las características basales de los dos grupos de pacientes, excepto en la presencia de masa bulky ≥5cm, donde el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo tratado con Ibrutinib (64% vs. 52%; P=0,04). También hubo diferencia en la mediana de tiempo desde el último tratamiento, siendo mayor en los pacientes tratados con Ofatumumab (8 vs. 12 meses; P=0,02). Es importante destacar que la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 92 meses (5-329 meses) en el caso de Ibrutinib y de 91 meses (6-346 meses) en el caso de Ofatumumab.

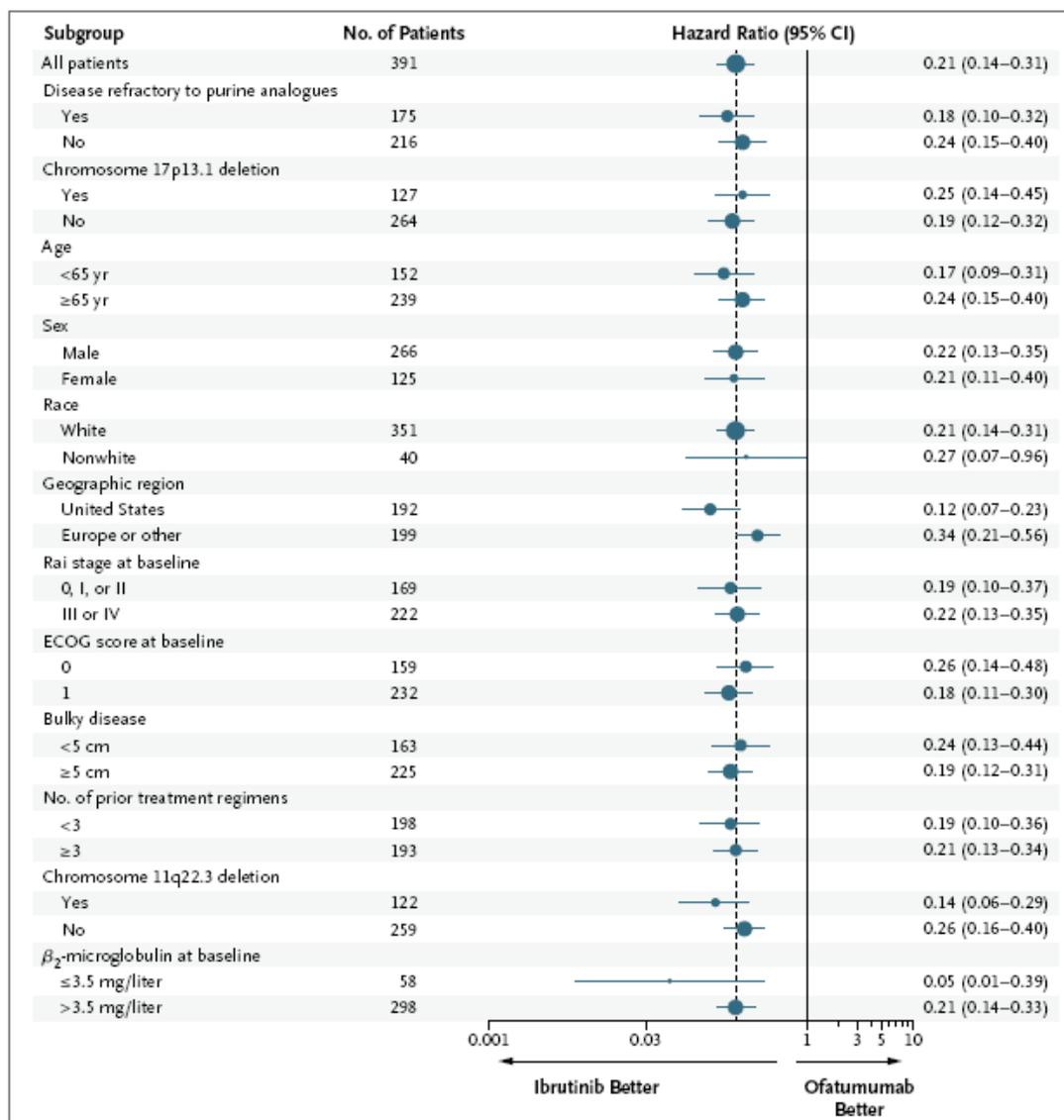


Figura 13: Análisis por Subgrupos Supervivencia Libre de Progresión. Ensayo RESONATE (39)

En el análisis por subgrupos en la variable SLP, el único test de heterogeneidad significativo fue en el subgrupo de la región geográfica ( $P=0,02$ ), sin embargo, el HR permanece significativo entre cada región ( $P<0,001$ ). El efecto positivo de Ibrutinib también fue observado en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo como son aquellos con del(17p) y en los que eran resistentes a tratamientos previos con análogos de purina [HR: 0,18 (IC95%: 0,10 a 0,32)].

Tabla 9.3: SLP en el subgrupo de pacientes con del 17p13.1 N (127)

Variable evaluada en el estudio	Ibrutinib N (63)	Ofatumumab N (64)	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
- Supervivencia Libre de Progresión - Mediana	NA	5,8	0,25 (IC95: 0,14 a 0,45)	<0,001	75% (IC95%: 55% a 86%)

A los 6 meses continuaban sin progresión el 83% de los pacientes con del17p en el grupo de Ibrutinib, frente al 49% en el grupo de Ofatumumab.

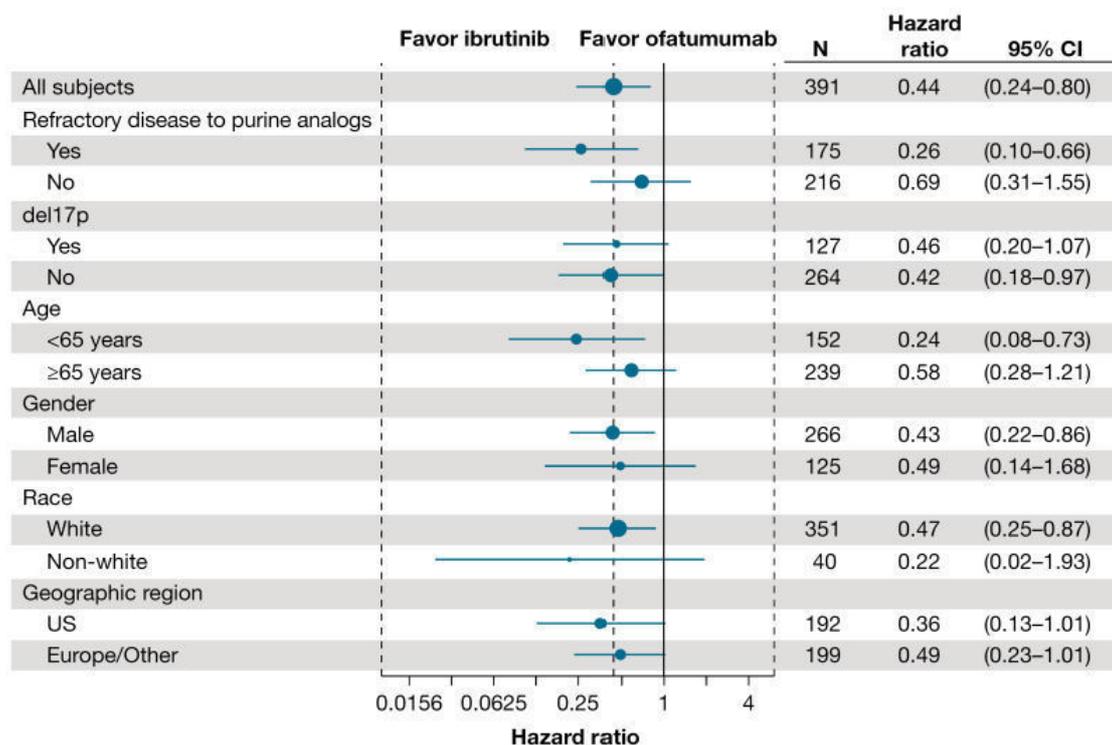


Figura 14: Análisis por Subgrupos Supervivencia Global. Ensayo RESONATE (39)

En el análisis por subgrupos de la SG no se aprecian diferencias significativas en ningún subgrupo de pacientes.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio pivotal fase II para la evaluación de Ibrutinib en LCM refractario o en recaída, se trata de un ensayo abierto, no aleatorizado y no controlado. Por lo tanto, existe un alto riesgo de sesgos en su diseño. Se realiza un seguimiento exhaustivo a todos los pacientes durante una mediana de 15,3 meses y los resultados se analizan mediante un ITTm.

La variable principal tasa de respuesta global es una variable intermedia subrogada y las variables secundarias SLP y SG se expresan mediante medianas.

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio de extensión (41) del ensayo pivotal anteriormente descrito. Con un periodo de seguimiento de 26,7 meses, los resultados ponen de manifiesto unos datos de eficacia y seguridad similares a los obtenidos con el ensayo pivotal. Las tasas de SLP y SG medidas a 2 años fueron del 31% (IC95%: 22,3-40,4) y 47% (IC95%: 37,1-56,9), respectivamente. La mediana de SLP fue de 13 meses (IC95%: 7,0-17,5) y la mediana de SG fue de 22,5 meses (IC 95%: 13,7-NA), lo que confirma la relevancia de los resultados del ensayo pivotal en los que se basó la aprobación de la indicación del fármaco en LCM.

El ensayo RAY es una fase III multicéntrico, randomizado, controlado y abierto. Por lo que, al no enmascararse los pacientes pertenecientes a cada grupo de tratamiento, existe riesgo de sesgos de realización y de detección. Sin embargo, los resultados de eficacia fueron analizados por un comité independiente de investigadores y resultaron ser consistentes con los resultados medidos por los investigadores del estudio. Los resultados se midieron por un análisis por intención de tratar.

Hay un cruzamiento de 32 pacientes hacia el grupo de Ibrutinib tras confirmarse progresión de la enfermedad por un comité independiente. Los resultados de SG se obtienen tanto sin censurar

como censurando a estos pacientes en un análisis post hoc, y en ninguno de los casos se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

El ensayo RESONATE es un fase 3 controlado y aleatorizado, aunque no se describe el método de randomización de los pacientes y probablemente no se ocultó su asignación. Por tanto, el riesgo de existir un sesgo de selección no está esclarecido. Al no haber cegamiento, existe un alto riesgo de sesgo de realización y de detección. Los resultados se analizaron mediante un análisis por intención de tratar modificado.

La tasa de respuesta fue determinada por un grupo de asesores independientes, obteniendo estos unas tasas de respuesta inferiores a la que determinan los investigadores. Los resultados de respuesta que se presentan son los determinados por el grupo independiente.

En relación a los datos obtenidos de SLP, la mediana de seguimiento no fue suficiente para poder medir la SLP en los pacientes tratados con Ibrutinib, por lo que no nos es posible extraer estos datos del estudio, teniendo que hacer una estimación de la mediana a partir de las curvas de SLP para tener una idea aproximada de este valor.

Al haber un cruzamiento de 57 pacientes del grupo de Ofatumumab al de Ibrutinib tras confirmarse progresión de la enfermedad, el análisis de los resultados de SG se realiza con estos datos censurados, aunque también se hace referencia al HR obtenido sin censurarlos. El hecho de que se mantenga el beneficio en SG pese al cruce de pacientes, puede indicar que los pacientes se benefician al iniciar el tratamiento con Ibrutinib antes de usar Ofatumumab.

Actualmente, disponemos de los resultados del estudio de extensión del ensayo RESONATE (42) con un tiempo medio de seguimiento de 19 meses. La tasa de SLP a 18 meses fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Ibrutinib frente a ofatumumab (SLP: 76% vs. 8%,  $p < 0,001$ ). En este estudio de extensión tampoco se llegó a poder medir la mediana de SLP y de SG en los pacientes tratados con Ibrutinib (SLP: HR: 0,106 (IC95%: 0,075-0,151); SG: HR: 0,475 (IC95%: 0,284-0,795). En relación a los resultados de seguridad, se detectó un aumento en la frecuencia de efectos adversos relacionados con sangrados, siendo en su mayoría de primer grado. El 74% (n 144) de los pacientes en el grupo de Ibrutinib continuaban en tratamiento al finalizar el seguimiento.

Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane: Ver anexos

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

### Ensayo PCYC-1104:

Los pacientes incluidos en el estudio descriptivo son representativos de la población de pacientes con LCM refractario o en recaída. La administración oral de Ibrutinib es factible para este tipo de pacientes y el tiempo en tratamiento de los pacientes del ensayo ha sido hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable, que es lo adecuado en los ensayos con fármacos antineoplásicos en pacientes oncohematológicos.

Con respecto a las variables estudiadas, se ha empleado como variable principal la tasa de respuesta global y no una variable final de supervivencia que hubiera sido lo más adecuado en este tipo de ensayos.

Se ha alcanzado una alta tasa de respuesta global, incluso en los pacientes con factores de mal pronóstico, que se podría considerar clínicamente relevante, con el inconveniente de carecer de un grupo control para comparar. La variable secundaria SG para el total de los pacientes, se ha calculado mediante estimaciones debido a un periodo de seguimiento relativamente corto.

En relación a la variable SLP, no se puede concluir que haya diferencia significativa entre los pacientes que recibieron previamente Bortezomib y los que no. Aunque se puede establecer la hipótesis de que se consiguen mejores resultados en el grupo de pacientes que han recibido

previamente Bortezomib. Esta hipótesis se hace en base a la mediana de SLP (16,6 vs. 7,4 meses) ya que no se ha calculado el HR ni la significancia estadística entre las medianas.

#### **Ensayo RAY:**

Una diferencia importante en el estudio RAY frente al ensayo pivotal, es que en este estudio se compara Ibrutinib con un fármaco que se emplea en la actualidad en los pacientes con LCM en recaída o refractario y que, además, está aprobada su indicación tanto por la FDA como por la EMA y la AEMPS. La elección del comparador es adecuada, pues se correlaciona con las terapias que se emplean en la práctica clínica habitual.

El periodo de seguimiento del estudio se considera suficiente y se puede obtener la mediana de SLP para ambos grupos de tratamiento, tratándose de ser la variable principal de estudio. Los resultados obtenidos de eficacia en SLP y tasa de respuesta global, se pueden considerar de relevancia con respecto a los pacientes tratados con Temsirolimus.

En relación al tratamiento previo con Bortezomib, no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa en SLP en los dos grupos de tratamiento. Estos resultados, son de especial interés para el posicionamiento del fármaco en el tratamiento de la enfermedad.

#### **Ensayo RESONATE:**

El fármaco con el que se compara Ibrutinib es Ofatumumab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 de reciente introducción indicado en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Ofatumumab también tiene indicación aprobada en primera línea de tratamiento en LLC con clorambucilo o bendamustina en pacientes en los que no es adecuado un tratamiento basado en fludarabina.

En relación a los resultados de este ensayo, Ibrutinib fue superior a Ofatumumab respecto a la SLP, SG y tasa de RG con una mediana de seguimiento de 9,4 meses. El efecto positivo de Ibrutinib también fue observado en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo como son aquellos con del(17p) y en los que eran resistentes a tratamientos previos con análogos de purina.

Otra consideración relevante es que en el ensayo RESONATE se emplea Ibrutinib en pacientes que han recibido una mediana de tres líneas de tratamiento previas (1-12 líneas). Un 93% de los pacientes recibieron agentes alquilantes (clorambucilo), 94% anticuerpos anti-CD20 (rituximab), 85% análogos de las purinas (fludarabina), 43% bendamustina, 21% alemtuzumab y un 2% trasplante alogénico. Además, un 45% de los pacientes eran resistentes a análogos de las purinas. Según los resultados más actualizados del estudio RESONATE (43)(44), los pacientes tratados con Ibrutinib en segunda línea presentaron mejores resultados que los que recibieron Ibrutinib en líneas de tratamiento más avanzadas. La indicación de Ibrutinib aprobada en ficha técnica es en LLC refractaria o en recaída tras al menos una línea previa de tratamiento.

De acuerdo a la indicación aprobada para Ibrutinib, el comparador empleado en este ensayo no es el más apropiado ya que según las GPT que se han consultado para realizar esta evaluación, Ofatumumab estaría posicionado en la terapéutica de LLC en monoterapia en segunda línea tras recaída temprana o enfermedad refractaria y en primera línea combinado con clorambucilo o bendamustina en pacientes con mutación del(17p) o p53 y mal estado general.

Debido a todo ello, los comparadores más adecuados a la práctica clínica habitual en esta enfermedad serían Idelalisib mas rituximab para las indicaciones de LLC refractaria o en recaída temprana y el esquema R-Bendamustina para recaídas tardías (>24-36 meses post tratamiento).

Serían necesarios ensayos randomizados que comparen Ibrutinib en monoterapia o combinado con otras terapias que se utilizan en la actualidad en este tipo de pacientes. Muy recientemente se ha publicado el ensayo clínico HELIOS (13), un fase 3 doble ciego donde se compara la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que han progresado a varias líneas de tratamiento (no se incluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado, aquellos que ya han recibido Ibrutinib o idelalisib ni pacientes con recaída

temprana tras R-Bendamustina o alotransplante) con un periodo de seguimiento de 17 meses. La mediana de SLP fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con la combinación con ibrutinib (HR:0,23; IC95%: 0,150-0,276; p<0,0001), donde no se llegó a alcanzar durante el periodo de estudio frente a 13,3 meses (11,3-13,9) en los pacientes tratados con placebo.

Table 1 A summary of ongoing clinical trials of ibrutinib in CLL and MCL

Drugs	Indication	Study phase	Study status	Trial identifiers	Location	Estimated completion date	Sponsor
Ibrutinib + carfilzomib	R/R MCL	I/II	Recruiting	NCT02269085	Texas, USA	December 2017	M.D. Anderson Cancer Center
Ibrutinib vs ibrutinib + rituximab	Relapsed CLL – randomized open-label crossover study to compare efficacy of R-I vs I	II	Recruiting	NCT02007044	Texas, USA	December 2017	M.D. Anderson Cancer Center
Lenalidomide, rituximab + ibrutinib	R/R CLL	I	Recruiting	NCT02200848	Columbia, USA	June 2016	Georgetown University, USA, NCI
Ibrutinib and palbociclib isethionate	Previously treated MCL	I	Recruiting	NCT02159755	Multicenter, USA	February 2017	NCI
Lenalidomide, ibrutinib	Relapsed, refractory CLL/SLL	I	Recruiting	NCT01886859	Multicenter, USA	December 2015	NCI
Ibrutinib, bendamustine, rituximab	R/R CLL/SLL HELIOS study	III	Active	NCT01611090	Multicenter, international	March 2018 (primary completion, August 15)	Janssen Research & Development, LLC
Lenalidomide, ibrutinib, rituximab	R/R SLL/CLL	I	Recruiting	NCT02160015	Columbia, USA	June 2015	NCI
Ibrutinib, rituximab	R/R MCL	II	Active	NCT01880567	Texas, USA	December 2019	M.D. Anderson Cancer Center
Ibrutinib + rituximab vs FCR	Untreated CLL/SLL – IR vs FCR first line in younger patients	III	Recruiting	NCT02048813	Multicenter, USA	April 2017	NCI
Ibrutinib vs rituximab	R/R CLL/SLL	III	Recruiting	NCT01973387	Multicenter, international	May 2016	Janssen Research & Development, LLC
Ibrutinib maintenance post-induction	MCL – open-label single-arm study. Maintenance ibrutinib for up to 4 years	II	Recruiting	NCT02242097	Multicenter, USA	June 2017	Northwestern University, Janssen Scientific Affairs LLC, NCI
Ibrutinib vs temsirolimus	R/R MCL – RAY study	III	Active	NCT01646021	International multicenter	November 2016	Janssen Research & Development, LLC
Ibrutinib, rituximab, bendamustine	Older patients with previously untreated CLL – randomized open-label study of R-B vs R-I vs I alone	III	Recruiting	NCT01886872	Multicenter, USA	March 2018	NCI
Ibrutinib	MCL, CLL, SLL, FL, DLBCL – long-term extension safety/efficacy study	IIIb	Enrolling by invitation only	NCT01804686	Multicenter, international	December 2019	Janssen Research & Development, LLC
Ibrutinib, bendamustine, rituximab	Newly diagnosed MCL – randomized double-blind placebo-controlled trial SHINE study	III	Active, not recruiting	NCT01776840	Multicenter, international	October 2019	Janssen Research & Development, LLC
Ibrutinib vs chlorambucil	Treatment-naïve patients >65 years with CLL/SLL	III	Ongoing but not recruiting	NCT01722487	Texas, USA	February 2016	Pharmacyclics, Janssen Research & Development, LLC
Ibrutinib vs chlorambucil	CLL/SLL >65 years – open-label extension of RESONATE-2 study	III	Enrolling by invitation only	NCT01724346	Texas, USA	February 2018	Pharmacyclics, Janssen Research & Development, LLC

Abbreviations: R/R, relapsed/refractory; MCL, mantle cell lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; IR, ibrutinib and rituximab; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; R, rituximab; I, ibrutinib; NCI, National Cancer Institute; SLL, small lymphocytic lymphoma; B, bendamustine; FL, follicular lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma.

Figura 15: Ensayos clínicos que se están realizando que pueden cambiar el estándar de tratamiento de la LLC. Artículo de revisión: A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia(45)

En la tabla 11 se recogen algunos de los estudios que se están realizando actualmente con ibrutinib en monoterapia o en combinación. Los resultados de estos ensayos pueden contribuir al posicionamiento del fármaco en el tratamiento de la LLC.

En el 57 Congreso ASH se publicó en formato póster los resultados de ensayo RESONATE-2 (46), un fase 3 donde se compara ibrutinib vs. Clorambucilo en primera línea en 269 pacientes mayores de 65 años con LLC (se excluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado). Con una mediana de seguimiento de 18,4 meses, ibrutinib demostró superioridad frente a clorambucilo en SLP (NA vs. 18,9 meses; HR: 0,16; IC95% 0,09-0,28; p<0,0001) y SG (NA en ambos grupos, HR: 0,16; IC95% 0,05-0,56; p=0,0010). Además, demostró un mejor perfil de seguridad con menos discontinuaciones de tratamiento (9% vs. 23%) ocasionadas por efectos adversos.

Tabla Cuestionario sobre la aplicabilidad de un ensayo clínico: Ver anexos

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

#### Linfoma de Células del Manto:

En general, el 30% de los pacientes responden a las terapias existentes en primera línea, recaen a los 2 años y tienen periodos cortos de remisión a las siguientes líneas de tratamiento con una SG tras recaída de 1-2 años. Actualmente en Europa no tienen indicación aprobada en LCM refractario o en recaída temprana Bortezomib y Lenalidomida, siendo Temsirolimus el único

fármaco aprobado en esta situación, basándose en un ensayo fase 3. Ibrutinib ha conseguido en estos pacientes una respuesta notable (RG: 68%; RC: 21%), siendo una alternativa en una población con escasas posibilidades terapéuticas. Con Ibrutinib se ha alcanzado una mediana de SLP en los pacientes con RP (47% de los pacientes) de 17,5 meses y una mediana de SG estimada a los 18 meses del 58%.

Los resultados obtenidos con el ensayo RAY, aportan importantes datos para la evaluación del fármaco en esta patología, donde se cuenta con la ventaja de haberse realizado frente a un comparador que se adecua a la práctica clínica habitual.

Los resultados de SLP demuestran una diferencia estadísticamente significativa, así como de relevancia en la terapéutica de estos pacientes. Sin embargo, en un periodo de seguimiento de 20 meses, la mediana de SLP que se midió fue inferior a la obtenida en el ensayo fase II, en el que se basó la aprobación de la indicación de Ibrutinib en LCM. Además, al comparar las características basales de los pacientes que recibieron Ibrutinib en los dos ensayos, se puede ver que los pacientes del ensayo RAY presentan mejor estado general que los pacientes del ensayo pivotal. Según la puntuación medida en la escala MIPI, donde los pacientes del ensayo RAY presentan en su mayoría un riesgo bajo-intermedio y en el caso del fase II, los pacientes presentan en su mayoría un riesgo alto (49% vs. 22%).

**La LLC con mutación del(17p) o p53** se encuentra presente en aproximadamente un 5-10% de los pacientes y está asociada a mal pronóstico con escasa y corta respuesta a los tratamientos actuales. La EMA y AEMPS ha concedido la aprobación a Ibrutinib en primera línea para estos pacientes. La aprobación se fundamenta en los resultados obtenidos en el ensayo RESONATE que incluía a 63 pacientes con esta mutación. Como se ha comentado anteriormente, este ensayo en el que se realiza una comparación frente a Ofatumumab, el cual tiene indicación en estos pacientes cuando son refractarios a Alemtuzumab, el Hazard Ratio obtenido fue de 0,25 (IC95: 0,14 a 0,45;  $p < 0,001$ ) y el RRR del 75% (IC95%: 55% a 86%).

También fueron notables los resultados obtenidos en supervivencia y en respuesta en **LLC refractaria o en recaída temprana**, situación en la cual las opciones terapéuticas quedan muy reducidas cuando estos pacientes no son subsidiarios de recibir trasplante alogénico.

## C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

### Linfoma de células del manto

La tasa de respuesta global del 68% y de respuesta completa del 21% son altas tasas de respuesta para una terapia con un solo fármaco. Estos resultados se habían alcanzado previamente con esquemas de quimioterapia intensiva como ESHAP (47) (RG 64%; RC 27%), MINE (48) (RG 69%; RC 48%), hyper-CVAD (49) (RG 93%; RC 45%) y R-ICE (50) (RG 71%; RC 25%). Estos esquemas de tratamiento tienen una mielotoxicidad que limita su uso a determinados pacientes  $\leq 65$  años.

En el caso de recaídas tempranas (<12-24 meses) o enfermedad refractaria, otras alternativas terapéuticas son Bortezomib, Lenalidomida y Tamsirolimus. Los estudios de los que disponemos en la actualidad de estos fármacos en combinación con rituximab son ensayos fase 2 realizados en un número muy reducido de pacientes. Tamsirolimus es el único fármaco aprobado para LCM basándose en un ensayo fase III aleatorizado.

Los resultados del ensayo RAY han puesto de manifiesto la superioridad de Ibrutinib frente a Tamsirolimus en LCM en recaída o refractario, en SLP y respuesta global. Sin embargo, como se ha comentado previamente, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en SG.

**Tabla 10: Resultados de alternativas terapéuticas disponibles en LCM refractario o recaída**

Alternativa terapéutica	Características del ensayo	Pacientes	RG%(%RC)	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
<b>Bortezomib</b> - Fisher et al. (31)	Fase II	141	33(8)	6,2 (IC95%: 4,0 a 6,9)	NA (IC95%: 19,8 a NA)

<b>Lenalidomida</b> - Goy et al. (32)	Fase II	134	28(8)	4 (IC95%: 3,6 a 5,6)	19 (IC95%: 12,5 a 23,9)
<b>Temsilolimus</b> - RAY. (30)	Fase III randomizado	141	40(1)	6,2 (IC95%: 4,2-7,9)	21,3

Con respecto a Bortezomib y Lenalidomida, los cuales no tienen indicación aprobada por la EMA, no se dispone de ensayos que los comparen directamente con Ibrutinib y no es posible realizar una comparación indirecta entre estas alternativas terapéuticas ya que sólo se dispone de ensayos en fase II. Además, las características de la población no son comparables entre sí.

### Leucemia Linfocítica Crónica:

#### - Pacientes con delección 17p o p53 mutado

Hasta la aparición de los nuevos fármacos, en los pacientes con buen estado general y en los pacientes jóvenes, la mejor opción terapéutica era un esquema de tratamiento con alemtuzumab más altas dosis de metilprednisolona o dexametasona, seguido de trasplante alogénico (51), además de considerar la opción de incluir a estos pacientes en ensayos clínicos.

La indicación de idelalisib combinado con rituximab en primera línea de tratamiento de pacientes con del(17p) o p53 mutado, no candidatos para inmunoterapia provenía de los resultados de los estudios 101-07, un estudio fase I en el que idelalisib se combinó con diferentes agentes quimioterápicos para pacientes en recaída o refractarios con distintos diagnósticos hematológicos y que no tiene demasiada relevancia, y del estudio 101-08 (fase II)(52), en el que se incluyó solo a 9 pacientes con mutaciones de este tipo y que sí eran pacientes previamente no tratados. Por tanto, la evidencia que apoya el uso de idelalisib + rituximab en primera línea de tratamiento para estos pacientes es bastante limitada. Además, tras la publicación por la AEMPS de la alerta de seguridad con este esquema, las opciones de tratamiento vuelven a estar muy reducidas.

Alemtuzumab ha sido tradicionalmente el fármaco más estudiado y con mejores datos de eficacia para esta indicación, por tanto, lo ideal hubiese sido la realización de un estudio independiente con este tipo de pacientes con un régimen basado en alemtuzumab como comparador.

En la siguiente tabla se exponen los resultados de las alternativas terapéuticas a Ibrutinib estudiadas en primera línea de tratamiento en pacientes con LLC con del(17p) o p53 mutado.

<b>Tabla 11: Resultados de SLP con las alternativas terapéuticas disponibles en LLC con del17p o p53 mutado</b>					
Alternativa terapéutica	Características del ensayo	Pacientes	Mediana SLP	Mediana SG	RG (RC)%
<b>Alemtuzumab+Metilprednisolona</b> Petitt et al. 2012 (5)  <i>1ª Línea en pacientes de alto riesgo no candidatos a trasplante o EC</i>	Fase II	17  Pacientes con p53 mutado que no habían recibido tratamiento previo	18,3 meses	38,9 meses	88%(65%)

NA: No alcanzada. NC: No conocido.

Ofatumumab es otra alternativa terapéutica en el caso de pacientes refractarios a alemtuzumab y fludarabina. Sólo hay un ensayo pivotal que compara directamente Ofatumumab con clorambucilo en primera línea. En el ensayo RESONATE cuyos resultados se han expuesto anteriormente, se realiza una comparación directa con Ibrutinib.

#### - Pacientes con LLC en recaída o progresión

En la LLC refractaria o en recaída temprana está recomendado cambiar a otro esquema de tratamiento. Como se ha comentado anteriormente, Ibrutinib tiene indicación tras un tratamiento previo en la LLC refractaria o en recaída.

Las opciones terapéuticas con las que sería más adecuada su comparación son:

- Enfermedad refractaria a inmunoterapia o recaída temprana (<24-36 meses): Idelalisib mas Rituximab u Ofatumumab (en refractarios a fludarabina y alemtuzumab).
- En recaída tras >24-36 meses de inmunoterapia: Repetir o cambiar el esquema de inmunoterapia (FCR, R-Bendamustina, R-Clorambucilo) o la combinación de Idelalisib mas rituximab.

Para más información, consultar el apartado 3.2.b.

<b>Tabla 12: Resultados de alternativas terapéuticas disponibles en LLC refractario o recaída</b>					
<b>Alternativa terapéutica</b>	<b>Características del ensayo</b>	<b>Pacientes</b>	<b>RG(RC)%</b>	<b>Mediana SLP (meses)</b>	<b>Mediana SG (meses)</b>
<b>Idelalisib-Rituximab</b> Furman et al.(27)	Fase III	220	81(0)	NA	NA
<b>R-Bendamustina</b> Fischer et al. (29)	Fase II	78	59(9) IC95%: 47,3% a 70%	15,2	33,9
<b>FCR</b> Badoux et al. (53)	Fase II	284	74(30)	21	47

En el ensayo de Idelalisib mas rituximab el periodo de seguimiento fue excesivamente corto sin llegarse a alcanzar la mediana de SLP y SG. De tal forma, en el momento del último análisis los pacientes habían recibido la medicación de estudio una mediana de 3,8 meses en el grupo de la combinación y de 2,9 meses en el grupo de rituximab. Un total de 63 pacientes (39 en el grupo de idelalisib y 24 en el de placebo) recibieron la medicación durante más de 6 meses. En el momento del análisis el 81 % en el grupo de idelalisib y el 59 % en el de placebo aún estaban recibiendo la medicación de estudio, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa de discontinuación del tratamiento. Tras la publicación de los resultados del estudio de extensión, la mediana de SLP fue de 19,4 meses (12,3-NA)(54).

Tanto en el ensayo con R-Bendamustina como en el ensayo con FCR, se consiguen importantes resultados de supervivencia en estos pacientes. Como se ha comentado anteriormente, en el ensayo RESONATE no se alcanzó la mediana de SLP y de SG. Sin embargo, los resultados de respuesta obtenidos en este ensayo son similares a los alcanzados con estos dos esquemas.

Por otra parte, en el ensayo con el esquema FCR se ha identificado una peor supervivencia en los subgrupos de pacientes que eran refractarios a fludarabina, en los que tenían mutación del(17p) y en aquellos que habían recibido más de tres líneas previas de tratamiento. A pesar de los buenos resultados obtenidos en el ensayo de FCR, hay que tener en cuenta que será muy reducido el número de pacientes con buen estado general y <65-70 años que no hayan recibido previamente este esquema. Por lo tanto, su uso en esta situación será muy limitado. Al igual que ocurre con el ensayo de R-Bendamustina, no es posible realizar una comparación indirecta de FCR con Ibrutinib.

Al comparar la población de pacientes del ensayo RESONATE con el ensayo de R-Bendamustina podemos encontrar una diferencia importante en relación al número de líneas de tratamiento previas que son mayores en los pacientes tratados con Ibrutinib con una mediana de 3 (1-12) vs. 2 (1-5) en los pacientes tratados con R-Bendamustina. También hay que destacar la diferencia entre la población de pacientes que presentan mutación del(17p), siendo mucho mayor en el grupo de Ibrutinib (32% vs. 17.9%).

Tanto en el ensayo RESONATE como en el ensayo de R-Bendamustina y en el ensayo de Idelalisib-Rituximab disponemos de un análisis por subgrupos para los pacientes con del(17p). Los datos que podemos extraer de los ensayos son los siguientes:

**Tabla13: Resultados de SLP según mutación del(17p)**

Ensayo	Fischer et al. (29)	Furman et al.(27)		RESONATE (39)	
Esquema de tratamiento	R-Bendamustina	Idelalisib-Rituximab	Placebo-Rituximab	Ofatumumab	Ibrutinib
Pacientes con del(17p) - Mediana SLP (meses)	6,8	NA	NA	5,8	NA
Pacientes sin del(17p) - Mediana SLP (meses)	16,7	NA	NA	---	NA
	<b>Pacientes con del(17p) Hazard Ratio (IC95%)</b>	0,12 (IC95%: 0,05 a 0,32)		0,25 (IC95%:0,14 a 0,45)	

En el ensayo RESONATE la mediana de seguimiento fue de 9,4 meses y en el ensayo de Idelalisib-Rituximab fue de 3,8 meses. No se alcanzó la mediana de SLP para este subgrupo de pacientes en ambos estudios.

Debido a las diferencias anteriormente comentadas, no es posible realizar una comparación indirecta entre Idelalisib-Rituximab con Ibrutinib.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La detección de anomalías citogenéticas, en particular la delección del cromosoma 17 del(17p) y del cromosoma 11 del(11q) y la pérdida o mutación de p53 mediante FISH puede tener consecuencias terapéuticas. Por lo que un análisis FISH es recomendado antes de iniciar el tratamiento. En el caso de la mutación del cromosoma 11, la mejor opción terapéutica es el esquema con fludarabina FCR.

Como se ha comentado con anterioridad la mutación del(17p) y p53 están asociadas a peor pronóstico por no responder a los tratamientos convencionales. Por consiguiente, en los pacientes en los que se detecte mediante FISH estas mutaciones se tendrán que emplear otras opciones terapéuticas, entre las que está Ibrutinib.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No hay hasta el momento ningún meta-análisis o revisión sistemática.

#### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En el 57 Congreso ASH, se presentó en formato oral y póster (55) una comparación indirecta entre los ensayos RESONATE y el ensayo HELIOS (Ibrutinib mas R-Bendamustina vs. Placebo más R-Bendamustina), al no existir comparaciones directas entre Ibrutinib en monoterapia frente a R-Bendamustina o Ibrutinib mas R-Bendamustina. La principal limitación de esta comparación indirecta es que en ambos ensayos se evalúa Ibrutinib en diferentes poblaciones de pacientes (se excluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado) y con distintos comparadores de relevancia (edad, líneas previas de tratamiento, estadio Rai, del11q). Los resultados de este análisis demuestran superioridad para ibrutinib en monoterapia frente a R-Bendamustina y en adición a este esquema, tanto en SLP (Ibr + R-Bendamustina vs. Ibr: 1,03 [0.61-1.75], p 0.9042; R-Bendamustina vs. Ibrutinib: 7.52 [4.72-11.99], p<0.0001) como en SG (Ibrutinib + R-Bendamustina vs. Ibrutinib: 1.20 [0.59-2.43], p 0.6197; R-Bendamustina vs. Ibrutinib, p 0.0197). Por tanto, los resultados de esta comparación sugieren que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre Ibrutinib en

monoterapia e Ibrutinib en combinación con R-Bendamustina. Sin embargo, debido a que en ambos estudios no se llegó a alcanzar la mediana de SLP y SG, es pronto para obtener conclusiones de la comparación de ambos esquemas de tratamiento.

En el III Congreso de Oncología Médica y Farmacia (Toledo 2015) (56) se presentó en formato póster una comparación indirecta realizada por el laboratorio Janssen entre Ibrutinib y la combinación Idelalisib-Ofatumumab basándose en los resultados del ensayo RESONATE y en un ensayo fase 3 de Idelalisib mas Ofatumumab vs. Ofatumumab. En ambos estudios se emplea el mismo comparador, ofatumumab, que alcanza la misma mediana de SLP (8,1 y 8 meses). Las poblaciones de ambos estudios fueron comparables. La comparación se realizó de acuerdo a la metodología Bucher, llegando a la conclusión de que Ibrutinib parece conseguir una SLP mayor que Idelalisib mas Ofatumumab (HR 0,39 (0,231-0,667) p=0,00038). Ibrutinib parecer ser mejor tolerado ya que un menor porcentaje de pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento debido a efectos secundarios (7% vs. 11%).

### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

Las Guías de práctica clínica que se han consultado para **Linfoma de Células del Manto** son:

- Guía **ESMO** de 2014: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)(57).
- Guía de la **British Society for Haematology** de 2012: Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. En esta guía aún no se hace referencia a Ibrutinib.
- Guía del **NCCN de 2016**: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2016 (58)

Para la **Leucemia Linfocítica Crónica** se ha consultado:

- Guía **ESMO** de 2015: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (59).
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK guidelines v1.2015 (**NCCN 2015**).(60)
- Guía de la **British Society for Haematology** de 2012: Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia) (1).
- Guía de la **Sociedad Americana de Hematología** de 2008 (61): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines).
- Guía de la **Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia**: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Grupo Andaluz de Neoplasias Linfoides. Versión 2. enero 2012.

Líneas de tratamiento recomendadas ya comentadas en sección 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias*

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

En la actualidad se dispone del informe EPAR de la EMA de 24 de julio de 2014 y el informe CDER de la FDA de junio de 2013 para la indicación de Ibrutinib en LCM tras al menos una línea de tratamiento previa y para LLC en primera línea en pacientes con del(17p) o p53 mutado y en pacientes con LLC refractaria o en recaída.

**Informe EPAR de la EMA:** *“The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of ibrutinib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemo-immunotherapy.*

*Clinically relevant results were observed in patients with MCL treated with ibrutinib monotherapy. Although the pivotal study is a single arm study, the dramatic activity seen in terms of ORR, and DOR is unprecedented historically and considered sufficiently important in this heavily pre-treated patient population to support approval”.*

La EMA expone que los resultados de los ensayos con Ibrutinib presentan una elevada relevancia clínica, especialmente en los pacientes de mal pronóstico con del(17p) o p53 mutado no candidatos a inmunoterapia, para los cuales está indicado en primera línea de tratamiento. La importancia de los resultados del ensayo pivotal en pacientes con LCM fue suficiente para ser aprobado para esta indicación a pesar de tratarse de un ensayo de un solo brazo.

**Informe CDER de la FDA para Ibrutinib en LCM:** *“Whether ibrutinib monotherapy represents the most optimal use of ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma is unknown. The Applicant’s ongoing randomized controlled trial of ibrutinib-BR versus BR in patients with mantle cell lymphoma [Subpart H postmarketing requirement (PMR)] would allow for adequate evaluation of time-to-event endpoints, and the role of ibrutinib in combination treatment regimens, which are typically used for the treatment of mantle cell lymphoma due to the resistant nature of the disease” ...” The median DOR is based upon a small number of events with limited follow-up duration. The estimated median DOR of 17.5 months is primarily determined by only 4 patients who had reached that time point...” ...” Longer duration of follow-up would allow for a better assessment of duration of response”.*

La FDA hace constar que se desconoce si el tratamiento en monoterapia con Ibrutinib es la terapia más adecuada, por lo que hace referencia a la necesidad de realizar ensayos de Ibrutinib en combinación con otros esquemas como Rituximab-Bendamustina. También expone que la mediana de duración de respuesta se basa en un pequeño número de eventos (4 pacientes) con duración limitada de seguimiento, por lo que esta variable debería ser estudiada realizando un seguimiento más prolongado.

En la actualidad el **NICE** está pendiente de publicar la evaluación de Ibrutinib. Sin embargo, si está realizada la evaluación de Ofatumumab en pacientes con LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab. El NICE no recomienda Ofatumumab para esta indicación exponiendo que no es clara la evidencia de que Ofatumumab aporte el suficiente beneficio a los pacientes que justifique su alto coste.

*Cita: “NICE does not recommend ofatumumab for people with chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to treatment with two other drugs called fludarabine and alemtuzumab (...) It was not clear from the evidence whether ofatumumab provides enough benefit to patients to justify its high cost, and it did not qualify for special consideration (because of doubts about the evidence), so NICE did not recommend it.”*

**Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib en LLC (62):** La evidencia de Ibrutinib en primera línea de tratamiento en pacientes con del 17p o p53 mutado es limitada, por lo que se considera adecuado su uso cuando no es posible un tratamiento con inmunoterapia. En líneas posteriores y en pacientes sin del 17p o p53 mutado, Ibrutinib se puede considerar una opción más al resto de alternativas, en función de las características de los pacientes y otros factores relevantes. Las consideraciones finales que se hacen al presente informe exponen que

no se ha encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad de Ibrutinib respecto a sus alternativas en pacientes con LLC que hayan recibido un tratamiento previo, y que, por tanto, la elección entre ellos se basará en criterios de eficiencia.

**Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib en LCM refractario o recaída (63):** Se considera a Ibrutinib como una opción aceptable en términos de eficacia y toxicidad en función de las características de los pacientes y otros factores relevantes. Su eficacia parece ser superior a los tratamientos en monoterapia, incluyendo temsirolimus. Se hace constar la dificultad en la comparación de los ensayos clínicos en este escenario y la corta experiencia publicada en terapia combinada. Finalmente, tras un análisis de coste efectividad incremental, se recomienda la utilización de Ibrutinib frente a sus alternativas, excepto en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

##### **Artículo de Opinión: Ibrutinib: another weapon in our arsenal against lympho-proliferative disorders (64)**

Este artículo de opinión hace hincapié en la necesidad de seguir investigando nuevos esquemas de tratamiento en los que se emplee Ibrutinib en combinación con quimioterapia e inmunoterapia tanto en LLC como en LCM. Los autores reflejan dos cambios importantes en los próximos años en el abordaje del tratamiento de estas patologías y que consisten en encontrar asociaciones y secuencias correctas y colaborar en la sostenibilidad para hacer posible la disponibilidad de estas nuevas terapias.

##### **Artículo de opinión: Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia (65)**

El uso de anticuerpos monoclonales, inhibidores de BCR y fármacos inmunomoduladores constituyen una nueva estrategia de tratamiento con resultados prometedores en tratamientos libres de quimioterapia en LLC. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos actualmente en ejecución y los que se realicen en el futuro, podrán ayudar a esclarecer el lugar que ocuparán en la terapéutica los nuevos fármacos inmunológicos.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

##### **Artículo de revisión: Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician (66)**

En este artículo se expone el impacto que puede tener la terapia con ibrutinib en el manejo de los pacientes con LLC. Las estrategias actuales dividen los pacientes en función de la edad o estado funcional, así como de la presencia de anormalidades citogenéticas [del(17p) (p13.1)]. Los estudios fase III sostienen la quimioinmunoterapia como el tratamiento estándar en pacientes que no presentan mutación del(17p). Para los pacientes que expresan esta mutación no existe un tratamiento estándar inicial, aunque varias opciones basadas en ensayos fase II (alemtuzumab mas metilprednisolona o ibrutinib) parecen ser mejores que la inmunquimioterapia. El tratamiento de la LLC refractaria parece ser mejor con esquemas basados en Ibrutinib. La finalización de ensayos clínicos con Ibrutinib y otros nuevos agentes ofrecerá en un futuro tratamientos libres de quimioterapia a todos los grupos de LLC.

##### **Artículo de revisión: A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (67)**

En este artículo de revisión se pone de manifiesto la relevancia clínica de los prometedores resultados alcanzados en los estudios realizados hasta el momento con Ibrutinib, tanto para LLC como para LCM. Según los autores, este fármaco y sus combinaciones con otras moléculas pueden suponer el inicio de una nueva era de tratamiento libre de quimioterapia para algunas formas de LNH. Sin embargo, se hace mención a la inmadurez de los datos disponibles y las

desconocidas consecuencias a largo plazo en términos de eficacia y seguridad. En el momento de redacción de este artículo, estaban registrados 82 estudios de ibrutinib en ClinicalTrials.

#### **Artículo de revisión: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) – Then and Now (68)**

Desde el punto de vista de los autores, el tratamiento de la LLC ha sufrido un gran cambio y está en constante evolución desde la era de 1950. La aparición de nuevos fármacos en los últimos años como los inhibidores de quinasas del receptor de células B (Ibrutinib e Idelalisib), y los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 como obinutuzumab, además de las nuevas moléculas actualmente en estudio como los antagonistas de Bcl2 (Venetoclax), hacen creer a los autores que finalmente se ha conseguido la cura de esta enfermedad. Los nuevos fármacos en estudio con terapias dirigidas ayudarán a mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

#### **Artículo de revisión: Mantle Cell Lymphoma (69)**

Los autores de esta revisión prevén resultados similares a los alcanzados con Ibrutinib con los nuevos inhibidores BTK en estudio en LCM. La aprobación de bortezomib, lenalidomida e Ibrutinib en LCM refractario o en recaída ha supuesto un avance en el tratamiento de estos pacientes, con importantes mejoras en las tasas de respuesta y de supervivencia.

### **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

#### **6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Se recurre a los estudios pivotaes como primera búsqueda relacionada con la seguridad del fármaco objeto de estudio.

#### **6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos**

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) son **hematológicos** (trombocitopenia, anemia y neutropenia) y **no hematológicos** (diarrea, infección tracto respiratorio superior, fatiga, dolor musculoesquelético, rash, fiebre, estreñimiento, edema periférico, artralgia, náuseas, sangrado de encías, estomatitis, sinusitis y mareo). Las reacciones de grado 3-4 más comunes ( $\geq 5\%$ ) son infecciones (la más frecuente, neumonía), hipertensión, fibrilación atrial, sinusitis, deshidratación y dolor musculoesquelético.

#### **Leucemia Linfocítica Crónica:**

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos del ensayo RESONATE que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco Ibrutinib en 195 pacientes para la indicación LLC refractaria o en recaída con una mediana de exposición de 8,6 meses (rango 0,2 a 16,1 meses) frente a Ofatumumab con una mediana de exposición de 5,3 meses (rango 0 a 7,4 meses). Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: diarrea, artralgia, estreñimiento, vómitos, dolor de cabeza, sinusitis, mareo, contusión, estomatitis, ITU y mialgia.

En cuanto a la gravedad de los efectos adversos, en el 51% de los pacientes que tomaron Ibrutinib apareció toxicidad grado 3-4 frente a un 39% en el grupo de Ofatumumab (RAR: 0,12,  $p < 0,05$ , NNH:8). Los más frecuentes fueron en los pacientes con Ibrutinib frente a Ofatumumab, diarrea (4% vs. 2%) y fibrilación atrial (3% vs. 0%) aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos. Debido a este último en un paciente se retiró Ibrutinib. Un 24% de los pacientes tratados con el fármaco objeto de estudio presentaron infecciones de  $G \geq 3$  (neumonía 8% e ITU 4%).

También fueron más frecuentes en el grupo de Ibrutinib las reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con sangrado (44% vs. 12%), principalmente petequias. Fueron declarados dos casos de hemorragia mayor (1%), uno de ellos con hematoma subdural, en el grupo de Ibrutinib, frente a tres casos en el grupo de Ofatumumab (2%). Es importante recordar en este punto que en este ensayo se excluyen los pacientes en tratamiento con warfarina, aunque no

aquellos con otros anticoagulantes, siendo esto debido a que en los ensayos fase II de Ibrutinib ya se dio importancia a la aparición de hemorragia mayor y hematoma subduráneo en estos pacientes.

**Referencia 14: Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):213-23 (RESONATE)(39)**

Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, randomizado donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con LLC o Linfoma de Células Pequeñas (SLL) refractario o en recaída.

**Resultados de seguridad: Cualquier Grado de Toxicidad**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ibrutinib N (195)	Ofatumumab N (191)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Cualquier efecto adverso	194(99%)	187(98%)	-0.01(IC95%:- 0.03 a 0.01)		
-Diarrea	93(48%)	34(18%)	<b>-0.3(IC95%: -0.39 a -0.21)</b>	<0,05	-3 (-3 a -5)
-Fatiga	54(28%)	57(30%)	0.02(IC95%: -0.07 a 0.11)		
-Náusea	51(26%)	35(18%)	-0.08 (IC95%: -0.16 a 0.0)		
-Fiebre	46(24%)	28(15%)	-0.09(IC95%: -0.17 a 0.01)		
-Anemia	44(23%)	33(17%)	-0.06(IC95%: -0.14 a 0.02)		
-Neutropenia	42(22%)	28(15%)	-0.07(IC95%: -0.15 a 0.01)		
-Tos	38(19%)	44(23%)	0.04 (IC95%: -0.04 a 0.12)		
-Trombocitopenia	33(17%)	22(12%)	-0.05(IC95%: -0.12 a 0.02)		
-Altralgia	34(17%)	13(7%)	<b>-0.10(IC95%: -0.16 a -0.04)</b>	<0,05	-10 (-6 a -28)
-Infección tracto respiratorio superior	31(16%)	20(10%)	-0.06 (IC95%: -0.13a 0.01)		
-Estreñimiento	30(15%)	18(9%)	-0.06 (IC95%: -0.12 a 0.0)		
-Vómitos	28(14%)	12(6%)	<b>-0.08(IC95%: -0.14 a -0.02)</b>	<0,05	-13 (-7 a -49)
-Dolor de cabeza	27(14%)	11(6%)	<b>-0.08(IC95%: -0.14 a -0.02)</b>	<0,05	-8 (-6 a -13)
-Petequias	27(14%)	2(1%)	<b>-0.13(IC95%: -0.18 a -0.08)</b>	<0,05	
-Espasmo muscular	25(13%)	16(8%)	-0.05(IC95%: -0.11a 0.01)		
-Disnea	23(12%)	20(10%)	-0.02(IC95%: -0.08a 0.04)		
-Edema periférico	22(11%)	15(8%)	-0.03(IC95%: -0.09 a 0.03)		
-Dolor de espalda	22(11%)	12(6%)	-0.05(IC95%: -0.11a 0.01)		
-Sinusitis	21(11%)	12(6%)	-0.05(IC95%: -0.11a 0.01)		
-Mareo	22(11%)	10(5%)	<b>-0.06(IC95%: -0.11a -0.01)</b>	<0,05	-17(-9 a -169)
-Contusión	21(11%)	6(3%)	<b>-0.08(IC95%: -0.13a -0.03)</b>	<0,05	-13(-8 a -34)
-Estomatitis	21(11%)	4(2%)	<b>-0.09(IC95%: -0.14a -0.04)</b>	<0,05	-11(-7 a -24)
-Contusión	20(10%)	8(4%)	<b>-0.06(IC95%: -0.11a -0.01)</b>	<0,05	-17(-9 a -107)
-Neumonía	19(10%)	13(7%)	-0.03(IC95%: -0.09 a 0.03)		
-Infección tracto urinario	19(10%)	10(5%)	-0.05 (IC95%: -0.10 a 0.0)		
-Mialgia	19(10%)	7(4%)	<b>-0.06(IC95%: -0.11a -0.01)</b>	<0,05	-17(-9 a -107)
-Visión borrosa	19(10%)	6(3%)	<b>-0.07(IC95%: -0.12a -0.02)</b>	<0,05	-14(-8 a -47)
-Sudor nocturno	10(5%)	24(13%)	<b>0.08(IC95%: 0.02a 0.14)</b>	>1	13 (44 a 7)
-Neuropatía periférica	8(4%)	24(13%)	<b>0.09(IC95%: 0.03a 0.15)</b>	>1	11 (29 a 7)
-Reacción relacionada con la infusión	0	53(28%)	<b>0.28(IC95%: 0.22a 0.34)</b>	>1	4 (5 a 3)

Otros efectos adversos más frecuentes en el grupo de Ibrutinib fueron rash cutáneo (8% vs. 4%), fiebre (24% vs. 15%) y visión borrosa (10% vs. 3%), todos ellos grado 1-2.

Las infecciones de cualquier grado fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron Ibrutinib (70% vs. 54%), aunque la incidencia entre las de mayor toxicidad fue similar en ambos grupos. En el 4% de los pacientes con Ibrutinib, se identificaron carcinomas de células escamosas frente a un 2% en el grupo de Ofatumumab. Otras neoplasias fueron identificadas en el 3% y 1% de los pacientes, respectivamente.

**Referencia15: Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):213–23 (RESONATE)(39)**

Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, randomizado donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con LLC o Linfoma de Células Pequeñas (SLL) refractario o en recaída.

**Resultados de seguridad: Toxicidad Grado 3-4**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ibrutinib N (195)	Ofatumumab N (191)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Cualquier efecto adverso	99(51%)	74(39%)	<b>-0.12(IC95%:- 0.22a 0.02)</b>	<0,05	-8,33 (-4,58 a -46,58)
-Diarrea	8(4%)	3(2%)	-0.02(IC95%:-0.05 a 0.01)		
-Fatiga	4(2%)	3(2%)	0		
-Náusea	3(2%)	0(0%)	-0.02 (IC95% - 0.04 a 0.0)		
-Fiebre	3(2%)	2(1%)	-0.01(IC95%: -0.03 a 0.01)		
-Anemia	9(5%)	15(8%)	0.03(IC95%: -0.02 a 0.08)		
-Neutropenia	32(16%)	26(14%)	-0.02(IC95%: -0.09 a 0.05)		
-Tos	0(0%)	2(1%)	0.01 (IC95%: 0.0 a 0.02)		
-Trombocitopenia	11(6%)	8(4%)	-0.05(IC95%: -0.12 a 0.02)		
-Altralgia	2(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a 0.0)		
-Infección tracto respiratorio superior	1(1%)	3(2%)	0.01 (IC95%: -0.01a 0.03)		
-Estreñimiento	0(0%)	0(0%)	0		
-Vómitos	0(0%)	1(1%)	-0.01(IC95%: 0.0 a0.02)		
-Dolor de cabeza	2(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a0.0)		
-Petequias	0(0%)	0(0%)	0		
-Espasmo muscular	0(0%)	0(0%)	0		
-Disnea	4(2%)	0(0%)	-0.02(IC95%: -0.04a 0.0)		
-Edema periférico	0(0%)	0(0%)	0		
-Dolor de espalda	2(1%)	1(1%)	0		
-Sinusitis	1(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a0.0)		
-Mareo	0(0%)	0(0%)	0		
-Contusión	0(0%)	0(0%)	0		
-Estomatitis	1(1%)	1(1%)	0		
-Dolor en extremidades	1(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a0.0)		
-Neumonía	13(7%)	9(5%)	-0.02(IC95%: -0.07 a 0.03)		
-Infección tracto urinario	7(4%)	1(1%)	-0.03 (IC95%: -0.06 a 0.0)		
-Mialgia	1(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a0.0)		
-Visión borrosa	0(0%)	0(0%)	0		
-Sudor nocturno	1(1%)	0(0%)	-0.01(IC95%: -0.02 a0.0)		
-Neuropatía periférica	0(0%)	0(0%)	0		
-Reacción relacionada con la infusión	0(0%)	6(3%)	0.03(IC95%: 0.01a 0.05)		

En el 4% de los pacientes tratados con Ibrutinib se dieron efectos adversos fatales, principalmente debidos a infecciones, frente a un 5% de los tratados con Ofatumumab. En el grupo de Ibrutinib un 4% de los pacientes precisaron reducción de dosis, tres de ellos por diarrea. A ocho pacientes (4%) se le retiró Ibrutinib por efectos adversos o toxicidad inaceptable.

En la siguiente figura se detallan los efectos adversos serios con una incidencia superior al 2%.

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=191) n (%)
Number of subjects reporting at least one SAE	81 (42)	58 (30)
Blood and lymphatic system disorders	8 (4)	11 (6)
Febrile neutropenia	3 (2)	4 (2)
Anemia	2 (1)	4 (2)
Cardiac disorders	13 (7)	6 (3)
Atrial fibrillation	6 (3)	1 (1)
General disorders and administration site conditions	12 (6)	4 (2)
Pyrexia	6 (3)	4 (2)
Infections and infestations	46 (24)	39 (20)
Pneumonia	17 (9)	12 (6)
Lung infection	5 (3)	0 (0)
Lower respiratory tract infection	4 (2)	2 (1)
Urinary tract infection	4 (2)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	1 (1)	4 (2)

\* Serious adverse events (SAEs) with subject incidence of  $\geq 2\%$  in either arm by system organ class and preferred term (safety population).

Figura 16 : Efectos adversos graves con incidencia  $\geq 2\%$ . Ensayo RESONATE (39)

Ibrutinib parece ser un fármaco seguro en pacientes tratados previamente con varias líneas (mediana 3; rango 1-12), con citopenias (64%) y en pacientes de mayor edad (61%  $\geq 65$  años).

#### Linfoma de Células del Manto:

En el ensayo fase II realizado en 111 pacientes previamente tratados con LCM se debe tener presente que la dosis empleada de Ibrutinib 560 mg fue superior a la que se emplea en LLC en el ensayo RESONATE de 420mg. En este ensayo la mediana de tiempo de exposición a Ibrutinib fue de 8,3 meses. Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares a las expuestas en el ensayo anterior. En el 9% de los pacientes se incrementó el nivel de creatinina de 1,5-3 veces el LSN, además de 3 casos de fallo renal agudo. En el 15% de los pacientes se dio hiperuricemia.

En el 14% de los pacientes se tuvo que reducir la dosis a causa de los efectos adversos. Diez pacientes (9%) suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos, siendo el hematoma subdural el más frecuente (1,8%). Un 4% de muertes se debieron a reacciones adversas asociadas a Ibrutinib, siendo más frecuente la neumonía (3 pacientes).

En la tabla de la figura 13 se exponen la incidencia de efectos adversos según grado de toxicidad para este ensayo.

En el estudio de extensión del ensayo pivotal, con un periodo de seguimiento de 26,7 meses, la proporción de reacciones adversas fue similar al ensayo de inicial. La prevalencia de infecciones, diarrea y hemorragia fue mayor durante los primeros seis meses de tratamiento, disminuyendo después con el tiempo.

Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Overall
	<i>no. of patients with event (%)</i>					
<b>Hematologic event</b>						
Neutropenia	1 (1)	1 (1)	7 (6)	11 (10)	0	20 (18)
Thrombocytopenia	4 (4)	4 (4)	8 (7)	4 (4)	0	20 (18)
<b>Nonhematologic event</b>						
Diarrhea	36 (32)	13 (12)	7 (6)	0	0	56 (50)
Fatigue	22 (20)	19 (17)	5 (5)	0	0	46 (41)
Nausea	26 (23)	8 (7)	0	0	0	34 (31)
Peripheral edema	21 (19)	8 (7)	1 (1)	1 (1)	0	31 (28)
Dyspnea	14 (13)	11 (10)	4 (4)	0	1 (1)	30 (27)
Constipation	20 (18)	8 (7)	0	0	0	28 (25)
Upper respiratory tract infection	6 (5)	20 (18)	0	0	0	26 (23)
Vomiting	19 (17)	6 (5)	0	0	0	25 (23)
Decreased appetite	11 (10)	10 (9)	2 (2)	0	0	23 (21)
Cough	13 (12)	7 (6)	0	0	0	20 (18)
Pyrexia	14 (13)	5 (5)	1 (1)	0	0	20 (18)
Abdominal pain	10 (9)	3 (3)	6 (5)	0	0	19 (17)
Contusion	17 (15)	2 (2)	0	0	0	19 (17)
Rash	11 (10)	4 (4)	2 (2)	0	0	17 (15)

\* Data are for adverse events reported during treatment in the 111 patients included in the study. Listed events occurred in at least 15% of patients on or before the data-cutoff date of December 26, 2012. For four events (one event each of diarrhea, depression, asthenia, and hypersomnia), the grade was not available; these four events are included in the grade 3 category.

Figura 17 : Efectos adversos recogidos en el ensayo (PCYC-1104)(34)

Según los resultados del ensayo RAY se pudo observar que los pacientes toleraban mejor el tratamiento con Ibrutinib que con Tamsirolimus. Con una mediana de duración de exposición de 14,4 meses para los pacientes tratados con Ibrutinib y de 3 meses para los tratados con Tamsirolimus, la segunda causa de discontinuación del tratamiento fueron las reacciones adversas, pero hubo una importante diferencia entre los dos grupos de pacientes a favor de Ibrutinib: 6% vs. 26%. La trombocitopenia fue la principal causa de abandono en los pacientes tratados con Ibrutinib (2 pacientes) y la neumonía, neumonía atípica o neumotisis (5 pacientes) para los que recibieron Tamsirolimus. Un 4% (n 5) de los pacientes tratados con Ibrutinib precisaron reducciones de dosis, alcanzándose una mediana de intensidad de dosis del 99,9%. En el caso de los pacientes que recibieron Tamsirolimus, se les redujo la dosis a un 43% de los pacientes (n 60), siendo la mediana de intensidad de dosis de un 81,8%.

En la tabla de la figura se recogen los efectos adversos que afectaron a más del 20% de los pacientes, así como los que presentaron un Grado  $\geq 3$ .

	Ibrutinib (n=139)		Temsilolimus (n=139)	
	Any grade	Grade 3 or higher	Any grade	Grade 3 or higher
<b>Haematological</b>				
Thrombocytopenia	25 (18%)	13 (9%)	78 (56%)	59 (42%)
Anaemia	25 (18%)	11 (8%)	60 (43%)	28 (20%)
Neutropenia	22 (16%)	18 (13%)	36 (26%)	23 (17%)
<b>Non-haematological</b>				
Diarrhoea	40 (29%)	4 (3%)	43 (31%)	6 (4%)
Fatigue	31 (22%)	6 (4%)	40 (29%)	10 (7%)
Cough	31 (22%)	0	31 (22%)	0
Pyrexia	23 (17%)	1 (1%)	29 (21%)	3 (2%)
Nausea	20 (14%)	0	30 (22%)	0
Peripheral oedema	18 (13%)	0	31 (22%)	3 (2%)
Epistaxis	12 (9%)	1 (1%)	33 (24%)	2 (1%)
Stomatitis	4 (3%)	0	29 (21%)	5 (4%)

Data are n (%). Rates shown are not adjusted for differences in exposure (median treatment duration was 14.4 months for ibrutinib and 3.0 months for temsirolimus).

**Table 2: Common treatment-emergent adverse events (20% or more of patients) in the safety population**

Figura 18 : Efectos adversos recogidos en el ensayo RAY (26)

En relación a los efectos adversos de relevancia, la fibrilación atrial de Grado  $\geq 3$  afectó a un 4% (n 5) de los pacientes tratados con Ibrutinib y a un 1% (n 2) de los que recibieron Temsirolimus. La hemorragia mayor ocurrió en un 10% (n 14) de los pacientes con Ibrutinib y en un 6% (n 9) de los pacientes con Temsirolimus. Aun así, las reacciones adversas de toxicidad Grado  $\geq 3$  fueron más frecuentes con Temsirolimus frente a Ibrutinib (87%; n 121 vs. 68%; n 94). Los efectos adversos fatales ocurridos durante los 6 primeros meses de tratamiento tuvieron lugar en un 6% (n 8) de los pacientes con Ibrutinib y en un 8% (n 11) de los tratados con Temsirolimus.

Al no existir actualmente además del ensayo RESONATE otros ensayos que comparen Ibrutinib en monoterapia con otras terapias que han demostrado buenos resultados en pacientes con LLC tanto con del(17p) o p53 mutado como en LLC refractaria o en recaída, se realiza un análisis de las características de seguridad de los estudios de los que se dispone.

Tabla 16: Principales características de seguridad descritas en los ensayos clínicos

Nombre	Ibrutinib RESONATE(39)	Alemtuzumab+ Metilprednisolona Pettitt et al. 2012 (5)	R-Bendamustina Fischer et al.(29)	FCR Badoux et al.(53)	Idelalisib-Rituximab Furman et al.(27)
Indicación evaluada	LLC refractaria o en recaída y LLC con del(17p) o p53 mutado	LLC con del(17p) o p53 mutado	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída
Características pacientes en el ensayo	-N: 185 pacientes (mediana edad 67 años, 61% ≥65 años). -32% con del(17p). -ECOG PS:0-1, 32% con C1Cr<60ml/min, 64% citopenias. -El 57% recibieron ≥3 líneas previas (mediana 3 rango 1-12) y 64% tuvieron masa bulky≥5cm -Exclusión: Pacientes en tratamiento con warfarina o inhibidores potentes del CYP3A4/5	- N: 39 pacientes (17 no tratados previamente) todos con p53 mutado - Mediana edad 62 años todos con p53 mutado - WHO PS: 0-2 Exclusión: citopenia severa no debida a LLC, DM o HTA no controlada, úlcera péptica activa, IR o IH severa.	- N: 78 paciente (mediana edad 66,5 años), WHO PS 0-2. - Buena función renal (C1Cr>30ml/min) y hepática. - Mediana líneas previas: 2 (1-5). La mayoría recibieron fludarabina. - 17,9% con del(17p)	- N: 284pacientes (mediana de edad 60 años), WHO/ECOG PS ≤3 - Buena función renal y hepática (Cr<2mg/dl y BT<2mg/dl) - Mediana líneas previas: 2 (1-10) - 7% con del(17p)	-N: 110 pacientes. Mediana edad 71 años, 42% con del(17p) o p53 mutado. -Mediana líneas previas: 3 (1-12). -Mediana CIRS: 8 (3-18). -Rai (3-4): 64%. -Exclusión: linfoma agresivo, alotransplante previo, melanoma primario, inmunosupresores.
Datos relevantes de seguridad	- RAM más frecuente diarrea (48%) - 70% infecciones de cualquier grado. - 44% RAM relacionadas con sangrado (petequias 14%), hemorragia mayor (1%) y hematoma subdural (1 paciente)	- 18% Reacciones infusionales G1-2. -67% requirieron G-CSF por neutropenia - 23% infección por CMV - 5% murieron por causa relacionada con el tratamiento (un por aspergilosis pulmonar y otro por hemorragia intracraneal). Neutropenia (64,1%), cualquier infección (51,3%) trombocitopenia (30,8%), anemia (30,8%), infección CMV (23,1%), infección no CMV (25,6%), neutropenia febril (17,9%), hipokalemia (12,8%)	- 56,4% recibieron el total de ciclos (6 ciclos). -10% requirieron G-CSF. -37,2% precisaron reducción de dosis, principalmente por neutropenia. -3,8% fallecieron por infecciones asociadas al tratamiento (2 septicemia y 1 neumonía) Toxicidad hematológica (50%): neutropenia severa (23,1%), trombocitopenia (28,2%), anemia (16,6%). Toxicidad no hematológica G3: neutropenia febril y neumonía (12,8%)	-42% recibieron el tratamiento completo (6 ciclos) -14,79% precisaron reducción de dosis. -Sólo el 28% de los pacientes >70 años recibieron ≥3ciclos. -6% con anemia hemolítica autoinmune de significancia clínica. Toxicidad hematológica: neutropenia severa (34%G4), trombocitopenia (7% G4). Toxicidad no hematológica: neumonía y sepsis (16%)	- >90% pacientes sufrieron al menos un EA - EA grave el 40%: neumonía, pirexia, neutropenia febril. - Fin terapia por EAs: 9 pacientes (8%). Causas más comunes: alteraciones GIs y cutáneas. - 56% toxicidad G3-4: 34% neutropenia 10% trombocitopenia.
Toxicidades G3-4 más frecuentes (>10% pacientes)	-51% toxicidad G3-4 (diarrea 4% y fibrilación atrial 3%). - 24% infecciones G3-4, un 8% neumonía y 4% ITU. - 16% neutropenia G3-4.	Los pacientes recibieron profilaxis antibiótica, antivirales y antifúngicos. Control semanal de CMV Los pacientes mayores de 60 años tuvieron mayor incidencia de toxicidad G3-4.	El 62,8% de los pacientes recibieron profilaxis antibiótica. Los pacientes con C1Cr<70ml/min tuvieron más infecciones y precisaron más reducciones de dosis.	La mayoría de pacientes ≥70 años no fueron capaces de recibir ≥3ciclos (mielosupresión e infección (24%) fue lo más frecuente). Los pacientes >70años o con mal estado general no son candidatos a este tratamiento.	No se conoce su efecto a largo plazo pues el periodo de seguimiento fue muy corto (mediana 3,8 meses). Retirada de la indicación en primera línea en pacientes con LLC con del(17p) o p53 mutado por problemas de seguridad.
Otras consideraciones	4% RAM fatales (3 por neumonía). 4% precisaron reducción de dosis, 3 de ellos por diarrea. En pacientes >65 años y muy pre-tratados parece ser un fármaco seguro.				

Como se puede ver, la población de estudio difiere bastante entre los distintos esquemas. Ibrutinib se estudió en el ensayo RESONATE<sup>(39)</sup> sobre una población de pacientes con edad avanzada (61% eran tenía 65 o más años) y muy pre-tratados (57%≥3 líneas previas). La reacción adversa más frecuente con Ibrutinib fue diarrea (48%), siendo la mayor parte de grado 1-2, y un 44% presentaron reacciones asociadas con sangrado. Un 24% presentaron infección de cualquier tipo de Grado 3-4, siendo la neumonía lo más frecuente. Sólo un 4% de los pacientes precisaron reducción de dosis principalmente por diarrea.

Actualmente, disponemos de los resultados del estudio de extensión del ensayo RESONATE (42) con un tiempo medio de seguimiento de 19 meses y en el que se detectó un aumento en la frecuencia de efectos adversos relacionados con sangrados, siendo en su mayoría de primer grado. El 74% (n 144) de los pacientes en el grupo de Ibrutinib continuaban en tratamiento al finalizar el seguimiento.

En el ensayo con alemtuzumab mas metilprednisolona (5) un 51,3% presentaron infección de cualquier tipo y un 64% neutropenia de grado 3-4, requiriendo factores estimulantes de colonias un 67% de los pacientes. Con este esquema de tratamiento los pacientes mayores de 60 años presentaron una mayor incidencia de toxicidad Grado 3-4.

En el caso del estudio con R-Bendamustina (29), los pacientes estaban menos pre-tratados que los pacientes tratados con Ibrutinib. Un 37,2% precisaron reducción de dosis, principalmente por neutropenia. Los pacientes con función renal disminuida tuvieron más infecciones y precisaron más reducciones de dosis.

Por otro lado, en el ensayo con FCR <sup>(53)</sup> se demostró que los pacientes de 70 o más años no son buenos candidatos a recibir este tratamiento, pues sólo el 28% de ellos recibieron tres o más ciclos. Entre las reacciones adversas destacó la neutropenia severa de Grado 4 en un 34% de los pacientes y anemia hemolítica autoinmune en un 6% de ellos.

En el ensayo de Idelalisib-Rituximab, la mediana de edad y la proporción de pacientes con del(17p) o p53 mutado fue superior al resto de ensayos comentados. La mediana de líneas previas de tratamiento fue igual al ensayo de Ibrutinib. Se ha de destacar que el 90% de los pacientes sufrieron al menos un EA y que el 40% fueron EA graves, destacando la neumonía, pirexia y neutropenia febril.

En el momento de redacción de esta evaluación, la AEMPS ha procedido a restringir el uso en primera línea de Idelalisib para la indicación de LLC con del(17p) o p53 mutado mientras se realiza una reevaluación de su balance beneficio-riesgo debido a un aumento de mortalidad por infecciones graves y en la incidencia de acontecimientos adversos graves en los ensayos clínicos en ejecución, los cuales tuvieron que ser interrumpidos. El exceso de muertes se debió a infecciones graves, principalmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por citomegalovirus, y a problemas respiratorios, también relacionados en algunos casos con infecciones. Hasta que finalice esta evaluación, la AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos para esta indicación, no iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas, bacterianas o víricas sistémicas, administrar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* durante el tratamiento con Idelalisib, monitorizar estrechamente el recuento de leucocitos y realizar un seguimiento de síntomas y signos sugestivos de alteraciones respiratorias. Esta indicación de Idelalisib fue retirada de la ficha técnica en abril de 2016.

Por tanto, según las directrices de las guías de tratamiento de la LLC comentadas en apartados anteriores y tras el análisis de seguridad de los ensayos clínicos nombrados, el tratamiento con Ibrutinib y el esquema con Rituximab mas Bendamustina parecen ser más seguros en pacientes mayores de 65-70 años, que además son la población mayoritaria con esta patología. Especialmente en el caso de pacientes con del(17p) o p53 mutado, en los que se ha retirado la indicación del esquema con Idelalisib mas rituximab.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ningún ensayo clínico comparativo.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

### Informe CDER de la FDA para la evaluación de Ibrutinib en LCM:

Los revisores hacen constar la necesidad de llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados para mejorar la obtención de datos de seguridad y eficacia con Ibrutinib. Así como estudiar en mayor profundidad la aparición de insuficiencia renal y fibrilación atrial.

Los resultados de seguridad del ensayo RAY y del estudio de extensión del ensayo pivotal que disponemos en la actualidad, han contribuido a disipar las incertidumbres de seguridad que se tenían al respecto. Sin embargo, la tendencia de uso de combinados de Ibrutinib con otros agentes antineoplásicos hace necesario tomar precaución hasta disponer de más datos de seguridad en la población de pacientes tratada con LCM.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

### Precauciones:

-Hemorragia: El 5% de los pacientes con LCM y el 6% con LLC tuvieron problemas de sangrado de grado 3 o superior (hematoma subdural, equimosis, sangrado gastrointestinal y hematuria). Fue muy frecuente el sangrado de encías de cualquier grado, ocurriendo en un 48% de los pacientes con LCM y en un 63% en LLC. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en los pacientes que reciben anticoagulantes o antiplaquetarios. Se recomienda considerar el beneficio-riesgo para interrumpir el tratamiento al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

-Infecciones: Como se ha comentado anteriormente la incidencia de infecciones en los pacientes tratados con Ibrutinib fue alta (el 26% de los pacientes con LLC y el 25% con LCM tuvieron infecciones de grado 3 o superior). Se recomienda monitorizar a los pacientes que puedan presentar fiebre y signos de infección.

-Mielosupresión: En los ensayos clínicos los pacientes sufrieron citopenias grado 3-4 incluyendo neutropenia (rango, 23-29%), trombocitopenia (rango, 5-17%) y anemia (rango, 0-9%). Por lo que se recomienda realizar hemogramas completos mensualmente.

-Fibrilación atrial: Ocurrió en el 6-9% de los pacientes, principalmente en aquellos con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas e historia previa de fibrilación atrial. Se recomienda monitorizar periódicamente a los pacientes y en caso de aparecer este efecto adverso se debe considerar el beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con Ibrutinib o una reducción de dosis.

### Uso en poblaciones especiales:

-Embarazadas y Lactancia: Categoría D. No se sabe si Ibrutinib se excreta en la leche materna. No se debe tomar Ibrutinib durante la lactancia.

-Uso en Pediatría: No se ha estudiado Ibrutinib en este grupo de pacientes.

-Uso en ancianos: Efectos adversos cardíacos, gastrointestinales e infecciones ocurrieron más frecuentemente en este grupo de pacientes.

-Insuficiencia Renal: No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr<25ml/min) ni en diálisis. Menos del 1% de Ibrutinib es excretado vía renal.

-Insuficiencia Hepática: No hay datos suficientes en este grupo de pacientes. Ibrutinib es metabolizado en hígado, por lo que se espera una mayor exposición en estos pacientes.

#### Interacciones:

Ibrutinib es metabolizado por el citocromo P450 enzima 3A. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de IMBRUVICA con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a IMBRUVICA. En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con IMBRUVICA.

#### Modificación de dosis por efectos adversos:

Interrumpir el tratamiento con Ibrutinib si toxicidad Grado 3 o superior no hematológica, neutropenia con infección o fiebre, o toxicidad hematológica Grado 4. Una vez que los síntomas sean resueltos o reducidos a Grado 1, se debe reiniciar Ibrutinib a la misma dosis inicial. Si vuelve a aparecer toxicidad, reducir la dosis en una cápsula (140 mg por día). Considerar si es necesaria una segunda reducción. Si la toxicidad persiste o reaparece tras dos reducciones de dosis, suspender Ibrutinib.

Reaparición de Toxicidad	Modificaciones de Dosis en LCM	Modificaciones de Dosis en LLC
1ª Aparición	Reiniciar con 560mg	Reiniciar con 420mg
2ª Aparición	Reiniciar con 420mg	Reiniciar con 280mg
3ª Aparición	Reiniciar con 280mg	Reiniciar con 140mg
4ª Aparición	Suspender	Suspender

#### Modificación de dosis por interacciones:

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A que se deben administrar crónicamente no está recomendado. En el caso de administrar junto a inhibidores moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 140mg. Se debe monitorizar más estrechamente a los pacientes que tengan un tratamiento concomitante de Ibrutinib con inhibidores moderados o potentes del CYP3A para controlar su toxicidad.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio de ibrutinib se ha calculado a partir del PVL más el 4% de IVA. En el caso de Alemtuzumab (MabCampath) la AGEMED lo suministra a través de medicamentos en situaciones especiales a coste 0€.

El coste de administración en hospital de día para los fármacos intravenosos, se estimó en 181€ (70). Un estudio de comparación de costes de administración en oncología y hematología en los Países Bajos (71) estimaba un coste de 176€. El coste obtenido a partir de la base de datos Oblikue en el informe GÉNESIS de evaluación de R-Bendamustina, fue de 171€.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m<sup>2</sup> o un peso de 70kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento con aprovechamiento de estos. La duración del tratamiento se calculó a partir de los datos de SLP en el global de pacientes, salvo en aquellos esquemas de tratamiento con un máximo de ciclos cuyo total de días de tratamiento era inferior a la SLP.

**Linfoma de Células del Manto en recaída o refractario:** la estimación de la duración del tratamiento se basó en los resultados de SLP del ensayo RAY con una mediana de SLP de 14,6 meses para ibrutinib y de 6,2 meses para Temsirolimus.

Tabla 17: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica® (26)	Temsirolimus Torisel® (26)	Bortezomib Velcade®(31)	Lenalidomida Revlimid® (32)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 120 unidades: 9.128,6€ Coste/unidad: 76,08€	Torisel Vial 30mg: 873,6€	Velcade Vial 3.5mg liof: 937,49€	Cápsulas 25mg envase 21 cápsulas: 4.829€ Coste/unidad:229,95€
<b>Posología</b>	560mg/día	175mg/semana x 3 dosis. Posteriormente 75mg/semana	1,3mg/m <sup>2</sup> /día SC. Días 1,4,8,11 (2 semanas) y 10 días descanso (12-21). Ciclos de 21 días	25mg/día días 1-21 en ciclos c/28 días
<b>Coste día</b>	304,32 €	436,8€	112,5€	172,46€
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>133.292,16 €</b> SLP: 14,6 meses (438 días)	Cada dosis de 175mg/sem= 5.241,6€ (6 viales) x3semanas = 15.724,8€ Cada dosis de 75mg/sem= 2.620,8€ (3 viales) x 24 sem = 62.899,2€ <b>TOTAL: 78.624€</b> SLP: 6,2 meses (186 días)	Dosis 2,21mg (SC:1,7m <sup>2</sup> )= 0,63viales= 590,62€ Por 4 dosis por ciclo (días 1,4,8,11) = 2362,48€ <b>TOTAL: coste día x 186 días: 20.925€</b> SLP: 6,2 meses (186 días)	<b>TOTAL: coste día x 120 días: 20.695,2€</b> SLP: 4 meses (120 días)
<b>Costes directos asociados **</b>	----	4.887€	8.416,5€	----
<b>Coste global ***</b>	<b>133.292,16 €</b>	<b>83.511€</b>	<b>29.341,5€</b>	<b>20.695,2€</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	Referencia	<b>-49.781,16€</b>	<b>-103.951,011€</b>	<b>-112.596,96€</b>

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...).

\*\*Costes directos asociados: Costes derivados de la administración del tratamiento en el hospital de día.

\*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. El coste global se calculó según el n° de ciclos recibido hasta mediana de progresión con cada medicamento.

\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

(“) No tienen esta indicación aprobada por la EMA

**Leucemia Linfocítica Crónica:** En el ensayo RESONATE no disponemos del dato de SLP de los pacientes tratados con Ibrutinib, pero actualmente, disponemos de los resultados del estudio de extensión de este ensayo. Con un tiempo medio de seguimiento de 19 meses la tasa de SLP fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Ibrutinib frente a ofatumumab (SLP: 76% vs. 8%,  $p < 0,001$ ), pero en este estudio tampoco se llegó a poder medir la mediana de SLP con Ibrutinib (SLP: HR: 0,106 (IC95%: 0,075-0,151). El 74% (n 144) de los pacientes en el grupo de Ibrutinib continuaban en tratamiento al finalizar el seguimiento. Con estos resultados podemos estimar que al menos la SLP será de 19 meses.

En el caso de Idelalisib mas rituximab, el cálculo de la duración del tratamiento se estimó a partir de los resultados de SLP del estudio de extensión, con una mediana de SLP de 19,4 meses. Se estimó que la duración del tratamiento con Idelalisib mas rituximab y con Ibrutinib sería como mínimo de 19,4 meses.

### Leucemia Linfocítica Crónica con mutación del(17p) o p53:

Tabla 18: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®(27)	Alemtuzumab + Metilprednisolona MabCampath® + Urbason®(5)	Ofatumumab Arzerra®(33)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 90 unidades: 6.904,8€ Coste/unidad: 76,72€	-Idelalisib 150 mg comprimidos envase 60 unidades: 2.020,2€ Coste/unidad: 33,67€ -Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	MabCampath® vial 30mg= 0€ Urbason® 250mg: 2,69€= 10,76€/g	Arzerra® vial 100mg:333, 19 (3 viales) = 111,06€/vial Arzerra® vial 1000mg: 1.110,62€
<b>Posología</b>	420mg/día	Rituximab: 375mg/m <sup>2</sup> semana 0, seguido por 500mg/m <sup>2</sup> semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	<b>Ciclo 1:</b> Alemtuzumab D1 (3mg), D2 (10mg) y D3 (30mg) + Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> durante 5 días (cada 4 semanas) <b>Ciclos 2-4:</b> Alemtuzumab 30mg 3 veces/semana + Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> durante 5 días cada 4 semanas (12 semanas)	Dosis 1: 300mg Posteriormente 2000mg/sem x 7 semanas y luego cada 4 semanas durante 16 semanas
<b>Coste día</b>	230,16€	90,04€	3,27€	160,64€
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>TOTAL: 133.953,12 €</b> SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>TOTAL: 53.570,02€</b> SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>Ciclo 1:</b> Alemtuzumab (D1,D2,D3)=0€ Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> (1.7m <sup>2</sup> )=1.7g x 5dosis=8,5€ <b>CICLO 1 =8,5€</b> <b>Ciclos 2-4:</b> Alemtuzumab 30mg X 3dosis/semana=0€ Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> (1.7m <sup>2</sup> )=1.7g x 5dosis=8,5g Total= 8,5g x 3ciclos= <b>25,5g</b> <b>TOTAL = 34g x 10,76€/g=365,84€</b> SLP: 11,8 meses (en 1ª línea pacientes con p53 mutado)	Dosis 1: 300mg = 333.19€ Dosis 2000mg/sem = 2.221,24€ x 7 semanas= 15.548,68€ x 4 semanas= 8.884,96€ <b>TOTAL: 26.988,07€ (24 semanas)</b> SLP: 5,8 meses (174 días). Subgrupo de pacientes con del(17p) o p53 mutado
<b>Costes directos asociados **</b>	---	1.448€	3.620€	2.172€
<b>Coste global ***</b>	<b>133.953,12€</b>	<b>55.018,02€</b>	<b>3.985,84€</b>	<b>29.160,07</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	Referencia	<b>-78.935,1€</b>	<b>-129.967,28€</b>	<b>-104.793,05€</b>

Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o recaída:

Tabla 19: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®	R-Bendamustina Mabthera® + Levact® (29)	FCR Beneflur® + Genoxal® + Mabthera®(53)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 90 unidades: 6.904,8€ Coste/unidad: 76,72€	-Idelalisib 150 mg comprimidos envase 60 unidades: 2.020,2€ Coste/unidad: 33,67€ -Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	Levact® vial 100mg (5 viales): 1.317,05€ Coste unidad: 263,41€  Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	Beneflur® vial 50mg: 258,8€ (5 viales) Coste unidad=51,76€ Genoxal® 1g: 7,45€ Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€
<b>Posología</b>	420mg/día	Rituximab: 375mg/m <sup>2</sup> semana 0, seguido por 500mg/m <sup>2</sup> semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	<b>Ciclo 1:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> D1y2 + Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> D0 cada 28 días <b>Ciclos 2-6:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> D1y2 + Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> D1 cada 28 días (Total 168 días)	<b>Ciclo 1:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> Días2-4 Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> D1 cada 4 semanas <b>Ciclos 2-6:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> Días1-3 Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> D1 Cada 4 semanas (total 168 días)
<b>Coste día</b>	230,16€	90,04€	14.542,53€ /168días= <b>85,88€</b>	11.630,61€/168días = <b>69,23€</b>
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>TOTAL: 133.953,12€</b>  SLP:19,4 meses (582 días)	<b>TOTAL: 53.570,02€</b>  SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>Ciclo 1:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 119mg= 1,19 viales= 313,46€ x 2 días= 626,92€ Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 637,5mg= 1,28viales= 1.390,34€ Total= 2.017,26€ <b>Ciclos 2-6:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 119mg= 1,19 viales= 313,46€ x 2 días= 626,92€ Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 850mg = 1,7 viales =1.855,24€ Total= 2.482,16€ x 5ciclos = 12.410,8€ <b>TOTAL = 14.428,06€</b> (6 ciclos) SLP: 15,19 meses (456 días)	<b>Ciclo 1:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 42,5mg= 0,85viales= 44€ x 3días= 132€ Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 425mg=0,43viales=3,20€ x 3días= 9,48 € Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 637,5mg= 1,28viales= 1.390,34€ Total: 1.531,82€ <b>Ciclos 2-6:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 42,5mg= 0,85viales= 44€ x 3días= 132€ Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 425mg=0,43viales=3,20€ x 3días= 9,48€ Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 850mg = 1,7 viales =1.855,24€ Total= 1.996,72€ x 5ciclos = 10.078€ <b>TOTAL = 9.983,6€</b> (6 ciclos) SLP: 21 meses (630 días)
<b>Costes directos asociados **</b>	---	1.448€	2.172€	3.439€
<b>Coste global ***</b>	<b>133.953,12€</b>	<b>55.018,02€</b>	<b>16.600€</b>	<b>13.422,6€</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	Referencia	-78.935,1€	-117.353,12€	-120.530,52€

El LLC refractaria o recaída no se incluye el coste con ofatumumab porque ya se ha calculado en LLC con del(17p) o p53mutado a partir de los resultados del ensayo RESONATE (33).

Un problema importante al comparar los costes es la estimación de la duración del tratamiento a partir de la SLP. Como los valores de SLP están obtenidos de estudios distintos, con pacientes distintos y situaciones clínicas dispares, comparar el coste de tratamiento en relación con la SLP puede suponer errores importantes, ya que se está incluyendo en el cálculo comparativo una comparación indirecta no ajustada. No hay forma de mejorar la comparación al carecer de la posibilidad de realizar comparaciones indirectas ajustadas, por tanto, estos resultados habrá que considerarlos con mucha precaución, y tener también presente el coste por unidad de tiempo.

Realizamos un **análisis de sensibilidad** considerando los descuentos por RD y posibles reducciones de precios por oferta. Los resultados siguientes consideran una reducción de precio total de Ibrutinib de 29% (4% por RD y 25% por ofertas).

### Linfoma de Células del Manto en recaída o refractario:

Tabla 17: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica® (26)	Temsirolimus Torisel® (26)	Bortezomib (°) Velcade®(31)	Lenalidomida (°°) Revlimid® (32)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 120 unidades: 6.572,4€ Coste/unidad: 54,77€	Torisel Vial 30mg: 873,6€	Velcade Vial 3.5mg liof: 937,49€	Cápsulas 25mg envase 21 cápsulas: 4.829€ Coste/unidad:229,95€
<b>Posología</b>	560mg/día	175mg/semana x 3 dosis. Posteriormente 75mg/semana	1,3mg/m <sup>2</sup> /día SC. Días 1,4,8,11 (2 semanas) y 10 días descanso (12-21). Ciclos de 21 días	25mg/día días 1-21 en ciclos c/28 días
<b>Coste día</b>	219,08€	436,8€	112,5€	172,46€
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>95.957,04€</b> SLP: 14,6 meses (438 días)	Cada dosis de 175mg/sem= 5.241,6€ (6 viales) x3semanas = 15.724,8€ Cada dosis de 75mg/sem= 2.620,8€ (3 viales) x 24 sem = 62.899,2€ <b>TOTAL: 78.624€</b> SLP: 6,2 meses (186 días)	Dosis 2,21 mg (SC:1,7m <sup>2</sup> ) = 0,63viales= 590,62€ Por 4 dosis por ciclo (días 1,4,8,11) = 2362,48€ <b>TOTAL: coste día x 186 días: 20.925€</b> SLP: 6,2 meses (186 días)	<b>TOTAL: coste día x 120 días: 20.695,2€</b> SLP: 4 meses (120 días)
<b>Costes directos asociados **</b>	----	4.887€	8.416,5€	----
<b>Coste global ***</b>	<b>95.957,04€</b>	<b>83.511€</b>	<b>29.341,5€</b>	<b>20.695,2€</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	Referencia	<b>-12.446,04€</b>	<b>-66.615,54€</b>	<b>-75.261,84</b>

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...).

\*\*Costes directos asociados: Costes derivados de la administración del tratamiento en el hospital de día.

\*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. El coste global se calculó según el nº de ciclos recibido hasta mediana de progresión con cada medicamento.

\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

### Leucemia Linfocítica Crónica con mutación del(17p) o p53:

Tabla 18: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®(27)	Alemtuzumab + Metilprednisolona MabCampath® + Urbason®(5)	Ofatumumab Arzerra®(33)

<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 90 unidades: 4.929,3€ Coste/unidad: 54,77€	-Idelalisib 150 mg comprimidos envase 60 unidades: 2.020,2€ Coste/unidad: 33,67€ -Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	MabCampath® vial 30mg= 0€ Urbason® 250mg: 2,69€= 10,76€/g	Arzerra® vial 100mg:333, 19 (3 viales) = 111,06€/vial Arzerra® vial 1000mg: 1.110,62€
<b>Posología</b>	420mg/día	Rituximab: 375mg/m <sup>2</sup> semana 0, seguido por 500mg/m <sup>2</sup> semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	<b>Ciclo 1:</b> Alemtuzumab D1 (3mg), D2 (10mg) y D3 (30mg) + Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> durante 5 días (cada 4 semanas) <b>Ciclos 2-4:</b> Alemtuzumab 30mg 3 veces/semana + Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> durante 5 días cada 4 semanas (12 semanas)	Dosis 1: 300mg Posteriormente 2000mg/sem x 7 semanas y luego cada 4 semanas durante 16 semanas
<b>Coste día</b>	164,31€	90,04€	3,27€	160,64€
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>TOTAL: 95.628,42€</b> SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>TOTAL: 53.570,02€</b> SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>Ciclo 1:</b> Alemtuzumab (D1, D2, D3) =0€ Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> (1.7m <sup>2</sup> ) =1.7g x 5dosis=8,5€ <b>CICLO 1 =8,5€</b> Alemtuzumab 30mg X 3dosis/semana=0€ Metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> (1.7m <sup>2</sup> ) =1.7g x 5dosis=8,5g Total= 8,5g x 3ciclos= <b>25,5g</b> <b>TOTAL = 34g x 10,76€/g=365,84€</b> SLP: 11,8 meses (en 1ª línea pacientes con p53 mutado)	Dosis 1: 300mg = 333.19€ Dosis 2000mg/sem = 2.221,24€ x 7 semanas= 15.548,68€ x 4 semanas= 8.884,96€ <b>TOTAL: 26.988,07€</b> (24 semanas) SLP: 5,8 meses (174 días). Subgrupo de pacientes con del(17p) o p53 mutado
<b>Costes directos asociados **</b>	---	1.448€	3.620€	2.172€
<b>Coste global ***</b>	<b>95.628,42€</b>	<b>55.018,02€</b>	<b>3.985,84€</b>	<b>29.160,07</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	<b>Referencia</b>	<b>-40.610,4€</b>	<b>-91.642,58€</b>	<b>-66.468,35€</b>

### Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o recaída:

Tabla 19: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamento			
	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®	R-Bendamustina Mabthera® + Levact® (29)	FCR Beneflur® + Genoxal® + Mabthera®(53)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Ibrutinib 140mg cápsulas envase 90 unidades: 4.929,3€ Coste/unidad: 54,77€	-Idelalisib 150 mg comprimidos envase 60 unidades: 2.020,2€ Coste/unidad: 33,67€ -Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	Levact® vial 100mg (5 viales): 1.317,05€ Coste unidad: 263,41€  Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€	Beneflur® vial 50mg: 258,8€ (5 viales) Coste unidad=51,76€ Genoxal® 1g: 7,45€ Mabthera® vial 500mg: 1.091,32€

<b>Posología</b>	420mg/día	Rituximab: 375mg/m <sup>2</sup> semana 0, seguido por 500mg/m <sup>2</sup> semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	<b>Ciclo 1:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> D1y2 + Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> D0 cada 28 días <b>Ciclos 2-6:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> D1y2 + Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> D1 cada 28 días (Total 168 días)	<b>Ciclo 1:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> Días2- 4 Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> D1 cada 4 semanas <b>Ciclos 2-6:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> Días1-3 Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> D1 Cada 4 semanas (total 168 días)
<b>Coste día</b>	<b>164,31€</b>	90,04€	14.542,53€ /168días= <b>85,88€</b>	11.630,61€/168días = <b>69,23€</b>
<b>Coste tratamiento completo</b>	<b>TOTAL: 95.628,42 €</b>  SLP:19,4 meses (582 días)	<b>TOTAL: 53.570,02€</b>  SLP: 19,4 meses (582 días)	<b>Ciclo 1:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 119mg= 1,19 viales= 313,46€ x 2 días= 626,92€ Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 637,5mg= 1,28viales= 1.390,34€ Total= 2.017,26€ <b>Ciclos 2-6:</b> Bendamustina 70mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 119mg= 1,19 viales= 313,46€ x 2 días= 626,92€ Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 850mg = 1,7 viales =1.855,24€ Total= 2.482,16€ x 5ciclos = 12.410,8€ <b>TOTAL = 14.428,06€</b> (6 ciclos) SLP: 15,19 meses (456 días)	<b>Ciclo 1:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 42,5mg= 0,85viales= 44€ x 3días= 132€ Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 425mg=0,43viales=3,20€ x 3días= 9,48 € Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 637,5mg= 1,28viales= 1.390,34€ Total: 1.531,82€ <b>Ciclos 2-6:</b> Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 42,5mg= 0,85viales= 44€ x 3días= 132€ Ciclofosfamida 250mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 425mg=0,43viales=3,20€ x 3días= 9,48€ Rituximab 500mg/m <sup>2</sup> x 1.7m <sup>2</sup> = 850mg = 1,7 viales =1.855,24€ Total= 1.996,72€ x 5ciclos = 10.078€ <b>TOTAL = 9.983,6€</b> (6 ciclos) SLP: 21 meses (630 días)
<b>Costes directos asociados **</b>	---	1.448€	2.172€	3.439€
<b>Coste global ***</b>	<b>95.628,42 €</b>	<b>55.018,02€</b>	<b>16.600€</b>	<b>13.422,6€</b>
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	<b>Referencia</b>	<b>-40.610,4€</b>	<b>-79.028,36€</b>	<b>-82.205,82€</b>

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No hay ningún estudio de coste-eficacia publicado.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para el cálculo del CEI empleamos los datos de eficacia con la variable mediana de SLP de los ensayos disponibles que se han comentado en apartados anteriores. Al no disponer de comparaciones directas entre las distintas opciones terapéuticas, a excepción del ensayo RESONATE en LLC con Ofatumumab y el ensayo RAY en LCM con Temsirolimus, la comparación que realizamos para calcular el CEI es susceptible de muchos sesgos, pero es la única opción que tenemos actualmente para obtener una idea aproximada de este coste. En el caso de no alcanzarse la mediana de SLP como ocurre en el ensayo con Ibrutinib en LLC, volvemos a recurrir a la estimación de 19,4 meses mínimos hasta progresión que también se comentó anteriormente.

## Linfoma de Células del Manto

**Tabla 20: Coste Eficacia Incremental (CEI): Linfoma de Células del Manto**

Referencia	Fármaco	Mediana SLP (meses)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
RAY (26)	Ibrutinib	14,6 (IC95%: 14,4-NA)	Referencia	Referencia	Referencia
RAY (26)	Temsirolimus	6,2 (IC95%: 4,2 a 7,9)	8,4	12.446,04€	1.481,67€/mes 17.780€/año
Fisher et al. (31)	Bortezomib	6,2 (IC95%: 4,0 a 6,9)	8,4	66.615,54€	7.930,42€/mes 95.165€/año
Goy et al. (32)	Lenalidomida	4 (IC95%: 3,6 a 5,6)	10,6	75.261,84€	7.100€/mes 85.202€/año

Para la comparación de Ibrutinib con Temsirolimus disponemos de una comparación directa en el ensayo RAY. En la comparación con Bortezomib y con Lenalidomida, el análisis es meramente orientativo, al partir de comparación indirecta no ajustada por no existir la posibilidad de realizar el ajuste correspondiente.

## Leucemia Linfocítica Crónica con mutación del(17p) o p53:

**Tabla 21: Coste Eficacia Incremental (CEI): Leucemia Linfocítica Crónica con mutación del(17p) o p53**

Referencia	Fármaco	Mediana SLP (meses)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Estudio extensión ensayo RESONATE (33)	Ibrutinib	19,4 (*)	Referencia	Referencia	Referencia
	Ofatumumab	5,8	13,6	66.468€	4.887€/mes 58.648€/año

(\*) Mediana de SLP no alcanzada en el ensayo RESONATE. El dato con el que se calcula el CEI es un valor posible, estimado a partir de la curva de SLP.

Para mantener un paciente con LLC con mutación del(17p) o p53 libre de progresión durante un mes más, con Ibrutinib respecto a Ofatumumab suponen 7.071,35€ y 84.856,2€ por año.

#### Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o en recaída:

**Tabla 22: Coste Eficacia Incremental (CEI): Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o en recaída**

Referencia	Fármaco	Mediana SLP (meses)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Estudio extensión ensayo RESONATE (33)	Ibrutinib	19,4 (*)	Referencia	Referencia	Referencia
	Ofatumumab	8,1	11,3	66.468€	5.882€/mes 70.585€/año

(\*) Mediana de SLP no alcanzada en el ensayo RESONATE. El dato con el que se calcula el CEI es un valor estimado a partir de la curva de SLP.

Para mantener un paciente con LLC refractaria o en recaída libre de progresión durante un mes más, con Ibrutinib respecto a Ofatumumab suponen 5.882€ y 70.585€ por año.

En el ensayo de Pettitt et al. (5) de Alemtuzumab + Metilprednisolona en pacientes con LLC con mutación del(17p) o p53 y en los ensayos con Idelalisib-Rituximab, R-Bendamustina y con FCR en LLC refractaria o en recaída se alcanzaron unos resultados de supervivencia tanto de SLP como SG que no es posible comparar con los resultados de Ibrutinib por las limitaciones comentadas en apartados anteriores.

Tampoco se dispone en la actualidad de ensayos con evidencia científica que comparen directamente estos esquemas de tratamiento con Ibrutinib, por lo que en estos casos no es posible calcular un CEI que nos aporte alguna validez para la evaluación y comparación de costes.

De los ensayos con Ofatumumab de los que se dispone, en el OMB110911 en pacientes con LLC no tratados previamente se compara Ofatumumab mas clorambucilo frente a clorambucilo y el estudio Hx-CD20-406 en LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab no tiene comparador. Por tanto, partiendo de esta información no es posible realizar un cálculo estimado de los AVACs que se alcanzan con Ibrutinib en estas poblaciones de pacientes.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

La estimación de pacientes subsidiarios de recibir terapia con Ibrutinib, se calculó a partir de los datos de población a fecha enero 2014 en el Instituto Nacional de Estadística en la población española (46.507.760), en Andalucía (8.390.723) y en un hospital de 500 camas.

Los datos de Incidencia de Linfoma no Hodgkin (7, 5/100.000hab/año) y de Leucemia (6, 5/100.000hab/año) en España se obtuvieron de la base de datos de GLOBOCAN 2012. Se estimó que el LCM corresponde al 7-10% de los LNH y que la tercera parte de las leucemias son LLC y de estas un 5-10% tienen mutación del(17p) o p53. Estos datos se recogieron de las guías que se han comentado en apartados anteriores.

#### Linfoma de Células del Manto:

El LCM tiene en general un pobre pronóstico por lo que no todos los pacientes llegarán a recibir segundas líneas de tratamiento. Según el estudio realizado por Lenz et al. (72) de comparación de los esquemas R-CHOP y CHOP en primera línea en pacientes con LCM, aproximadamente el 25% de los pacientes fallecen en menos de dos años, lo que se correspondiente con la mediana de tiempo en recibir un tratamiento de rescate. Con este dato, se estima que aproximadamente el

75% de los pacientes llegarán a recibir segundas líneas de tratamiento entre las que está Ibrutinib.

**Tabla 23a: Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Alternativa terapéutica	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
223 (España)	Temsirolimus	12.446,04€	8,4	2.775.466€	1.873
	Bortezomib	66.615,54€	8,4	14.855.265€	1.873
	Lenalidomida	75.261,84€	10,6	16.783.390€	2.363

**Tabla 23b: Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Alternativa terapéutica	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
40 (Andalucía)	Temsirolimus	12.446,04€	8,4	497.841€	336
	Bortezomib	66.615,54€	8,4	2.664.621€	336
	Lenalidomida	75.261,84€	10,6	3.010.473€	424

**Tabla 23c: Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Alternativa terapéutica	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1,44 (*) (Hospital 500 camas)	Temsirolimus	12.446,04€	8,4	17.922€	12
	Bortezomib	66.615,54€	8,4	95.926€	12
	Lenalidomida	75.261,84€	10,6	108.377€	15

(\*) La ratio de camas por paciente en Andalucía es de 1,7/1.000habitantes. Para un hospital de 500 camas, se estima una incidencia anual de 1,88 casos de LCM al año. De estos, el 75% llegarán a tratamiento de segunda línea (1,44 pacientes).

#### Leucemia Linfocítica Crónica con del(17p) o p53 mutado: Comparación con Ofatumumab

**Tabla 24: Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Alternativa terapéutica	Nº Anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Ofatumumab	75 (España)	<b>66.468€</b>	13,6	4.985.100€	1.020
	14 (Andalucía)			930.552€	190
	0,47(*)			31.239€	6,39

(\*) La ratio de camas por paciente en Andalucía es de 1,7/1.000habitantes. Para un hospital de 500 camas, se estima una incidencia anual de 0,47 casos de LLC con mutación del(17p) o p53.

#### Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o en recaída:

**Tabla 25: Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Alternativa terapéutica	Nº Anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Ofatumumab	1.005 (España)	<b>66.468€</b>	11,3	66.800.340€	11.356
	181(Andalucía)			12.030.708€	2.045
	6,35(*)			422.071€	71,75

(\*) La ratio de camas por paciente en Andalucía es de 1,7/1.000habitantes. Para un hospital de 500 camas, se estima una incidencia anual de 6,35 casos de LLC.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 8,26 pacientes con el nuevo fármaco en un hospital de 500 camas en Andalucía. El coste anual adicional para el hospital será de 471.232€ a 561.687€.

#### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

#### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Ver apartado 7.3

**A nivel nacional:** Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.303 pacientes con ibrutinib. El coste anual adicional será de 74.560.906€ a 88.568.830€.

**En Andalucía:** Se estima que durante un año serán tratados un total de 235 pacientes ibrutinib. El coste anual adicional será de 13.459.101€ a 15.971.733€.

### 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

#### 8.1 Descripción de la conveniencia

Ibrutinib es un fármaco de administración oral y de una única toma diaria (4 cápsulas de 140 mg en LCM y 3 cápsulas de 140 mg en LLC), que, además, constituye un tratamiento en monoterapia sin necesidad de premedicación con resultados clínicos de relevancia. Con lo cual se mejora la comodidad de administración en el paciente y se presupone un impacto positivo sobre la calidad de vida respecto a las demás alternativas terapéuticas disponibles en estas patologías, a excepción de Lenalidomida en LCM que también es un fármaco de administración oral.

#### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La posibilidad de administrar el fármaco por vía oral hace además que no sea necesario ingresar al paciente en hospital de día de onco-hematología, con la consiguiente disminución de costes que supone la administración intravenosa y la estancia del paciente en hospital de día, así como el aumento en la calidad de vida del paciente. Otro factor positivo a tener en cuenta en la posología oral es que se evitan medidas invasivas en el paciente que pueden provocar complicaciones como extravasaciones o infecciones.

Por el contrario, también es sabido que la administración oral favorece la falta de adherencia al tratamiento, pues se consigue una mayor adherencia con la administración de fármacos más invasivos. Además, al tomar el paciente el fármaco en su domicilio es más difícil el control de la toma de medicación que en hospital de día donde el paciente tiene que ser citado para la administración de su tratamiento. La posible falta de adherencia con la administración oral hace que los resultados de los ensayos clínicos no puedan ser extrapolados a la población en general con total certeza.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### **A) Aspectos clínico-terapéuticos:**

##### Linfoma de Células del Manto:

- ✓ Los resultados obtenidos con Ibrutinib en el ensayo pivotal PCYC-1104 en LCM en recaída o refractario podrían ser clínicamente relevantes, pero tienen el grave inconveniente de carecer de un grupo control para comparar [RG 68%, RC 21%, mediana SLP 13,9 meses (7,0 a NA) y SG no alcanzada (13,2 a NA)], en una población con escasas alternativas terapéuticas una vez han sufrido una recaída temprana (<12-24 meses) incluso en los pacientes con factores de mal pronóstico.
- ✓ Tras la aprobación de la indicación en LCM refractario o en recaída, se publicaron recientemente los resultados del ensayo RAY, un fase 3 aleatorizado y abierto que compara Ibrutinib frente a Temsirolimus. En este ensayo se demuestra superioridad de Ibrutinib en respuesta y SLP, pero no en SG. La mediana de SLP con Ibrutinib fue de 14,6 meses y la de Temsirolimus fue de 6,2 meses (HR: 0,43; IC95: 0,32 a 0,58). No hubo una diferencia estadísticamente significativa de SLP en los dos grupos de tratamiento, según hubieran recibido o no tratamiento previo con bortezomib. Estos resultados, son de especial interés para el posicionamiento del fármaco en el tratamiento de la enfermedad.
- ✓ Ibrutinib también presentó superioridad frente a otras alternativas terapéuticas, para las cuales existen estudios descriptivos en LCM refractario o en recaída pero que no tienen indicación aprobada. Bortezomib conseguía una mediana de SLP de 6,2 meses y lenalidomida de 4 meses.
- ✓ Ibrutinib se puede considerar un fármaco seguro para esta población de pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes en su ensayo pivotal fueron diarrea (50%), fatiga (41%) y náuseas (31%). En el 9% de los pacientes se incrementó el nivel de creatinina de 1,5-3 veces el LSN, además de 3 casos de fallo renal agudo. Debido a los efectos adversos en el 14% de los pacientes se tuvo que reducir la dosis y al 9% se le suspendió el tratamiento. Un 4% de muertes se debieron a reacciones adversas asociadas a Ibrutinib, siendo más frecuente la neumonía (3 pacientes). Según los resultados del ensayo RAY frente a Temsirolimus, Ibrutinib resultó ser mejor tolerado con una menor tasa de toxicidad grado 3 o superior (68%; n 94 vs. 87%; n 121) y precisó menos reducciones de dosis (4% vs. 43%).

**NOTA:** Dados los resultados de respuesta, tanto RG (68%) como RC (21%), conseguidos con Ibrutinib en LCM refractario o en recaída, existe la posibilidad de considerar su uso en pacientes mayores no candidatos o refractarios a inmunoterapia intensiva y subsidiarios de beneficiarse de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Leucemia Linfocítica Crónica: Este informe evalúa exclusivamente el uso de Ibrutinib en monoterapia, según la indicación aprobada en noviembre de 2104.

- ✓ En el ensayo RESONATE Ibrutinib fue superior a Ofatumumab respecto a SLP [(HR 0,22 (IC95%: 0,15 a 0,32), p<0,001, (medianas NA vs. 8,1 meses)], SG [(HR 0,43 (IC95%: 0,24 a 0,79), p 0,005, (medianas NA)] y tasa de RG [(63% vs. 4%), OR: 17,4 (IC95%: 8,1 a 37,3), RAR: 0,59 (IC95%: 0,52 a 0,66)] con una mediana de seguimiento de 9,4 meses. Los resultados del estudio de extensión también fueron de relevancia a favor de Ibrutinib. Con un periodo de seguimiento de 19 meses no se llegó a alcanzar la mediana de SLP y de SG (HR: 0,106 (IC95%: 0,075-0,151), HR: 0,475 (IC95%: 0,284-0,795), respectivamente).

- ✓ El efecto positivo de Ibrutinib también fue observado en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo como son aquellos con del17p [(mediana de SLP NA vs.5,8 meses, HR: 0,25 (IC95%: 0,14 a 0,45),  $p < 0,001$ , RRR: 75% (IC95%: 55% a 86%)] y en los que eran resistentes a tratamientos previos con análogos de purina [HR: 0,18 (IC95%: 0,10 a 0,32)].
- ✓ Ofatumumab no es el comparador más apropiado con Ibrutinib, ya que es un fármaco de muy reciente introducción para el que aún hay pocos estudios que nos aporten suficiente evidencia científica y con pocos escenarios de aplicación en LLC. Se puede considerar un comparador más adecuado Idelalisib mas rituximab en LLC refractaria o en recaída, el esquema con R-Bendamustina y alemtuzumab combinado con corticoides en altas dosis en pacientes con mutación del(17p) o p53. También se puede considerar de utilidad la comparación de Ibrutinib con el esquema FCR en segunda línea de LLC para aquellos pacientes refractarios a agentes alquilantes y el tratamiento con alemtuzumab seguido o no de trasplante alogénico en pacientes con buen estado general con la finalidad de mejorar la supervivencia.
- ✓ Son necesarios ensayos randomizados que comparen Ibrutinib en monoterapia o combinado con otras terapias que se utilizan en la actualidad en este tipo de pacientes. Muy recientemente se ha publicado el ensayo clínico HELIOS (13), un fase 3 doble ciego donde se comparó la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que han progresado a varias líneas de tratamiento (no se incluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado) con un periodo de seguimiento de 17 meses. La SLP fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con la combinación con ibrutinib (HR:0,23; IC95%: 0,150-0,276;  $p < 0,0001$ ), donde no se llegó a alcanzar la mediana durante el periodo de estudio frente a 13,3 meses (11,3-13,9) en los pacientes tratados con placebo. En la actualidad, están en proceso el estudio A041202 que compara R-Bendamustina con Ibrutinib-Rituximab y con Ibrutinib en monoterapia en pacientes mayores de 65 años y el estudio E1912 que compara FCR frente a Ibrutinib-Rituximab.
- ✓ Otra consideración a tener en cuenta es que en el ensayo RESONATE se emplea Ibrutinib en pacientes que han recibido una mediana de tres líneas de tratamiento previas (1-12 líneas). En el análisis por subgrupos no existe diferencia significativa entre haber recibido más de dos líneas de tratamiento o no. Un 93% de los pacientes recibieron agentes alquilantes (clorambucilo), 94% anticuerpos anti-CD20 (rituximab), 85% análogos de las purinas (fludarabina), 43% bendamustina, 21% alemtuzumab y un 2% trasplante alogénico. Además, un 45% de los pacientes eran resistentes a análogos de las purinas. Según los resultados más actualizados del estudio RESONATE (43)(44), los pacientes tratados con ibrutinib en segunda línea presentaron mejores resultados que los que recibieron ibrutinib en líneas de tratamiento más avanzadas, pero sin existir diferencias significativas en SLP. La indicación de Ibrutinib aprobada en ficha técnica es en LLC refractaria o en recaída tras al menos una línea previa de tratamiento.
- ✓ En relación a la seguridad en el ensayo RESONATE, los efectos adversos que presentaron una mayor incidencia con diferencias significativas en el grupo tratado con ibrutinib frente a Ofatumumab fueron: diarrea, artralgia, estreñimiento, vómitos, dolor de cabeza, sinusitis, mareo, contusión, estomatitis, ITU y mialgia. En el 51% de los pacientes que tomaron Ibrutinib apareció toxicidad grado 3-4 frente a un 39% en el grupo de Ofatumumab (RAR: 0,12,  $p < 0,05$ , NNH:8), siendo las más frecuente diarrea (4% vs. 2%) y fibrilación atrial (3% vs. 0%). También fueron más frecuentes en el grupo de Ibrutinib las reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con sangrado (44% vs. 12%), principalmente petequias y las infecciones (70% vs. 54%). En el 4% de los pacientes tratados con Ibrutinib se dieron efectos adversos fatales, principalmente debidos a infecciones, frente a un 5% de los tratados con Ofatumumab. En el grupo de Ibrutinib un 4% de los pacientes precisaron reducción de dosis, tres de ellos por diarrea. A ocho pacientes (4%) se le retiró Ibrutinib por efectos adversos o toxicidad inaceptable.

- ✓ Según los resultados del ensayo RESONATE, Ibrutinib parece ser un fármaco seguro en pacientes tratados previamente con varias líneas (mediana 3; rango 1-12), con citopenias (64%) y en pacientes de mayor edad (61%  $\geq$  65 años).
- ✓ Atendiendo a las directrices de las guías de tratamiento de la LLC comentadas en apartados anteriores y tras el análisis de seguridad de los estudios nombrados, el tratamiento con Ibrutinib y el esquema con Rituximab más Bendamustina parecen ser seguros y aportan resultados relevantes en pacientes mayores de 65-70 años con LLC refractaria o en recaída.
- ✓ Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en pacientes con leucemia linfocítica crónica que hayan recibido al menos un tratamiento previo, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

### **B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario:**

- ✓ El análisis de costes es meramente orientativo, al partir de una comparación indirecta no ajustada, y no existir la posibilidad de realizar el ajuste correspondiente. A excepción, de la comparación en LCM con Temsirolimus y en LLC con Ofatumumab.
- ✓ Para mantener un paciente con LCM libre de progresión, el coste de Ibrutinib con respecto a Temsirolimus sería de 1.481,67€/mes libre de progresión, lo que equivale a 17.780€/año libre de progresión. Con respecto a Bortezomib, supone 7.930€/mes y 95.165€/año; respecto a Lenalidomida, 7.100€/mes y 85.202€/año. Con este análisis y los costes actuales, asumiendo todas las limitaciones de la evaluación, el elevado coste incremental parece ineficiente.
- ✓ En LLC con mutación del(17p) o p53 mutado el CEI calculado por supervivencia libre de progresión de Ibrutinib respecto a Ofatumumab es de 4.887€ por mes y 58.648€ por año. En el caso de LLC refractaria o en recaída supone un CEI con respecto a Ofatumumab calculado por supervivencia libre de progresión de 5.882€ por mes y 70.585€ por año. Para esta indicación al igual que en LCM, el elevado coste incremental parece ineficiente.
- ✓ Consideraciones finales del Informe de Posicionamiento Terapéutico, para cada indicación:
  - LLC: Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en pacientes con leucemia linfocítica crónica que hayan recibido al menos un tratamiento previo, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.
  - LCM: Una vez realizado el impacto presupuestario que supone la comercialización de ibrutinib para linfoma de células del manto, así como un análisis coste efectividad incremental en relación a sus alternativas, se recomienda la utilización de ibrutinib frente a las alternativas en los pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recidiva, excepto en aquellos pacientes con fibrilación auricular que estén anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

## **9.2 Decisión**

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

Uso en 3ª línea en pacientes no candidatos a inmunoterapia, y en 2ª línea si existen contraindicaciones a las otras alternativas.

### 9.3 Condiciones de uso

#### Posicionamiento terapéutico:

- **Pacientes con Linfoma de Células del Manto en recaída temprana (<12-24 meses) o refractario a otras líneas de tratamiento (\*).** No se recomienda su utilización en pacientes con fibrilación auricular que estén anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.
- **Pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica:**
  - o **LLC refractaria o recaída en menos de 24 meses:**
    - Pacientes con buen estado general: Deben haber recibido previamente al menos un esquema basado en fludarabina (FCR) y en bendamustina (Rituximab-Bendamustina). Además, debe ser considerada la posibilidad de trasplante alogénico con tratamiento previo con alemtuzumab.
    - Pacientes mayores o frágiles: Deben haber sido tratados previamente con un agente alquilante (Clorambucilo-Rituximab) y bendamustina (Rituximab-Bendamustina). Además, se debe considerar la posibilidad de tratar al paciente con fludarabina (FCR).
    - En pacientes no considerados de alto riesgo (del p19), se podría considerar Idelalisib como una alternativa válida. Ibrutinib muestra mejores resultados que Idelalisib. Sin embargo, los datos son aún muy inmaduros para extraer conclusiones válidas sobre su posicionamiento. Idelalisib no estaba aún autorizado en el momento de la primera redacción de este informe.
  - o **LLC con mutación del(17p) o p53 mutado:**
    - Pacientes no candidatos a ensayo clínico, trasplante alogénico o alemtuzumab combinado con glucocorticoides.
    - Idelalisib mas rituximab tenía aprobada esta indicación hasta abril de 2016, pero fue retirada de la ficha técnica por problemas de seguridad.

(\*) En la práctica clínica, la terapia con fármacos dirigidos se emplea en pacientes refractarios a líneas previas de tratamiento, siendo estos temsirolimus, bortezomib y lenalidomida. El uso de temsirolimus, que tiene indicación aprobada en LCM refractario o en recaída y con el que existe una comparación directa con Ibrutinib, no se considera la mejor alternativa debido a que presenta resultados de SLP de escasa relevancia clínica, así como un elevado coste por día de tratamiento. En relación al tratamiento previo con Bortezomib, no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa en SLP entre el grupo de pacientes que habían recibido previamente bortezomib frente a los que no lo habían recibido. Sin embargo, hay que tener en consideración que, hasta el momento de redacción de este informe, Bortezomib y Lenalidomida no presentan indicación aprobada en LCM en recaída o refractario.

### 9.4 Plan de seguimiento

No procede.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2012 Dec 1;159(5):541–64.
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975 Aug;46(2):219–34.
3. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008 Aug 15;113(4):791–8.

4. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of Overall Survival in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 15;27(4):511–8.
5. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1647–55.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Idelalisib (Zydelig): Restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 18]. Available from: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_05-idelalisib.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_05-idelalisib.pdf)
7. Keating MJ. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079–88.
8. Wierda WG. Making Advances in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3162–4.
9. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101–10.
10. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of Age on Outcomes After Initial Therapy With Chemotherapy and Different Chemoimmunotherapy Regimens in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of Sequential Cancer and Leukemia Group B Studies. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):440–7.
11. [cited 2016 Mar 13]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001131/WC500093091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf)
12. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010 Oct;376(9747):1164–74.
13. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):200–11.
14. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):311–22.
15. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):323–32.
16. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520–31.
17. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):944–53.
18. Martin P, Chadburn A, Christos P, Furman R, Ruan J, Joyce MA, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2008 Jul;19(7):1327–30.
19. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4473–9.
20. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Dec;16(12):3803–9.

21. Gerecitano J, Portlock C, Moskowitz C, Hamlin P, Straus D, Zelenetz AD, et al. Phase 2 study of weekly bortezomib in mantle cell and follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(6):652–5.
22. Belch A, Kouroukis CT, Crump M, Sehn L, Gascoyne RD, Klasa R, et al. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Jan;18(1):116–21.
23. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4867–74.
24. Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, Johnson PW, Radford JA, Vinnecombe S, et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2105–12.
25. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3688–95.
26. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10020):770–8.
27. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997–1007.
28. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1749–55.
29. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3559–66.
30. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822–9.
31. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4867–74.
32. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3688–95.
33. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213–23.
34. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507–16.
35. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):32–42.
36. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
37. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
38. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507–16.

39. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):213–23.
40. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):32–42.
41. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015 Aug 6;126(6):739–45.
42. John M. Pagel et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously- Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In.
43. Jennifer R. Brown, MD et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In San Francisco; 2014. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html>
44. John M. Pagel et al. Paper: Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE<sup>TM</sup> Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma [Internet]. [cited 2016 May 11]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html>
45. Rule S, Tucker D. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jun;9:79.
46. Alessandra Tedeschi MD. et al. Results from the International, Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years and Older with Treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE- 2 ). In Orlando, FL.; 2015.
47. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994 Jun;12(6):1169–76.
48. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, Hagemester FB, McLaughlin P, Swan F, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995 Jul;13(7):1734–41.
49. Wang M, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester F, McLaughlin P, Rodriguez MA, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2008 Nov 15;113(10):2734–41.
50. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2003;14 Suppl 1:i17–20.
51. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3278–81.
52. EMA. Informe EPAR de Idelalisib [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003843/WC500175379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf)
53. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood.* 2011 Mar 17;117(11):3016–24.
54. EMA. Ficha técnica Idelalisib [Internet]. 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003843/WC500175377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf)
55. Hillmen P. et al. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. In Orlando, FL; 2015.
56. Diels et al. Congreso Oncología y Farmacia. 2015. Poster P-53. In.
57. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluijn-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii83–92.
58. NCCN Guidelines v2.2016.

59. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(suppl 5):v78–84.
60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. [Internet]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
61. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
62. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib en LLC [Internet]. [cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbrubica-LLC.pdf>
63. [cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbrubica-LCM.pdf>
64. Cabras MG, Angelucci E. Ibrutinib: another weapon in our arsenal against lymphoproliferative disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Dec 12;16(18):2715–8.
65. Robak P, Smolewski P, Robak T. Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Jul 3;20(3):423–47.
66. Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3039–47.
67. Rule S, Tucker D. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jun;9:79.
68. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now: Chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330–40.
69. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jan 11 [cited 2016 Mar 26]; Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.63.5904>
70. Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*. 2014 May;29(4):210–7.
71. Tan SS, van Gils CWM, Franken MG, Hakkaart-van Roijen L, Uyl-de Groot CA. The Unit Costs of Inpatient Hospital Days, Outpatient Visits, and Daycare Treatments in the Fields of Oncology and Hematology. *Value Health*. 2010 Sep;13(6):712–9.
72. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984–92.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** M<sup>a</sup> Belén Domínguez Aguado<sup>1</sup>, Emilio Alegre del Rey<sup>2</sup>, Rosa Millán García<sup>3</sup>

1. FEA Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Clínica La Salud. Cádiz.
2. FEA Farmacia Hospitalaria. UGC Farmacia. Hospital Puerto Real. Puerto Real (Cádiz).
3. FEA Farmacia Hospitalaria. UGC Farmacia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

– **Institución en la que trabaja:**

1. Plataformas Sanitarias del Sur S.L.
2. Servicio Andaluz de Salud
3. Servicio Andaluz de Salud

– **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: M<sup>a</sup> Belén Domínguez Aguado, Emilio Alegre Del Rey
- 2-Tutor/a: Rosa Millán García

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA 15 de Abril de 2016

FIRMA

<b>Tabla Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo PCYC-1104 (34)</b>			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "Patients with mantle-cell lymphoma were enrolled without randomization"	No se aleatorizaron, ya que se clasificaron en función de si habían recibido previamente Bortezomib.	Alto Riesgo
Ocultación de la asignación	No se aleatorizan los pacientes.	Es un ensayo no controlado.	Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita "This international open-label, phase 2 study was conducted at 18 sites."	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Cita "This international open-label, phase 2 study was conducted at 18 sites."	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita "This international open-label, phase 2 study was conducted at 18 sites."	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: "Of the 115 enrolled patients, 3 (2 patients with prior bortezomib treatment and 1 without prior treatment) did not receive the study drug owing to rapid disease progression, and 1 was not treated for administrative reasons. A total of 111 patients received at least one dose of ibrutinib"	De los 115 pacientes incluidos en el ensayo, recibieron Ibrutinib 111 (4 pérdidas). Los grupos permanecen similares en cuanto al número de pacientes.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Cita: "The primary end point was the rate of overall response, defined as either a partial response or a complete response according to the Revised International Working Group Criteria for non-Hodgkin's lymphoma"	No se especifica si se consideraron respondedores los pacientes con enfermedad estable.	Riesgo poco claro
<b>Otros sesgos</b>			

<b>Tabla Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo RAY</b>			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "Central randomisation was used. Patients were randomly assigned (1:1) to oral ibrutinib or intravenous"	Asignación al azar generada por ordenador	Bajo riesgo

	temsirolimus based on a computer-generated randomisation schedule.”		
Ocultación de la asignación	Cita: “Patients and investigators were unmasked to treatment assignment.”	Es un ensayo no enmascarado.	Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: “Patients and investigators were unmasked to treatment assignment.”	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: “Patients and investigators were unmasked to treatment assignment.”	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: “Patients and investigators were unmasked to treatment assignment.”	Es un ensayo abierto. No hay cegamiento.	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: “280 patients were randomly assigned to ibrutinib (n=139) or temsirolimus (n=141). “The result was consistent with that recorded using the intention-to-treat analysis set (data not shown)”.	De los 280 pacientes incluidos en el ensayo, recibieron ibrutinib 139 (2 pérdidas). Los grupos permanecen similares en cuanto al número de pacientes. Se hace un análisis por intención de tratar.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Cita: “The primary endpoint was progression-free survival, which was defined as the interval from date of randomisation to the date of disease progression (as assessed by the independent review committee) or date of death, whichever occurred first, irrespective of the use of subsequent antineoplastic therapy”		Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>			

**Tabla**  
**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**  
**Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo RESONATE**

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: “Patients were randomly assigned to receive either oral ibrutinib (at a dose of 420 mg once daily) until disease progression or the occurrence of unacceptable toxic effects or intravenous ofatumumab for up to 24 weeks”	Ensayo randomizado. No se describe el método de randomización de los pacientes.	Riesgo poco claro
Ocultación de la asignación	No se describe el método de randomización.	Probablemente no se ocultó la asignación.	Riesgo poco claro
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: “In this multicenter, open-label, phase 3 study”	No es ciego	Alto riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: “In this multicenter, open-label, phase 3 study”	No es ciego	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: “In this multicenter, open-label, phase 3 study”	No es ciego	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			

Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay pérdida de pacientes.		Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados			
<b>Otros sesgos</b>			

**Tabla: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**  
**Ensayo PCYC-1104**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No hay comparador	El tiempo en tratamiento es hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. Es lo adecuado en los ensayos con fármacos antineoplásicos en pacientes oncohematológicos.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se consigue una alta tasa de respuesta global, incluso en los pacientes con factores de mal pronóstico. Las variables secundarias SLP y SG para el global de los pacientes se calculan mediante estimaciones debido a un periodo de seguimiento relativamente corto.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Se ha empleado como variable principal la tasa de respuesta global y no una variable final de supervivencia hubiera sido lo más adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con LCM refractario o en recaída.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	La administración oral de Ibrutinib es factible para este tipo de pacientes.

**Tabla: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**  
**Ensayo PCYC-1104**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Es el único tratamiento basado en terapias dirigidas con indicación aprobada en nuestro país para pacientes con LCM refractario o en recaída.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se consigue una mediana de SLP estadísticamente significativa, aunque no para SG.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal SLP aunque no es una variable final, es una medida de supervivencia. Además se determinan como variables secundarias la SG y la tasa de RG.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con LCM refractario o en recaída.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	La administración oral de Ibrutinib es factible para este tipo de pacientes.

**Tabla: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**  
**Ensayo RESONATE**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	Ofatumumab es un fármaco de reciente introducción indicado en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Son necesarios ensayos randomizados que comparen Ibrutinib con otras terapias que se utilizan en la actualidad.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Ibrutinib comparado con Ofatumumab aumenta significativamente la SLP, SG y tasa de RG.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal SLP aunque no es una variable final, es una medida de supervivencia. Además se determinan como variables secundarias la SG y la tasa de RG.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	La administración oral de Ibrutinib es factible para este tipo de pacientes.





# **6. IVACAFTOR en Fibrosis quística**

## **AUTORES**

Francisco Araujo Rodríguez  
M<sup>a</sup> José Gándara Ladrón de Guevara.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# IVACAFTOR

En fibrosis quística en pacientes de  
6 años de edad y mayores con mutaciones en el gen CFTR:  
G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P,  
S549N o S549R.  
18 años y mayores con mutación R117H

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2014  
(Revisado abril 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

## Citar este informe como:

**Citar este informe como:** Araujo Rodríguez F, Gándara Ladrón de Guevara MJ. IVACAFTOR en pacientes con fibrosis quística y mutaciones en el gen CFTR. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2014 (Revisado abril 2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME (1)

**Fármaco:** Ivacaftor (Kalydeco ®)

**Indicación clínica solicitada:** *tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tengan una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R. De 18 años y mayores con una mutación R117H en el gen CFTR.*

**Autores / Revisores:** Francisco Araujo Rodríguez. María José Gándara Ladrón de Guevara.

**Tipo de informe:** Actualización del informe original (Grupo GENESIS de la SEFH de fecha febrero de 2013) tras extensión de la indicación a otras mutaciones (junio 2014 y noviembre 2015).

**Declaración conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en Anexo 1 al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

#### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ivacaftor

**Nombre comercial:** Kalydeco®

**Laboratorio:** Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited

**Grupo terapéutico:** Denominación: Otros productos del sistema respiratorio.

Código ATC: R07AX02

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario.

**Vía de registro:** Medicamento huérfano, centralizado.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVL con IVA (4%)	Coste por envase PVL sin IVA
Kalydeco 150 mg comp recubiertos con película.	56 Blister/Frasco	698264	17.597 €*	16.920 €*

\*Precio notificado sujeto a posibles descuentos.

#### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

##### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud (2)	
Definición	Pacientes con fibrosis quística (FQ), enfermedad genética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en inglés).
Principales manifestaciones clínicas	El CFTR es un canal de cloruros localizado en la superficie apical de células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino. Su disfunción produce una deshidratación de las secreciones y la producción de un moco espeso responsable de las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.).

<p>Grados de gravedad / Estadiaje</p>	<p>Las mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR se clasifican según el defecto funcional que causan (clase I, II, III, IV y V). La mutación más frecuente es la mutación de clase II F508del que se caracteriza por la síntesis de una proteína alterada que no alcanza, o lo hace en una cuantía muy disminuida, la superficie apical de la célula.</p> <p>La mutación G551D, la más frecuente de las mutaciones de clase III, es una mutación de cambio de sentido que consiste en la sustitución en la posición 551 del aminoácido glicina por ácido aspártico dando lugar a una reducción en la actividad del canal, esto es, del tiempo en que el canal permanece abierto y puede transportar cloro.</p> <p>Otras mutaciones que afectan al poro y a la apertura son G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R. (3,4)</p> <p>La última mutación estudiada e incluida en la indicación es la mutación R117H (15). Se trata de una mutación tipo IV, que afectan a la conductancia del canal.</p>
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>Se estima que alrededor de un 5% de pacientes con FQ presentan una mutación de clase III que en su mayoría (aproximadamente 4%) corresponden a la mutación G551D. La frecuencia de la mutación clase IV, en concreto la R117H es mucho menor. (aproximadamente 2-3%)</p> <p>Esta frecuencia es mayor en poblaciones de origen celta como la australiana o la irlandesa, en donde la prevalencia de la mutación G551D se estima en torno al 6.9% y 5.5%, respectivamente. En cambio, la frecuencia es menor entre pacientes originarios del centro de Europa.</p> <p>El número de pacientes con este tipo de mutación es de 1083 en la Unión Europea y de 16 en España; distintas fuentes sugieren que, efectivamente, el número de pacientes en España que tiene una mutación G551D en un alelo del CFTR es limitado. (5)</p>
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ.</p>
<p>Carga de la enfermedad</p>	<p>La tasa de hospitalización (datos de centros de Estados Unidos) oscila de 4-78% en niños (media ~35%) y de 0-85% (media ~45%) en adultos con FQ. (6)</p> <p>Las exacerbaciones respiratorias se han asociado a una mayor mortalidad, hospitalizaciones e incremento de costes. Además, pacientes con FQ también encuentran dificultades para ganar peso. (7)</p> <p>La expectativa de vida se sitúa actualmente alrededor de los 30 años, y se espera que se incremente a los 50 años para los niños nacidos en el 2000 (8).</p>

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Actualmente no hay tratamiento curativo específico para la FQ, el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística consiste en el manejo de los síntomas y signos derivados de la alteración en la actividad del CFTR, fundamentalmente la enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática exocrina.

Si bien es cierto que los medicamentos descritos en la siguiente tabla no pueden considerarse alternativas a ivacaftor, sí permiten al evaluador tener una referencia sobre la relevancia clínica de los resultados en relación con otros medicamentos utilizados en esta patología. Ivacaftor sería el primer medicamento de su clase, modulador del canal CFTR, y se espera que añadido a la terapéutica habitual en pacientes concretos produzca un beneficio clínico.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Ivacaftor	Dornasa alfa	Suero hipertónico Inhalado	Tobramicina
<b>Presentación</b>	Kalydeco® Comprimidos recubiertos con película	Pulmozyme 2500 U/2,5 ml Solución para inhalación por nebulizador	Hyaneb® ClNa 7% + Hialuronato 0,1%	Tobi 300 mg/5 ml Solución para inhalación por nebulizador**
<b>Posología</b>	150 mg c/12 h	2500 U c/24 h	5 ml c/12h	300 mg c/12 h durante 28 días
<b>Vía</b>	Oral	Inhalada	Inhalada	Inhalada
<b>Indicación</b>	Indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años y mayores con las mutaciones en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R. 18 años y mayores con la mutación R117H.	Indicado para el tratamiento de pacientes mayores de 5 años de edad con FQ que tengan una capacidad vital forzada (CVF) mayor del 40% de la teórica, para mejorar su función pulmonar.	Indicado para la movilización de las secreciones mucosas en pacientes con FQ y bronquiectasias.	Indicado para el tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , en pacientes de 6 años de edad o mayores, con FQ.
<b>Efectos adversos</b>	Cefaleas, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y eosinofilia.	En general leves y transitorias.	Bien tolerado	Cambio de la voz. Ototoxicidad: tinnitus
<b>Características diferenciales</b>	Múltiples interacciones Administrar los comprimidos con algún alimento graso.	Una vez al día. Conservar en nevera.	Dos veces al día o según prescripción médica.	Dos veces al día Conservar en nevera.
<b>Eficacia</b>	Cambio en FEV1 de un 10%. En la semana 24 reduce las exacerbaciones un 60% (mutación G551D)	Cambio en FEV1 del 5,8% (s24) A la semana 24 reduce las exacerbaciones un 22%	Cambio en FEV1 del 3,2% (s48) A la semana 48 reduce las exacerbaciones un 66%	Cambio en FEV1 del 12% (s20)
<b>Coste/día</b>	628.46 €	18.20 €	24,5 €	41.6 €
<b>Coste envase</b>	17.597 €* 56 comprimidos	545.99€* 30 ampollas	368,16€* 30 viales	1166.53 €* 56 ampollas

\* Precio notificado sujeto a posibles descuentos.

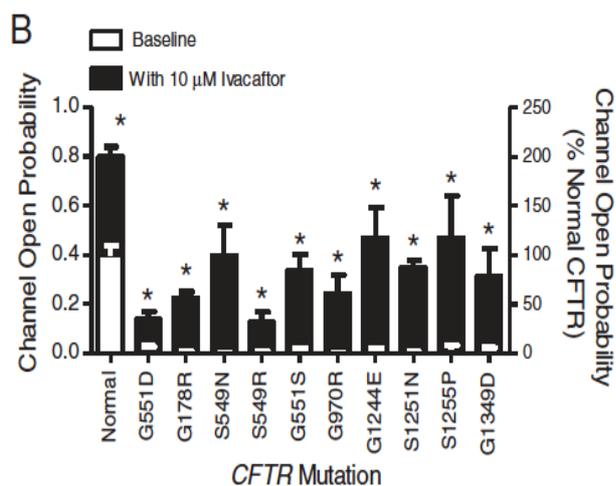
### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. (5)

#### 4.1 Mecanismo de acción

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que está causada por una mutación en un gen que codifica al canal de cloruros CFTR. Las mutaciones se han agrupado en 5 clases según el defecto que causan; así la mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, y *S549R* pertenecen a la **clase III**, las denominadas de apertura del canal y en las que los transportadores alcanzan la membrana celular pero no abren apropiadamente. Como **clase IV** se clasifican las denominadas de conductancia del canal, por afectar a la conductancia a través del canal CFTR. En esta clasificación encontramos la mutación *R117H*.

Ivacaftor es un potenciador selectivo de la proteína CFTR, es decir, in vitro ivacaftor incrementa la apertura del canal de CFTR aumentando el transporte de cloruro. Sin embargo, no se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva al ivacaftor a prolongar la actividad de apertura de algunas formas de CFTR mutantes.

En el siguiente gráfico, se observa que ivacaftor modula la probabilidad de apertura en todas las mutantes, produciendo un incremento superior a 10 veces el valor basal (3). Este efecto sobre las diferentes mutaciones del canal, demuestra que la acción de ivacaftor no es exclusiva de la mutación *G551D*-CFTR, abriendo la posibilidad que pacientes con otras mutaciones puedan responder al tratamiento.



#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**AEMPS y EMA:** Tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tengan una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, o *S549R*. (26/06/2014)

También indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 18 años de edad y mayores con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* (16/11/2015).

**FDA:** Tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años y mayores con la mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, o *S549R* en el gen CFTR.

También indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 18 años de edad y mayores con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* (16/11/2015).

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración

Adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más:  
La dosis recomendada es de 150 mg por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg).

Recomendaciones:

Tragar los comprimidos enteros, no se pueden masticar, partir o disolver.  
Tomar con alimentos que contengan grasas, como ejemplo, comidas preparadas con mantequilla, aceite, o las que contienen huevos, queso, frutos secos, leche entera.  
Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes de 65 años o mayores.

##### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

##### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Se recomienda una dosis reducida de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No hay experiencia del uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, no se recomienda utilizar ivacaftor en estos pacientes a menos que los beneficios superen los riesgos. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.

##### **Uso concomitante de inhibidores de CYP3A**

Cuando se coadministre con **inhibidores potentes de CYP3A** (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), debe administrarse a una dosis de 150 mg dos veces a la semana.

Cuando se coadministre con **inhibidores moderados de CYP3A** (por ejemplo, fluconazol, eritromicina), debe administrarse a una única dosis diaria de 150 mg.

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años con una mutación de apertura del canal (clase III). No se dispone de datos. No se ha establecido la eficacia en pacientes menores de 18 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.

Con los comprimidos recubiertos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg.

#### 4.5 Farmacocinética

**Absorción:** La exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La  $t_{máx}$  es aproximadamente de 4 horas con comida y  $C_{máx}$  de  $768 \pm 233$  ng/mL (tras 1 dosis de 150 mg con comida).

**Distribución:** Aproximadamente el 99% de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas. Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con comida, el volumen de distribución aparente medio ( $\pm$  DE) fue de 353 (122) litros.

**Biotransformación:** Ivacaftor se metaboliza principalmente por el CYP3A y es un sustrato de las enzimas CYP3A4 y CYP3A5.

**Eliminación:** La mayor parte de ivacaftor (87,8%) se elimina en heces después de la conversión metabólica. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con comida. La excreción urinaria fue insignificante. El aclaramiento aparente (CL/F) fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con fibrosis quística.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1. a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Existe un ensayo fase II (**estudio 101**) (9) de dosis/seguridad donde se investigaron dosis crecientes por un periodo mínimo de 14 días en pacientes con al menos una mutación G551D. Se analizó el cambio respecto al basal del %FEV1 predicho al día 14.

Los resultados de eficacia de un estudio fase II (**estudio 104**) (10) en pacientes con FQ homocigotos para la mutación F508 en el gen CFTR no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el FVE1 con ivacaftor en comparación con placebo. La diferencia entre tratamientos fue de 1,7 puntos porcentuales  $p=0.15$  (IC 95%: 0,6, 4,1). **Por lo tanto, no se recomienda el uso de ivacaftor en estos pacientes.**

La eficacia de ivacaftor para la mutación G551D se evaluó en dos estudios de fase III, **STRIVE (estudio 102)** (7) y **ENVISION (estudio 103)** (11), aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, en pacientes con FQ clínicamente estables que presentaban la mutación G551D en al menos un alelo del gen CFTR y tenían un FEV1  $\geq 40\%$  del predicho. Los pacientes de ambos estudios se aleatorizaron 1:1 a recibir 150 mg de ivacaftor o placebo cada 12 horas con alimentos de contenido graso durante 48 semanas, además de los tratamientos prescritos para la FQ (p. ej. tobramicina, dornasa alfa). No se permitió el uso de solución salina hipertónica inhalada. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto medio a las 24 semanas de tratamiento respecto al valor basal en el porcentaje predicho del FEV1.

A continuación, se planteó, el ensayo clínico **PERSIST (estudio 105)** (12) que se trata de un estudio de uso expandido de 96 semanas de duración donde se incluyeron pacientes de los ensayos STRIVE o ENVISION. Es un estudio abierto, para evaluar la seguridad y durabilidad del efecto. Todos los pacientes recibieron 150 mg de ivacaftor cada 12 horas. La variable principal fue la seguridad, y como variables secundarias el %FEV1 predicha, CFQ-R, exacerbaciones y variación en el peso.

Con el objetivo de estudiar si ivacaftor era eficaz en otras mutaciones del canal, se diseñó el ensayo **KONNECTION (estudio 111)** (13) en pacientes con FQ de 6 años o mayores y con al menos una mutación no-G551D-CFTR (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Este ensayo se utilizó para realizar una ampliación de la indicación a las citadas mutaciones excepto para G970R por no mostrar resultados concluyentes.

Existe un estudio fase III, de una sola rama de tratamiento, de 24 semanas de duración **KIWI (estudio 108)** que evalúa el efecto de ivacaftor en pacientes de 2 a 5 años (14).

El último estudio publicado es el estudio **KONDUCT (estudio 110)** (15), estudio fase III multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes  $\geq 6$  años de edad, con una duración de 24 semanas por el que se aprueba la nueva indicación en pacientes de 18 años y mayores con la mutación R117H. (Aprobación de la nueva indicación 16/11/2015)

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

**FEV1:** Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (se expresa en mililitros). El FEV1 se convierte en el porcentaje de FEV1 ajustado (o predicho) (ppFEV1) usando ecuaciones de predicción. La interpretación de la espirometría se basa en la comparación de los valores obtenidos por un paciente con los que teóricamente le corresponderían a un individuo sano de las mismas características antropométricas. El valor de referencia se obtiene a partir de ecuaciones de predicción.

El porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1%) se utiliza comúnmente para evaluar la función pulmonar, y describir la gravedad de la enfermedad en la FQ, así como para la ayuda a la toma de decisiones clínicas tales como cambiar o intensificar el tratamiento, y como una medida de resultado clínico en estudios.

Un valor FEV1%<40% se considera discapacidad severa, con afectación de las actividades diarias, tales como subir escalones o asfixia al mínimo esfuerzo. Entre 70-80% se considera discapacidad baja, y entre 40-69% discapacidad moderada.

Se considera una variable primaria adecuada a medir en estos estudios ya que disminución del FEV1 está asociada a una peor función pulmonar e incremento de la mortalidad. (17)

**Cuestionario CFQ-R:** Escala de 0-100 puntos (más puntuación, mayor grado de mejora). Se valoran: síntomas físicos, componentes emocionales, vitalidad, imagen corporal, trastorno alimentario, "carga" del tratamiento, peso, síntomas respiratorios y digestivos. La máxima puntuación se corresponde con una mejor calidad de vida. MCID: menor diferencia detectada en el CFQ-R.

**Test de cloruro en sudor:** La muestra se obtiene de la piel del antebrazo, se limpia la zona y se procede a estimularla con pilocarpina y una corriente eléctrica de 1,5 mA, siendo posteriormente recolectada una muestra de sudor donde se mide la cantidad de cloro con clorímetro digital. Existe otra técnica por el método de conductividad cuyos valores difieren del anterior. Una concentración de Cloro > 60 mEq/L se considera positivo para fibrosis quística.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla resumen de los estudios incluidos:

Estudio	Edad población incluida	Mutación CFTR estudiada
KIWI (108)	Niños 2 a 5 años	G551S, G178R, S549N, S549R, G551R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.
ENVISIÓN (103)	Niños 6 a 11 años	G551D
STRIVE (102)	A partir de 12 años y adultos	G551D
PERSIST (105)	Niños a partir de 6 años y adultos.	G551D
KONNECTION (111)	Niños a partir de 6 años y adultos	G551S, G178R, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, otras.
KONDUCT (110)	Niños a partir de 6 años y adultos	R117H

**Estudio STRIVE. (7)**  
**Ramsey BW et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Eng J Med 2011; 365: 1663-72.**

-**Nº de pacientes:** 161

-**Diseño: ensayo STRIVE:** Ensayo multicéntrico fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con FQ de **12 años o mayores** y con al menos una mutación G551D-CFTR.

-**Tratamiento:**

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

-Grupo tratamiento (83 pacientes): 150 mg de ivacaftor cada 12h, durante 48 semanas

-Grupo control (78 pacientes): Placebo, durante 48 semanas.

Como es de especial relevancia en la evaluación de este tratamiento, a continuación, se resumen los tratamientos concomitantes de los pacientes en cada uno de los grupos:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	PLACEBO (N=78)	IVACAFTOR (N=83)
Dornasa Alfa	57 (73.1)	54 (65.1)
Azitromicina	50(64.1)	51 (61.4)
Salbutamol	56 (71.8)	53 (63.9)
Tobramicina inhalada	35 (44.9)	28 (33.7)
Fluticasona-salmeterol	32 (41.0)	23 (27.7)
Ibuprofeno	9 (11.5)	14 (16.9)
Colisitina inhalada	5 (6.4)	9 (10.8)
Montelukast	13 (16.7)	5 (6.0)
Aztreonam inhalado	0	1 (1.2)

-**Criterios de inclusión:** Pacientes de **12 años o mayores**, con la mutación G551D en al menos un alelo. Diagnosticados de FQ, estables clínicamente. FEV<sub>1</sub> de 40-90%. Se estratificó por grupos de edad (mayor o menor de 18 años) y por función pulmonar (FEV1 mayor o menor del 70%).

-**Criterios de exclusión:** Exacerbación pulmonar, cambio de terapia (incluyendo antibióticos) en las primeras 4 semanas, trasplante, historia de QT prolongado, uso de inhibidores/inductores CYP3A4, uso de suero hipertónico inhalado, colonización con microorganismos asociado con rápido declive.

-**Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

-**Variable principal de eficacia:** Cambio en la función pulmonar respecto al valor basal semana 24 como porcentaje de FEV<sub>1</sub>.

-**Variables secundarias de eficacia:** cambio de función pulmonar a la semana 48, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar entre la semana 24 y 48, síntomas respiratorios según el cuestionario CFQ-R entre la semana 24 y 48, cambio de peso en la semana 24 y 48, cambio en la concentración de cloruros en el sudor en semana 24 y 48.

-**Variables terciarias:** Duración y número de exacerbaciones, número total de días de ingreso hospitalario y la necesidad de toma de antibióticos por enfermedad pulmonar.

La seguridad también fue evaluada.

-**Pérdidas:** Terminaron el ensayo 145 pacientes (90,1%): 77 (93%) del grupo ivacaftor y 68 (87%) del grupo placebo.

Variable evaluada	Ivacaftor (n=83)	Placebo (n=78)	Diferencia RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
<b>Resultado principal</b> - Variación del FEV <sub>1</sub> (%) 24 semanas	10,4	-0,2	10,6% (8.6 a 12.6)	<0,001	
<b>Resultados secundarios:</b> -Variación del FEV <sub>1</sub> (%) 48 semanas (Fig. A)	10,1	-0,4	10,5% (10,1-12,6)	< 0,0001	
-Exacerbación pulmonar 48 semanas (%)	33,7	56,4	22,7	< 0,0003	
-Media absoluta del cambio basal CFQ-R 48 semanas (Fig. C)	5,9	-2,7	8,6*	<0,001	
-Diferencia de peso 48 semanas (kg) (Fig. D)	3,1	0,4	2,7	<0,001	
<b>Resultados terciarios:</b> -Hospitalización por exacerbación	13,2%	29,5%	16.2%(3,8-28,7)	<0,001	7(4-27)
-Días de hospitalización por exacerbación	3,9 ± 13,6	4,2 ± 8,7		0.03	

\*Un cambio superior a 4 se considera significativo.

Las **exacerbaciones pulmonares** se definieron por la necesidad de añadir o modificar el tratamiento antibiótico (intravenoso, oral o inhalado) junto con la presencia de al menos 4 de 12 síntomas y signos de empeoramiento de la enfermedad.

A las 48 semanas de tratamiento, 44 pacientes en el grupo placebo presentaron 99 exacerbaciones pulmonares frente a 28 pacientes que presentaron 47 eventos en el grupo de ivacaftor.

El porcentaje de pacientes sin exacerbaciones pulmonares en la semana 48 fue de 67% en el grupo de ivacaftor y de 41% en el grupo placebo con un HR= 0.45 (0,28- 0,73), p=0.001.

(Figura B)

Ivacaftor también produjo una disminución rápida (15 días) y sostenida (hasta 48 semanas) en la concentración de cloruro en el sudor. Semana 24 desde el basal: -48 mmol/L [IC 95% -51, -45] y -54 mmol/L [IC 95% -62, -47].

Aunque en los criterios de inclusión aparecen pacientes a partir de 12 años, la mayoría de los incluidos en este estudio eran  $\geq$  a 18 años, edad media de 25 años.

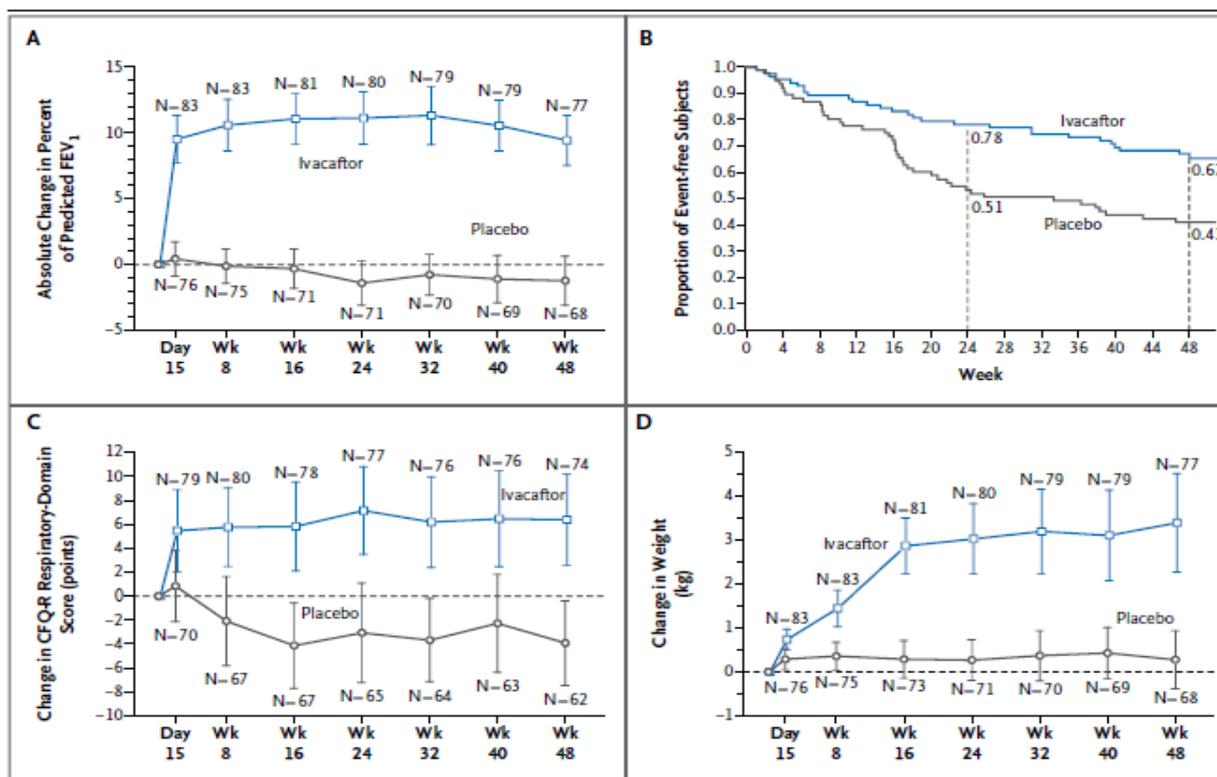


Figura1: Cambio en las principales variables estudiadas. Figura estudio 102. (7)

**Estudio ENVISION. (10)**

Davies, J., Wainwright, C., Canny, G., Chilvers, M., Howenstine, M., Munck, A. et al. (2013) Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 1219–1225.

-Nº de pacientes: 52

-Diseño: ensayo ENVISION Ensayo multicéntrico fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con FQ de 6 años o mayores y con al menos una mutación G551D-CFTR y un FEV<sub>1</sub> predicho de 40%-105%.

-Tratamiento:

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

-Grupo tratamiento (26 pacientes): 150 mg de ivacaftor cada 12h, durante 48 semanas

-Grupo control (26 pacientes): Placebo, durante 48 semanas.

-Criterios de inclusión: Pacientes de 6-11 años, con la mutación G551D en al menos un alelo. Peso  $\geq$  15 kg. Diagnosticados de FQ, estables clínicamente. FEV<sub>1</sub> de 40-105%. La mediana de FEV<sub>1</sub> basal fue 84.2%.

-Variable principal de eficacia: Cambio en la función pulmonar respecto al valor basal semana 24 como porcentaje de FEV<sub>1</sub>.

-Pérdidas: Terminaron el ensayo 48 pacientes: 22/26 (84.6%) del grupo ivacaftor y 26/26(100%) del grupo placebo.

Variable evaluada	Ivacaftor (n=22)	Placebo (n=26)	Diferencia	p	NNT (IC95%)
<b>Resultado principal:</b> - Variación del FEV <sub>1</sub> (%) 24 semanas	12,6 (rango 4,2-24,6)	0,1	12,5%	<0,001	
<b>Resultados secundarios:</b> - Variación del FEV <sub>1</sub> (%) 48 semanas	10,7	0,7	10%	<0,001	
- Diferencia de peso 24 semanas (kg)	3,7	1,8	1,9	<0,001	
- Diferencia de peso 48 semanas (kg)	-	-	2,8	<0,001	
- Cambio medio en la puntuación z * 24 semanas	-	-	0,34	<0,001	
- Cambio medio en la puntuación z * 48 semanas	-	-	0,45	<0,001	
- Conc de cloruro en sudor (mmol/L)	-55,5	-1,2	-54,3	<0,001	

\*Relacionado con las curvas de crecimiento infantil.

La mejora en la variable principal FEV1 es similar a la observada en la población mayor de 11 años. Esto mismo ocurre en el resto de las variables incluidas.

No se encontraron diferencias en el número de exacerbaciones pulmonares, ni fue significativo el cuestionario de calidad específico para fibrosis quística CFQ-R. (Incremento de 6,3 puntos para Ivacaftor vs 0.3 puntos para placebo, p=0.109).

Referente al peso en los niños, hay que considerar el aumento de peso como proceso normal del crecimiento que experimentan. Es por esta razón, por la que además de la diferencia de peso en kilogramos, se incluye el análisis de la puntuación z como indicador antropométrico utilizado para analizar los patrones de crecimiento.

Al igual que en el ensayo STRIVE, los pacientes no recibieron suero salino hipertónico, lo cual impide extraer conclusiones sobre la mejora que aportaría este fármaco en combinación con el suero (práctica habitual en nuestro entorno). Si recibieron dornasa alfa (77%) y tobramicina (50%)

Tratamientos como la dornasa alfa o la tobramicina no obtienen mejoras significativas en el estado nutricional, sugiriendo que otros mecanismos independientes del respiratorio podrían contribuir a este efecto con ivacaftor.

**Estudio PERSIST (12)**

**McKone E. F et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation. Progr. Abstr. 35 th Eur. Cyst. Fibros. Soc. Conf. June 6-9, 2012.**

- **Nº de pacientes:** 144 adultos/adolescentes del estudio STRIVE y 48 niños del estudio ENVISIÓN.

- **Diseño: ensayo PERSIST:** Ensayo de extensión, fase III, de los pacientes que completaron las 48 semanas con tratamiento o placebo en los estudios STRIVE o ENVISION.

- **Tratamiento:** Los pacientes que recibieron placebo pasaron a recibir tratamiento con ivacaftor y los pacientes en tratamiento con ivacaftor continuaron.

- **Grupo placebo/ ivacaftor:** (67 pacientes del estudio STRIVE y 22 pacientes del ENVISION): 150 mg de ivacaftor cada 12h, durante 96 semanas.

- **Grupo ivacaftor/ ivacaftor:** (77 pacientes del estudio STRIVE y 26 pacientes del ENVISION): 150 mg de ivacaftor cada 12h, durante 96 semanas.

- **Variable principal: Seguridad a largo plazo:** reacciones adversas registradas, datos clínicos de laboratorio, electrocardiograma, signos vitales y exámenes físicos.

- **Variables secundarias:** Cambio %FEV1 respecto al basal, cambios en el cuestionario CFQ-R, en el peso y ocurrencia de exacerbaciones pulmonares.

- **Pérdidas:** 12 pacientes en el grupo placebo/ ivacaftor y 7 pacientes en el grupo ivacaftor/ ivacaftor Terminaron el ensayo 173 (90%) de 192 pacientes.

	Duración tto ivacaftor semanas	% Cambio FEV1 (puntos)		Cambio absoluto peso (kg)		Cambio absoluto IMC(kg/m2)		Cambio absoluto CFQ-R (puntos)	
		N	Media (DS)	N	Media (DS)	N	Media (DS)	N	Media (DS)
<b>STRIVE → PERSIST</b>									
<b>placebo → ivacaftor</b>									
<b>STRIVE</b>	0	67	<b>-1,2</b> (7,8)	67	<b>0,3</b> (2,7)	67	<b>-0,1</b> (1,0)	61	<b>-3,6</b> (14,1)
<b>PERSIST</b>	48	63	<b>9,4</b> (8,5)	64	<b>3,4</b> (3,7)	64	<b>1,2</b> (1,3)	64	<b>8,6</b> (17,2)
<b>PERSIST</b>	96	55	<b>9,5</b> (11,2)	55	<b>3,0</b> (4,7)	55	<b>1,0</b> (1,6)	56	<b>9,8</b> (16,2)
<b>ivacaftor → ivacaftor</b>									
<b>STRIVE</b>	48	77	<b>9,4</b> (8,3)	77	<b>3,4</b> (4,9)	77	<b>1,0</b> (1,6)	74	<b>6,4</b> (16,8)
<b>PERSIST</b>	96	74	<b>9,1</b> (10,8)	74	<b>3,7</b> (6,5)	74	<b>1,0</b> (2,1)	71	<b>4,9</b> (20,0)
<b>PERSIST</b>	144	72	<b>9,4</b> (10,8)	72	<b>4,1</b> (7,1)	72	<b>1,2</b> (2,2)	69	<b>6,8</b> (19,6)
<b>ENVISION → PERSIST</b>									
<b>placebo → ivacaftor</b>									
<b>ENVISION</b>	0	22	<b>-0,6</b> (10,1)	22	<b>2,9</b> (1,8)	22	<b>-0,2</b> (0,3)	22	<b>0,8</b> (18,4)
<b>PERSIST</b>	48	22	<b>8,8</b> (12,5)	22	<b>6,0</b> (2,9)	22	<b>0,34</b> (0,3)	22	<b>4,2</b> (14,5)
<b>PERSIST</b>	96	21	<b>10,5</b> (11,5)	21	<b>10,1</b> (4,1)	21	<b>0,37</b> (0,5)	21	<b>10,8</b> (12,8)
<b>ivacaftor → ivacaftor</b>									
<b>STRIVE</b>	48	26	<b>10,2</b> (15,7)	26	<b>6,1</b> (2,9)	26	<b>0,36</b> (0,4)	26	<b>7,4</b> (17,4)
<b>PERSIST</b>	96	25	<b>9,0</b> (15,2)	25	<b>10,5</b> (4,7)	25	<b>0,32</b> (0,5)	25	<b>4,3</b> (24,1)
<b>PERSIST</b>	144	25	<b>10,3</b> (12,4)	25	<b>14,8</b> (5,7)	25	<b>0,30</b> (0,6)	25	<b>10,6</b> (18,9)

En este estudio de seguimiento de los pacientes durante las 144 semanas, en los pacientes del grupo placebo de STRIVE y los niños del grupo placebo de ENVISION al iniciar tratamiento con ivacaftor en el estudio PERSIST mejoran la puntuación de FEV1 en la semana 96 de tratamiento. Grupo **placebo/ivacaftor** (cambio de -1,2% a 9,5% en adultos y -0,6% a 10,5% en los niños). Los pacientes que ya estaban en tratamiento con ivacaftor en ambos estudios grupo **ivacaftor/ivacaftor** mantienen la mejoría en FEV1.

En el resto de variables incluidas, cambio absoluto en peso, IMC, y en CFQ-R se observa también como se mantienen los datos, sin encontrar una mejoría adicional en el grupo de **ivacaftor/ivacaftor** y una pequeña mejoría en los datos de los pacientes del grupo **placebo/ivacaftor**.

En el grupo **placebo/ivacaftor** del estudio STRIVE, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue mayor cuando los pacientes recibían placebo (1,3 eventos/año) que durante el estudio PERSIST (0,5 eventos/año desde la basal hasta la semana 48 y 0,7 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). La tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares en el grupo **ivacaftor/ivacaftor** fue de 0,6 eventos/año durante el estudio STRIVE y en el estudio PERSIST, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,9 eventos/año hasta la semana 48 y de 0,8 eventos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

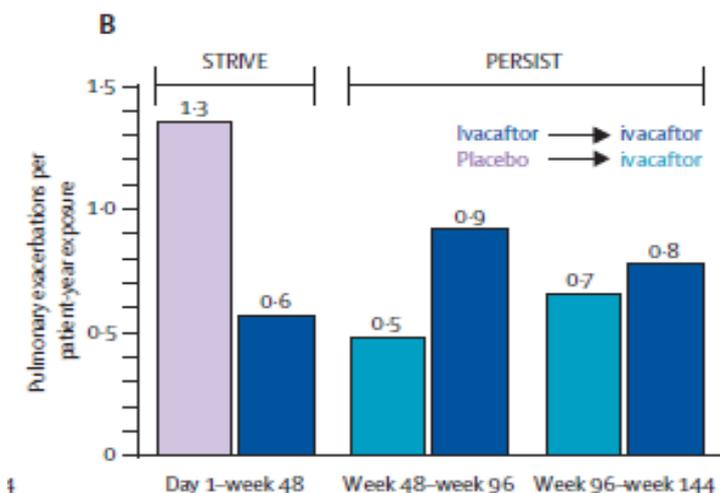


Figura 2: Tasa anualizada de exacerbaciones. Estudio PERSIST (105)

**Estudio KONNECTION. Datos extraídos del EPAR (5)**  
**Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation.**

**-Nº de pacientes:** 42

**-Diseño: ensayo Konnection:** Ensayo multicéntrico fase III, aleatorizado, doble ciego (20 semanas), cruzado con un periodo de 5 semanas de lavado, y controlado con placebo durante las 8 semanas de cada intervención, en pacientes con FQ de **6 años o mayores** y con al menos **una mutación no-G551D-CFTR** (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, o G1349D), seguido de una fase abierta hasta las 36 semanas para evaluar la seguridad y eficacia.

**-Tratamiento:**

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:  
 -Grupo tratamiento: 150 mg de ivacaftor cada 12h  
 -Grupo control: Placebo

Como es de especial relevancia en la evaluación de este tratamiento, a continuación, se resumen los tratamientos concomitantes de los pacientes en cada uno de los grupos:

MEDICACIÓN	PLACEBO (n=37) (%)	IVACAFITOR (n=38) (%)
Dornasa Alfa	30 (81)	30 (78)
Azitromicina	19 (51)	24 (52)
Salbutamol	16 (43)	17 (44)
Tobramicina inhalada	9 (24)	8 (21)
Fluticasona-salmeterol	13 (35)	12 (31)
Ibuprofeno	9 (11.5)	14 (16.9)
Colisitina inhalada	9 (24)	7 (18)

**-Criterios de inclusión:** Pacientes de 6 años o mayores, con la mutación no-G551D en al menos un alelo. Diagnosticados de FQ (definido como valor sudor de cloro >60mmol/L y enfermedad sinopulmonar crónica. FEV<sub>1</sub> >40%. Se estratificó por grupos de edad y por función pulmonar.

**-Criterios de exclusión:** Exacerbación pulmonar, cambio de terapia (incluyendo antibióticos) en las primeras 4 semanas, trasplante, alteración función hepática o renal, uso de inhibidores/inductores CYP3A4, uso de suero hipertónico inhalado, colonización con microorganismos asociado con rápido declive.

**-Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

**-Variable principal de eficacia:** Cambio absoluto en el porcentaje predicho FEV<sub>1</sub> a las 8 y 24 semanas de tratamiento.

**-Variables secundarias:**

Cambio en el índice de masa corporal [ a las 8 y 24 semanas de tratamiento]  
 Cambio en la concentración de cloruros en el sudor [ a las 8 y 24 semanas de tratamiento]  
 Cambio en síntomas respiratorios según el cuestionario CFQ-R [ a las 8 y 24 semanas de tratamiento]

**-Variables terciarias:** Caracterizar la farmacocinética de metabolitos M1 y M6., duración y número de exacerbaciones, cambio de peso y altura, cambios en los cultivos microbiológicos. La seguridad también fue evaluada.

**-Pérdidas:** Terminaron el ensayo 36 pacientes, y 39 fueron randomizados.

Variable evaluada	Ivacaftor (n=37)	Placebo (n=38)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
<i>Resultado principal</i> - Variación del predicho FEV <sub>1</sub> (%) 8 semanas	7,4	-3,2	10,6 (7,2-14,1)	<0,0001	
<i>Resultados secundarios:</i> -Variación del IMC 8 semanas (Kg/m <sup>2</sup> )	0,678	0,0163	0,66 (0,33-0,98)	< 0,0001	
-Cambio concentración de cloruro sudor 8 semana (mmol/L)	-52,2	-3,1	-49,16 (-56,9—41,3)	< 0,0001	
- Media absoluta del cambio basal CFQ-R 8 semanas. Edad 6-11 años. (n=8)	16,9	5,6	11,3	<b>0,14</b>	
-Media absoluta del cambio basal CFQ-R 8 semanas. Edad >13 años. (n=27)	8,6	-2,6	11,3	0,0004	
Exacerbación pulmonar 8semanas (%)	10 eventos (8 pacientes)	10 eventos (9 pacientes)		<b>0,56</b>	

La respuesta sugiere una eficacia en el tratamiento, aunque un estudio más amplio de pacientes con los diferentes alelos sería necesario. El menor incremento en IMC fue observado en los pacientes con la mutación G551S y G970R. El menor incremento en la disminución de concentración de cloruros en sudor se vio con la mutación G970R. La conclusión es que los pacientes con mutaciones no G551D son una población heterogénea. Se destaca la menor eficacia de ivacaftor por ejemplo en la mutación G970R. Esta mutación fue excluida de la indicación.

En la siguiente figura vemos la ausencia de correlación de los datos in vitro con los datos obtenidos en pacientes. Además, existe heterogeneidad en los resultados, limitados por el escaso tamaño de la muestra.

Mutación No-G551D (número de pacientes)	Basal (% normal)	In vitro transporte de Cl- como %normal con ivacaftor	In vitro Cambio sobre el basal en trasporte Cl- con ivacaftor	Media (DS) cambio absoluta concentración Cl- en sudor (semana 8)	Media (DS) cambio absoluto en ppFEV1 (semana 8)
G178R (n=5)	2,9	87,2	30,1	-52,5 (13,5)	8,4 (7,9)
S549N (n=6)	1,6	95,7	59,8	-74,3 (15,4)	11,3 (9,8)
S549R (n=4)	0,0	21,0	>20	-60,7 (8,8)	5,2 (7,4)
G551S (n=1)	9,7	157,6	16,2	-68,0	3,1
G970R (n=4)	1,0	48,8	30,5	-6,3 (6,6)	2,6 (2,7)
G1244E (n=5)	0,3	38,9	129,7	-55,1 (18,1)	8,4 (13,0)
S1251N (n=8)	3,9	98,2	25,2	-54,4 (23,4)	8,7 (13,0)
S1255P (n=8)	0,8	58,5	73,1	-77,8 (6,0)	3,1 (6,5)
G1349D (n=2)	1,7	79,3	46,7	-80,3 (1,8)	19,7 (23,6)

**Estudio KIWI. (14). Davies et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI). *Lancet Respir Med.* 2016 Feb;**

Otro estudio realizado con ivacaftor es el estudio **KIWI (108)**, realizado en niños de 2 a 5 años, con distintas mutaciones en CFTR. Se trata de un estudio abierto de un solo brazo de tratamiento en el que se incluyeron 34 niños tratados con ivacaftor 50mg (si el peso <14kg) o 75mg (si el peso ≥14kg) durante 24 semanas.

Las variables principales fueron farmacocinéticas y de seguridad, y como variables secundarias se incluyeron la **reducción de cloro en el sudor, el peso y la talla de los pacientes**. Los cambios observados en estas fueron similares a los obtenidos en niños de 6 años y mayores.

En un análisis post-hoc se determinaron como variables exploratorias la variación en el porcentaje predicho de **FEV1** en la semana 24 que fue de 1,8. (Medido en niños mayores de 3 años, por la dificultad de la realización de pruebas en niños más pequeños) y el cambio medio global en la **elastasa-1 fecal** medida en 27 pacientes fue de 99,8 µg/g. La medida de la elastasa da una idea de los efectos de ivacaftor en la función pancreática exocrina. Seis pacientes con niveles iniciales inferiores a 200 µg/g (indicativos de insuficiencia pancreática exocrina) alcanzaron, en la semana 24, un nivel de ≥200 µg/g.

**Estudio KONDUCT (15). Moss RB et al. VX11-770-110 (KONDUCT) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3 (7):524-33.**

Estudio aleatorizado, doble ciego frente a placebo, en pacientes de **6 años de edad o mayores** con **una mutación R117H** en el gen CFTR. Se reclutaron 69 pacientes con un FEV<sub>1</sub> predicho (ppFEV<sub>1</sub>) ≥40, (35 pacientes en el grupo placebo y 34 en el grupo de ivacaftor)

La variable principal medida fue la **variación del FEV<sub>1</sub> predicho** (%) a las 24 semanas de tratamiento. Como variables secundarias se incluyeron el cambio en la concentración de cloruro en

el sudor, la media absoluta del cambio basal en el cuestionario CFQ-R y la seguridad. Se realizó una extensión abierta del estudio de 12 semanas, incluyendo a 65 pacientes, donde los que habían recibido placebo pasaron a recibir ivacaftor durante ese tiempo de estudio.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de **FEV1**, fue de **2,1 puntos** (IC95 %: -1,1, 5,4). (**p=0.20**). El estudio no permitió concluir que existiese una diferencia estadísticamente significativa entre ivacaftor y placebo.

En el análisis preespecificado por subgrupos, si se encontraron diferencias significativas en el grupo en tratamiento con ivacaftor en **pacientes ≥18 años** (diferencia frente a placebo de 5 puntos, p=0.01), pero no en el subgrupo de pacientes de 6 a 11 años. (diferencia frente a placebo de -6,33 puntos, p=0.0301) (**Figura 3**).

Los resultados para las variables secundarias fueron significativos, el cambio en la concentración de cloruro en el sudor (-24.0 mmol/L; p<0.001) y la media absoluta del cambio basal en el cuestionario CFQ-R (8.4; p=0.009).

Los resultados del estudio de extensión, mostraron mejoras significativas en ppFEV1 en ambos grupos placebo/ivacaftor e ivacaftor/ivacaftor (5.5 puntos; p<0.0001)

No se identificaron nuevos datos de seguridad relevantes respecto a otros estudios.

En un análisis clínico y funcional de la mutación R117H muestra una expresión variable, por la presencia de una polipirimidina variante situada en otra región del gen CFTR en cis con R117H, (variante poly-T del alelo R117H cis) dando lugar a diferentes variantes poli-T (5T, 7T, 9T).

La variante poli-T fue 5T en 38 pacientes y 7T en 16 pacientes en el estudio.

La variante 5T suele asociarse a enfermedad cuya gravedad es variable, pero, en general, menor que la de los pacientes con mutaciones de clase III y que puede aparecer más tardíamente. La variante 7T no suele asociarse a enfermedad y, si lo hace, los síntomas y signos suelen ser invariablemente leves, aunque se han descrito casos aislados de pacientes con enfermedad grave.

Los resultados obtenidos por estado de poli-T, muestran mejoras en los pacientes con la variante poly-T 5T, pero hay que tener en cuenta las limitaciones de estos resultados debido al pequeño número de pacientes incluidos con la variante 7T.

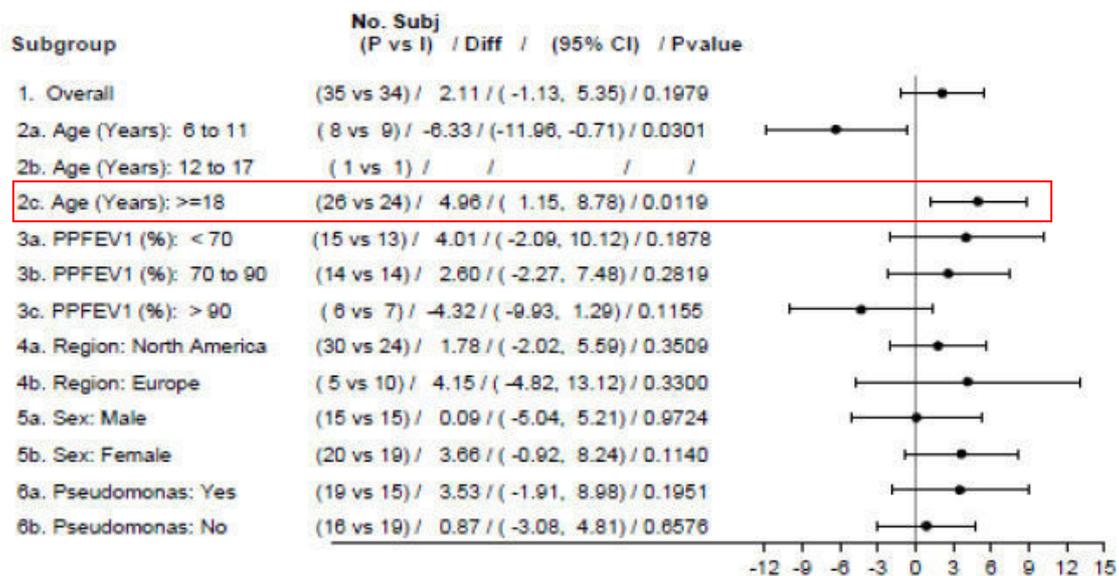


Figura3: Diferencias por subgrupos en el cambio absoluto medio en el porcentaje predicho FEV1 a la semana 24 de tratamiento.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### Validez interna:

-Se trata de estudios bien diseñados, con una aleatorización y seguimiento de los pacientes, donde el grupo control (placebo) parece estar justificado ante la ausencia de medicamentos de acción similar.

-Así mismo, en las características basales de los grupos de tratamiento destaca que, al valorar el tratamiento basal de los pacientes incluidos en el ensayo, no aportan datos sobre si las diferencias son estadísticamente significativas, aunque la ficha técnica reconoce que la frecuencia de utilización de ciertos medicamentos en los pacientes del grupo placebo al inicio del estudio fue mayor que la del grupo de ivacaftor. De este modo, en el grupo placebo hubo un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento habitual con dornasa alfa, salbutamol, tobramicina inhalada y fluticasona salmeterol. Es posible que se trate de pacientes con peor estado funcional donde sea más difícil demostrar mejora al incorporar nuevos fármacos al arsenal terapéutico.

#### Validez Externa:

Se trata de una muestra de pacientes con similares características a las que se pueden encontrar en la práctica clínica. Sin embargo, el hecho de que estos pacientes no hayan podido recibir suero salino hipertónico impide extraer conclusiones sobre la mejora que aportaría este fármaco en combinación con el suero (práctica habitual en nuestro entorno). A este respecto hay que señalar que hubo más pacientes en el grupo control que en el grupo tratamiento, que debieron suspender la administración de suero hipertónico antes de entrar en el ensayo. Es posible por tanto que más pacientes en el grupo control empeoraran debido a la retirada de un medicamento de su tratamiento habitual.

Aunque el periodo de seguimiento puede justificarse por el hecho de ser un medicamento huérfano, es deseable disponer de estudios a más largo plazo al tratarse de un medicamento destinado al tratamiento de pacientes con una patología crónica.

Se debe tener en cuenta que no ha sido estudiado en pacientes con FEV1 < 40%.

#### Relevancia clínica de los resultados:

La administración de ivacaftor se asoció a una mejoría de la función pulmonar en las semanas 24 y 48 de seguimiento. También se constató una disminución de las exacerbaciones pulmonares, mejoría de los síntomas percibidos por el paciente y una ganancia de peso. Sin embargo, en el estudio KONECCTION (111) no se observan diferencias significativas entre ambos grupos en el número de exacerbaciones que requirieron hospitalización ni en aquellos que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso, con lo cual no existieron diferencias en aquellas situaciones de mayor relevancia clínica.

Actualmente, los pacientes de fibrosis quística se pueden beneficiar de la terapia con suero hipertónico inhalado, al excluirse expresamente estos pacientes del ensayo clínico, se desconoce cómo puede afectar este factor a los resultados y si la ganancia obtenida con el fármaco evaluado pudiera ser de una magnitud similar a la obtenida cuando se añade el suero hipertónico a la terapia.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No disponibles.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

En el IPT de la AEMPS se incluye ivacaftor como una opción de tratamiento en pacientes con FQ de 6 años y mayores con las siguientes mutaciones *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, o *S549R* en al menos uno de los alelos del gen CFTR. Además está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis quística que presenten una mutación R117H en el gen CFTR.

No recomendando su uso en embarazadas, menores de 6 años, en pacientes homocigotos para la mutación F508del, pacientes con la mutación G970R y transplantados.

Se recomienda un especial seguimiento en pacientes con un valor de VEMS inferior al 40% del predicho o superior al 90%, así como en aquellos con insuficiencia renal y/o hepática, especialmente si son graves. Se recuerda también la necesidad de evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, fundamentalmente en pacientes con historia previa de elevación de transaminasas. (2)

Existe un informe de evaluación de tecnologías con una evaluación económica NICE. Concluye que la evidencia disponible sugiere que ivacaftor es un tratamiento clínicamente eficaz para los pacientes con FQ y la mutación G551D; sin embargo, el alto coste de ivacaftor puede resultar un obstáculo en la incorporación del tratamiento. La principal prioridad para futuras investigaciones es la eficacia a largo plazo de ivacaftor. (8)

Existe una guía de fibrosis quística donde un comité de 17 miembros evalúa aspectos de su tratamiento crónico, y realiza una recomendación "alta" para ivacaftor en pacientes de 6 años o mayores con al menos un alelo G551D-CFTR, para disminuir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar, y la calidad de vida. Realizan una declaración de intereses, negando cualquier participación en actividades relacionadas con ivacaftor. (18)

El Scottish Medicines Consortium (SMC) ha completado una revisión (mayo 2013) para la indicación de FQ con la mutación G551D-CFTR, no recomendando su uso en el NHS escocés. El coste del tratamiento no se justifica con el beneficio de salud alcanzado para alcanzar el margen aceptado por SMC. (19)

Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomienda su uso en pacientes de 6 años o mayores con la mutación G551D-CFTR, siempre que se produzca una reducción en el precio y se establezcan los criterios de parada por falta de respuesta. Destaca algunas limitaciones importantes en los estudios económicos presentados por el fabricante. (20)

La revista *Prescrire Int* resalta los resultados optimistas que muestran una mejora en pacientes con mutación G551D-CFTR en FEV1 en una media del 10% a la semana 24 y aumento medio de 2,5 kg de peso al año. Destaca que, sin embargo, esto no tuvo impacto en el número de hospitalizaciones o el uso de antibióticos intravenosos. Esto junto al alto riesgo de interacciones y un posible aumento de las infecciones y toxicidad hepática, no permiten determinar actualmente el balance beneficio/riesgo de ivacaftor. (21)

### 6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (5)

A continuación, se detalla el perfil de reacciones adversas. Se clasifican en función del órgano/sistema al que pertenezcan, así como en base a su frecuencia (muy frecuentes: >10%, frecuentes: 1-10%, poco frecuentes: 0.1-1% y raras: 0.01-0.1%).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas por frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias altas. Frecuentes: rinitis.

Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> : cefalea. <u>Frecuentes</u> : mareos.
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> : molestia en el oído, otalgia, acúfenos e hiperemia de la membrana timpánica. <u>Poco frecuentes</u> : taponamiento del oído y trastorno vestibular.
Trastornos respiratorios, torácicos <sup>00</sup> y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> : congestión nasal y dolor orofaríngeo. <u>Frecuentes</u> : eritema faríngeo y congestión de los senos paranasales.
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> : dolor abdominal y diarreas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> : exantema.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Poco frecuentes</u> : inflamación mamaria, masa en mama, ginecomastia, trastorno del pezón y dolor de pezón.
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> : bacterias en esputo.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Los resultados en seguridad para ivacaftor, mayor población y duración, recogidos del ensayo clínico de pivotal con pacientes con la mutación G551D se detallan en la siguiente tabla:

<b>Estudio STRIVE. (7)</b> <b>Ramsey BW et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Eng J Med 2011; 365: 1663-72.</b>		
<b>Resultados de seguridad a la semana 48</b>		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo (N=78) n (%)	Ivacaftor (N= 83) n (%)
Algún evento adverso	78 (100)	82 (99)
Eventos adversos serios*:	33 (42)	20 (24)
- Exacerbación pulmonar	26 (33)	11 (13)
- Hemoptisis	4 (5)	1 (1)
- Hipoglucemia	0	2 (2)
Evento adverso que lleva a la interrupción del fármaco en estudio	5 (6)	11 (13)
Evento adverso que lleva a la discontinuación del fármaco	4 (5)	1 (1)

\*Se incluyeron aquellos eventos adversos serios que ocurrieron en más de un paciente por grupo.  
**Ninguna de las diferencias fue significativa.**

Existe una mayor tendencia a interrumpir el tratamiento en el grupo de ivacaftor 13% vs 5% en el grupo placebo. **Dolor de cabeza** e **infecciones respiratorias** del tracto alto parecen ser más frecuentes con ivacaftor 24% y 22% vs 16 y 14%, respectivamente.

Un paciente en el grupo de ivacaftor suspendió el tratamiento por **elevación de los niveles de transaminasas**. Junto a la aprobación se ha incluido un plan de riesgo para detectar elevaciones, se deben monitorizar al inicio, cada 3 meses durante el primer año, y posteriormente, anualmente.

Hay que destacar que hubo más **infecciones por Pseudomonas Aeruginosa** en el grupo tratado con ivacaftor (15,4% vs. 22,9%). Las implicaciones a largo plazo de este hallazgo deberían ser tenidas en cuentas ya que es conocido que este tipo de infección es un factor pronóstico negativo a medio-largo plazo en la supervivencia de este tipo de pacientes.

Los resultados en seguridad para ivacaftor para la población de **6-11 años**, se extraen del estudio **ENVISION (10)**, muestran una incidencia de efectos adversos similar entre el grupo placebo e ivacaftor. Tos, vómitos, estertores, y disminución de la función pulmonar fueron menos comunes en el grupo de ivacaftor (>5% de diferencia placebo), mientras que **infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y eosinofilia** son más comunes en el grupo de ivacaftor.

Se registró un aumento de **transaminasas** (ALT o AST) superior a 3 veces el LSN del 15,0 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 14,6 % en los pacientes que recibieron placebo. Un solo paciente tratado con ivacaftor (2,5 %) en este grupo de edad presentó un aumento de ALT y AST >8 veces el LSN

En el estudio de seguimiento **PERSIST (12)**, los efectos adversos más comunes fueron exacerbación pulmonar, tos e infecciones del tracto respiratorio superior.

Los eventos adversos serios fueron **exacerbación pulmonar y hemoptisis** en los pacientes adolescentes y adultos del estudio STRIVE y **exacerbación pulmonar, disminución de la función pulmonar y dolor abdominal** en los niños del estudio ENVISION.

La discontinuación del tratamiento ocurrió en 2 adolescentes y adultos (1%) por depresión e insuficiencia adrenal y en 1 niño (<1%) por aumento de ALT.

En 9 pacientes, aumentaron los niveles de **transaminasas** 5 veces por encima de los valores normales, pero sin aumento de los niveles de bilirrubina. En todos los casos en los que el tratamiento con ivacaftor se retiró por aumento de las transaminasas se pudo reintroducir posteriormente.

<b>Estudio KONNECTION. Datos extraídos del EPAR (5)</b> <b>Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation.</b>		
<i>El estudio incluye datos de seguridad de &gt;6 años y adultos. La media de exposición al fármaco fue similar al grupo placebo 54 vs 56 días.</i>		
<b>Resultados de seguridad</b>		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo (N=37) n (%)	Ivacaftor (N= 38) n (%)
Algún evento adverso	31 (83)	28 (73)
Eventos adversos serios.	7 (18)	4 (10)
Infecciones	17 (45)	15 (39)
Problemas respiratorios	16 (43)	11(28)
Evento adverso que lleva a la interrupción del fármaco en estudio	0	0
Evento adverso que lleva a la discontinuación del fármaco	1 (2)	0

La incidencia de efectos adversos es similar en ambos grupos, los parámetros de laboratorio y hematológicos permanecieron estables, 2 pacientes **incrementaron ALT** durante el tratamiento con ivacaftor. Sólo un paciente a tratamiento con ivacaftor manifestó anemia.

Los efectos adversos más frecuentes con ivacaftor fueron rinitis, pirexia, fatiga y estreñimiento. Dolor articular fue descrito por 2 pacientes en el grupo de ivacaftor.

Durante el estudio **KIWI (14)**, en niños de 2 años a 5 años, las reacciones adversas a destacar fueron **tos** en 19 de 34 pacientes (56%), y **vómitos** en 10 pacientes (29%). 5 pacientes (15%) presentaron niveles máximos de ALT o AST superiores 8 veces el LSN, que volvieron a los niveles basales tras interrumpir la administración de ivacaftor. Un tratamiento fue suspendido definitivamente por este aumento de transaminasas.

En el estudio **KONDUCT (15)**, las reacciones adversas más comunes registradas fueron **exacerbación pulmonar, tos y dolor de cabeza**. Las reacciones graves se registraron en 10 pacientes. 4 pacientes en el grupo de ivacaftor (3 episodios de exacerbación pulmonar y 1 episodio de celulitis y constipación) y 6 pacientes del grupo placebo (todos presentaron exacerbación pulmonar). Ningún paciente discontinuó el tratamiento por efectos adversos.

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se han localizado.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1)

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. Contiene lactosa como excipiente de declaración obligatoria.

#### **Embarazo y lactancia:**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo en ratas y conejos con dosis de hasta 5 veces la dosis diaria en humanos y no han revelado indicios de daño fetal debido al ivacaftor. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, se debe utilizar durante el embarazo solamente en caso de ser claramente necesario.

Se desconoce si ivacaftor y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se mostró que el ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembras en periodo de lactancia. No se ha establecido el uso seguro durante la lactancia por lo que debe utilizarse únicamente durante la lactancia si el posible beneficio supera el posible riesgo.

Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 y 6 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras fueron tratadas antes y durante el inicio de la gestación. No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis  $\leq 100$  mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron ivacaftor, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

### Interacciones:

El ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9.

#### Medicamentos que afectan a la farmacocinética del ivacaftor:

- Inhibidores de CYP3A:

El ivacaftor es un sustrato de CYP3A sensible. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición al ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y la exposición al hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1,7 veces. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor a 150 mg dos veces a la semana si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina.

La coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición al ivacaftor en 3 veces y la exposición al M1 en 1,9 veces. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día en los pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

La coadministración de ivacaftor con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición al ivacaftor. Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento.

- Inductores de CYP3A:

La coadministración de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor (AUC) en un 89 % y la exposición al M1 en un 75 %. No se recomienda la coadministración con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

El uso concomitante de inductores débiles a moderados de CYP3A (por ej.: dexametasona, prednisona a altas dosis) puede disminuir la exposición al ivacaftor y, por lo tanto, puede reducir la eficacia.

#### Medicamentos a los que afecta ivacaftor:

- Sustratos de CYP3A, P-gp o CYP2C9:

En función de los resultados in vitro, ivacaftor y su metabolito, M1, tienen el potencial de inhibir CYP3A y P-gp. La coadministración con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición al midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por el ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, de forma consistente con la inhibición débil de la P-gp ejercida por ivacaftor.

La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas.

Utilizar con precaución y controlar los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas cuando se utilice concomitantemente midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam. Usar con precaución y controlar adecuadamente cuando se utilice concomitantemente digoxina, ciclosporina o tacrolimus.

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar la INR durante la coadministración con warfarina.

- Otras recomendaciones:

Se ha estudiado el ivacaftor con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que el ivacaftor modifique la eficacia de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.

Se ha estudiado el ivacaftor con el sustrato de CYP2C8 rosiglitazona. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a la rosiglitazona. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2C8 como la rosiglitazona.

Se ha estudiado el ivacaftor con el sustrato de CYP2D6 desipramina. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a la desipramina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2D6 como la desipramina.

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### Anomalías de laboratorio:

**Aumento de las aminotransferasas:** En los estudios clínicos de fase I/II, controlados con placebo, de hasta 48 semanas de duración, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 1,8 %, 2,7 % y 6,3 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1,5 %, 2,3 % y 8,4 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Tres pacientes, 2 (1,5 %) en el grupo de placebo y 1 (0,5 %) en el grupo de ivacaftor suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas, todos ellos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >1,5 veces el LSN.

En los pacientes tratados con ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las aminotransferasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración en la mayoría de los pacientes con un aumento de las aminotransferasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas, se pudo volver a reinstaurar la administración.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

No se puede calcular un coste incremental ya que se trata de un fármaco que se añade al resto de tratamientos disponibles, no siendo una alternativa a los mismos.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Coste comprimido PVL con IVA (4%)	Coste por envase PVL con IVA (4%)	Coste tratamiento anual por paciente
Kalydeco 150 mg comp recubiertos con película.	56 Blister/Frasco	314,23 €*	17.597 €*	211.164€*

\*Cálculos con precio notificado sujeto a posibles descuentos.

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Existe un informe de evaluación de tecnologías con una evaluación económica (coste/efectividad) asociado a una revisión sistemática NICE. El estudio concluye que ivacaftor es un tratamiento eficaz para los pacientes que portan la mutación G551D, presentando dos hándicaps: el alto coste y su falta de efectividad a largo plazo. El informe NICE calcula una relación de coste/efectividad incremental entre 335.000 £ y 1.274.000 £ (420.000€ y 1.597.000€) por cada año de años de vida ajustados por calidad. (8)

Otras evaluaciones publicadas donde se hacen estimaciones del coste eficacia incremental coinciden con el elevado coste de este tratamiento. (23) (24)



## 9.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

#### **EFICACIA**

-Ivacaftor es un medicamento paliativo (tratamiento que intenta aliviar u ofrecer el máximo bienestar al paciente porque no se puede alcanzar una reversión total de la enfermedad, ya que incrementa la apertura del canal de CFTR aumentando el transporte de cloruro) que se suma a las terapias actuales, que ha demostrado mejorar el FEV1 predicho en un 10.6 %, en pacientes que presentan la mutación G551D en el gen CFTR. Además, disminuye las exacerbaciones pulmonares no graves y parece mejorar la calidad de vida.

-Ivacaftor ha demostrado mejora en la FEV1 predicho en pacientes de 6 años y adultos con al menos una copia de ciertas mutaciones no-G551D-CFTR, como G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R. Los datos son limitados y la población heterogénea. Los datos de FEV1, aunque positivos, no se correlacionaron con lo esperado según los estudios *in vitro*. No se dispone información de cómo pueden afectar las características del otro alelo del gen CFTR.

- Ivacaftor ha demostrado también mejora en la FEV1 en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con una mutación *R117H*. Se debe averiguar la variante poly-T en cis con R117H Siempre que sea posible debería considerarse únicamente para pacientes con la variante poly-T 5T con signos y síntomas compatibles con enfermedad pulmonar similar a la que causa la fibrosis quística clásica.

-No existe ninguna información sobre si estas ventajas estarán asociadas a una mejora en la expectativa de vida, si se mantienen en el tiempo y si supondría las mismas mejoras en pacientes que estuvieran recibiendo la terapia estándar actual ya que los pacientes del grupo tratamiento se encontraban menos tratados que los del grupo control.

-Se desconoce el efecto real de sumar a la terapia actual de los pacientes con FQ este medicamento, ya que ésta incluye actualmente en España el tratamiento con suero salino hipertónico, tratamiento que los pacientes debieron suspender (mayor porcentaje además en el grupo control) antes de incluirse en el ensayo. La implicación de que en el grupo control existiera mayor número de pacientes con esta terapia de forma previa también se desconoce, ya que este hecho pudo incrementar el empeoramiento de los pacientes del grupo control.

-Los cambios observados son del orden de mejora a los producidos con dornasa alfa, suero hipertónico o tobramicina inhalada.

#### **SEGURIDAD**

- Existe un porcentaje alto de pacientes que presentan eficacia con dosis de 75 mg cada 12 h. Sería interesante evaluar un mantenimiento con la mínima dosis eficaz y obtener una mayor caracterización de la dosis.

- Los efectos a largo plazo son limitados.

- Sus interacciones añaden un factor de riesgo cuando se utilice el fármaco fuera del ensayo clínico.

-Las reacciones adversas se presentan con elevada frecuencia, como dolor de cabeza o infecciones respiratorias de las vías altas, aunque el porcentaje de los efectos adversos graves es muy bajo.

-Se desconocen las implicaciones a medio-largo plazo de la mayor incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en el grupo tratado con ivacaftor, dado que se demostró en una cohorte de 3.323 pacientes, un riesgo 2,6 veces mayor de fallecer en pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, en comparación a pacientes con cultivos negativos.

-Algunos pacientes en el grupo de ivacaftor experimentaron incrementos de los niveles de transaminasas, por ello se ha propuesto un plan de riesgo para controlar la toxicidad hepática. Es también importante evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo fundamentalmente en pacientes con historia previa de elevación de transaminasas

## **COSTE**

En comparación con las terapias actuales, el tratamiento supone un coste de 211.164 euros por paciente. El número anual de pacientes a tratar, teniendo en cuenta los datos globales sería del orden de 250, implicando un coste de unos 53 millones de euros. Si tenemos en cuenta que la frecuencia alélica puede ser menor en España, el número de pacientes a considerar sería de 25 pacientes, con un coste de 5.279.100 €\*.

Sería necesario disponer de un registro a nivel nacional para conocer de forma más exacta el número de pacientes candidatos y las mutaciones implicadas, que permita un cálculo del verdadero impacto económico anual a nivel estatal.

### **9.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

Ivacaftor ha mostrado una mejoría en todos los estudios evaluados en la variable principal FEV1 de aproximadamente un 10%-12% y en la calidad medida con el cuestionario CFQ-R de un 8-10%, pero se desconoce si estos resultados se mantienen a largo plazo, y además hay que tener en cuenta el coste desproporcionado de la terapia con el beneficio en salud alcanzado.

La decisión de iniciar tratamiento con ivacaftor deberá tomarse de manera individual, considerando la situación clínica de cada paciente. Los pacientes diagnosticados y con las *mutaciones en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R (pacientes de 6 años y mayores) y con la mutación R117H (pacientes de 18 años y mayores)* deben ser estables clínicamente y presentar un FEV<sub>1</sub> de 40-90%, condiciones que se exigen en los estudios incluidos.

El **seguimiento** de los pacientes que inician tratamiento con ivacaftor debe incluir:

- La monitorización de cloro en sudor (que puede realizarse ya a los 15 días del inicio del tratamiento).
- La realización de espirometría al menos 6 meses después del inicio del tratamiento en pacientes de 6 años de edad y mayores.
- El seguimiento de las exacerbaciones pulmonares que requieren tratamiento antibiótico.
- El seguimiento semestral de las curvas pondoestaturales tras el inicio del tratamiento en niños (de particular relevancia en aquellos que no pueden realizar espirometría) y adolescentes, para comparación con su evolución en el año previo al inicio del tratamiento.
- Se podría considerar la determinación semestral de la elastasa-1 fecal en los niños más pequeños para comparación con los valores previos al inicio del tratamiento y su tendencia a lo largo del mismo.

**No se recomienda** el tratamiento con ivacaftor en los siguientes casos:

- Pacientes menores de 2 años con alguna de las mutaciones de clase III aprobadas actualmente.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes homocigotos para la mutación f508del
- Pacientes con la mutación G970R.
- Pacientes trasplantados.

Ya que no se conocen los beneficios/ riesgos a largo plazo de esta terapia sería conveniente hacer un seguimiento estrecho en estos pacientes y establecer unos **criterios de retirada del fármaco:**

Al inicio, en la primera visita y a los 6 meses se realizará la prueba de cloruros en sudor; posteriormente se controlará anualmente. Los pacientes se consideran respondedores si:

- a) el nivel de cloruros en sudor baja por debajo de 60 mmol/L ó
- b) el nivel de cloruros en sudor disminuye un 30%.

En caso de que el paciente presente un valor basal por debajo de 60 mmol/L, se considera que responde si:

- c) el nivel de cloruros en sudor disminuye un 30% ó
- d) el paciente demuestra una mejora mantenida en FEV1 de al menos un 5%. En esta circunstancia FEV1 debe ser comparado con el valor basal pretratamiento, 1 mes y 3 meses tras iniciarlo.

## 10.- BIBLIOGRAFÍA.

1. AEMPS. Ficha técnica de Kalydeco®. [Acceso: 22 Septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Informe de posicionamiento terapéutico PT/V1/18062014.1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ivacaftor. AEMPS Fecha de publicación: 31 mayo 2016. [Acceso: Junio 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-Kalydeco-Fibrosis-quistica.pdf>
3. Yu, H. et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. J. Cyst. Fibros. 11, 237–45 (2012).
4. Paz-Valiñas L., García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de avaliación: INF2004/02
5. Kalydeco®. European Public Assesment Report. European Medicines Agency (EMA). [Acceso: 22 Septiembre 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.js&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.js&mid=WC0b01ac058001d124)
6. Bell, S. C. & Robinson, P. J. Exacerbations in cystic fibrosis: 2. prevention. Thorax 62, 723–32 (2007).
7. Ramsey, B. W. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N. Engl. J. Med. 365, 1663–72 (2011).
8. Whiting, P. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol. Assess. 18, 1–106 (2014).
9. Accurso, F. J. et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N. Engl. J. Med. 363, 1991–2003 (2010).

10. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012;142:718-24
11. Davies, J. C. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 187, 1219–25 (2013).
12. McKone, E. F. et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation. *Progr. Abstr. 35 th Eur. Cyst. Fibros. Soc. Conf.* June 6-9,2012. Dublin, Ireland. Ab
13. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M6. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674-80.
14. Davies JC1, Cunningham S2, Harris WT3, Lapey A4, Regelmann WE5, Sawicki GS6, Southern KW7, Robertson S8, Green Y9, Cooke J9, Rosenfeld M1 Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI). *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):107-15. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7. Epub 2016 Jan 21
15. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins M; VX11-770-110 (KONDUCT) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3 (7):524-33
16. Kalydeco®. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA). 24 Septiembre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
17. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AR, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:521-88.
18. Mogayzel, P. J. et al. Occasional Essay Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, 680–689, (2013).
19. Ivacaftor (Kalydeco) - treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 6 years and older who have a G551D mutation. Scottish Medicines Consortium 2013. [Acceso: 22 Septiembre 2014] Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor\\_Kalydeco\\_Resubmission\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_Resubmission_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf)
20. Common Drug Review Kalydeco. FINAL CDEC RECOMMENDATION IVACAFTOR Indication: Cystic Fibrosis with G551D Mutation. 1–6 (2013).14. [ Acceso: 22 Septiembre 2014]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Kalydeco\\_March-25-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf)
21. Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance. *Prescrire Int*. 22, 229–31 (2013).
22. NHS Commissioning Board Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 1–12 (2012). [Acceso: 27 Septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a01-p-b.pdf>
23. Cost-effectiveness of Ivacaftor (Kalydeco™) for the treatment of cystic fibrosis in patients age 6 years and older who have the G551D mutation. National centre for pharmacoeconomics. Disponible en:

<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/08/Ivacaftor-Summary.pdf>

24. A Cost-Effectiveness Analysis Of Ivacaftor (Kalydeco®) For Treatment Of Cystic Fibrosis. Neil M. Schultz et al. Am J Respir Crit Care Med 191;2015 Disponible en [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcmconference.2015.191.1\\_MeetingAbstracts.A3713](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcmconference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A3713)

## ANEXO

### APARTADO 1 del informe modelo completo

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Francisco Araujo Rodríguez. María José Gándara Ladrón de Guevara

ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ADVANCE-2 Y ADVANCE 3 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5

(\*) SI= 1 / NO= 0

(\*\*) SI= 1 / NO= -1

Rango de puntuación: 0-5

Estudio de baja calidad: Puntuación < 3

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA  
 APLICABILIDAD DE UN ENSAYO  
 CLÍNICO

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Si
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se desconoce si la magnitud conseguida es clínicamente relevante
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Si, aunque hubiera sido deseable incorporar otras variables como el coeficiente CVF1/CV
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	La exclusión de pacientes tratados con suero salino hipertónico disminuye la validez externa del estudio
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Dudoso	El grupo tratamiento tenía menos medicación que el control y en todos los casos se excluían los pacientes tratados con suero hipertónico, lo que dificulta extraer conclusiones en nuestra población
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	Evaluación por un comité independiente.



# **7. LENALIDOMIDA en Mieloma múltiple (primera línea) en pacientes no candidatos a trasplante.**

## **AUTORES**

Miguel Vázquez Real  
Emilio J. Alegre del Rey  
Silvia Fénix Caballero  
Victoriano Padilla Marín.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# LENALIDOMIDA

## para el tratamiento en primera línea de mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2015  
(Revisado febrero 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	4
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	4
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	4
3.1 Área descriptiva del medicamento	4
3.2 Área descriptiva del problema de salud	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	9
4.1 Mecanismo de acción.	9
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	10
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	10
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	11
4.5 Farmacocinética.	11
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	12
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	12
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	14
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	24
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	28
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	28
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	30
5.4.1 Guías de Práctica clínica	30, 51
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	34
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	34
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	34
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	36
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	36
7. AREA ECONÓMICA	39
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	39
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	41
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	41
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	42

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	42
8.1 Descripción de la conveniencia	42
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	43
9. AREA DE CONCLUSIONES.	43
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	43
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	24
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	24
C. Relevancia clínica de los resultados	25
C.1 Valorar si la <u>magnitud del efecto</u> del tratamiento es de relevancia clínica.	25
10. BIBLIOGRAFÍA	46

### Glosario:

AUC = Área bajo la curva  
ALP= Año(s) libre(s) de progresión  
AVG= Año(s) de vida ganado(s)  
BMP = Melfalán / Prednisona / Bortezomib  
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group  
EP = Embolia Pulmonar  
ES = Estadísticamente Significativa  
HR = Hazard Ratio  
Ld = Lenalidomida / Dexametasona a dosis bajas  
LEN/DEX = Lenalidomida / Dexametasona a dosis estándar  
LEN/PBO = Lenalidomida / Placebo  
MM = Mieloma Múltiple  
MMND = Mieloma Múltiple de Nuevo Diagnóstico  
MP = Melfalán / prednisona  
MPL = Melfalán / Prednisona / Lenalidomida  
MPL-L = Inducción con Melfalán/Prednisona/Lenalidomida seguido de monoterapia con lenalidomida  
MPL-p = Inducción con Melfalán/Prednisona/Lenalidomida seguido de monoterapia con placebo  
MPp = Melfalán/Prednisona/Placebo  
MPp-p = Inducción con Melfalán/Prednisona/Placebo seguido de monoterapia con placebo  
MTP = melfalán / talidomida / prednisona  
NK = natural killer  
NMA = Network Meta-Análisis  
NNH / NND = Number Needed to Harm  
PS = Performance Status  
QAD = Quimioterapia a altas dosis  
RC = Respuesta Completa  
RP = Respuesta Parcial  
RPMB = Respuesta Parcial muy Buena  
SG = Supervivencia Global  
SLE = Supervivencia Libre de Eventos  
SLP = Supervivencia Libre de Progresión  
SNMP = Segundas Neoplasias Malignas Primarias  
TAPH = Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos  
TPH = trasplante hematopoyético  
TRG = Tasa de respuesta global  
TVP = trombosis venosa profunda

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Vázquez Real M. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S. Grupo GHEMA. Lenalidomida para el tratamiento en primera línea de mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Marzo 2015.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Lenalidomida

**Indicación clínica solicitada:** tratamiento de mieloma múltiple en pacientes no tratados previamente y que no sean candidatos a trasplante(1).

**Autores / Revisores:** Miguel Vázquez Real, Emilio J. Alegre del Rey, Silvia Fénix Caballero.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ninguno. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Evaluación del grupo GHEMA por tratarse de una nueva indicación aprobada de un medicamento con dispensación hospitalaria.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Lenalidomida

**Nombre comercial:** Revlimid®

**Laboratorio:** Celgene Europe Ltd

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros inmunosupresores Código ATC: L04AX

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario. Dispensación a pacientes externos.

**Información de registro:** Centralizado EMA.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste* por unidad PVL + IVA*
Cápsulas duras 5 mg	21	652611	203,72
Cápsulas duras 10 mg	21	652629	200,53
Cápsulas duras 15 mg	21	652645	232,27
Cápsulas duras 25 mg	21	652652	239,53

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna sistémica de células plasmáticas que normalmente compromete sitios múltiples dentro de la médula ósea y secreta total o parcialmente un anticuerpo monoclonal, habitualmente IgG  $\kappa$  o  $\lambda$ , o IgA  $\kappa$  o  $\gamma$ (2).

#### Descripción del problema de salud

Definición	<p>Sintomático. Requiere uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de calcio (&gt; 11,5 mg/dl) [<math>&gt; 2,65</math> mmol/l]</li> <li>- Insuficiencia renal (creatinina &gt; 2 mg/dl)</li> <li>- Anemia (hemoglobina &lt; 10 g/dl o 2 g/dl &lt; normal)</li> <li>- Enfermedad ósea (osteolítica u osteopénica)</li> </ul> <p>Asintomático:                  Proteína M en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG <math>\geq 3</math> g/dl</li> <li>• IgA &gt; 1 g/dl</li> </ul> <p>o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteína de Bence-Jones &gt;1 g/24 h y/o Células plasmáticas clonales de la médula ósea <math>\geq 10</math> %</li> </ul> <p>Ninguna insuficiencia orgánica ni tisular relacionada (ningún daño de órgano final, incluidas lesiones óseas) ni síntomas</p>
Principales manifestaciones clínicas	Entre las manifestaciones comunes de la enfermedad se encuentran la hiperviscosidad sanguínea (que puede derivar en trombosis), anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y enfermedad ósea.
Incidencia y prevalencia	El número de defunciones por mieloma múltiple en el año 2012 fue de 1747.
Evolución / Pronóstico	La mediana de supervivencia en la era anterior a la quimioterapia era de cerca de 7 meses. Después de la introducción de la quimioterapia, el pronóstico mejoró significativamente, con una mediana de supervivencia de 24 a 30 meses y una supervivencia a 10 años de 3%.
Grados de gravedad / Estadiaje	Existen 3 estadios en función de los criterios clínicos y bioquímicos.
Carga de la enfermedad*	Se ha comentado anteriormente la mortalidad en nuestro entorno. <b>No disponemos de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad</b>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El mieloma múltiple(3) (MM) sigue siendo una enfermedad incurable, con una supervivencia media de 4-6 años, pero puede ser tratada con una combinación de medidas de apoyo y quimioterapia. **El objetivo del tratamiento es** extender la duración y la calidad de vida mediante el alivio de los síntomas, el control de la enfermedad y minimizar los efectos adversos, es decir, es de carácter **paliativo**. La supervivencia tras el diagnóstico puede variar de un mes a más de 10 años. Entre los factores que afectan a la supervivencia y el resultado son la carga de la enfermedad, el tipo de anomalía citogenética, la edad, el estado general y la respuesta al tratamiento.

Para NICE(3), el tratamiento del mieloma múltiple en aquellos pacientes no candidatos a trasplante consiste en bortezomib o talidomida.

- Talidomida en combinación con un agente alquilante más un corticoesteroide se considera una opción para aquellos pacientes en los que la quimioterapia a altas dosis seguida de un trasplante hematopoyético (THP) se considera inapropiado.
- Bortezomib en combinación con un agente alquilante más un corticoesteroide se considera una opción para aquellos pacientes en los que o la quimioterapia a altas dosis

seguida de un THP se considera inapropiado o el paciente no podrá soportar los efectos secundarios de talidomida o tiene alguna contraindicación para su uso.

Las guías NCCN(4) hacen un repaso más extenso de la terapia para el MM. De este modo, las terapias para aquellos pacientes no candidatos a trasplante son las siguientes:

#### Melfalán/Prednisona/Talidomida

Melfalán y prednisona (MP) ha sido un tratamiento estándar para el MM desde 1960. Una revisión de los ensayos clínicos notificó que MP da lugar a un índice de respuesta del 60%, con una duración de 18 meses y una Supervivencia Global (SG) de 24 a 36 meses. Palumbo y colegas notificaron que talidomida y melfalán conseguían una Respuesta Completa (RC) y una RC cercana combinadas del 27,9% en comparación con el 7,2% para MP. Tras un seguimiento promedio de 38,1 meses, la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) promedio fue de 21,8 meses para melfalán / prednisona / talidomida (MTP) y de 14,5 meses para MP ( $p=0,004$ ). La SG promedio alcanzó los 45,0 meses para MTP y 47,6 meses para MP ( $p=0,79$ ).

Posteriormente varios ensayos de fase III notificaron una Tasa de respuesta global (TRG) significativamente más alta con MTP frente a MP (57-76% frente al 31-48%), incluido un índice más alto de RC o Respuesta Parcial muy Buena (RPMB) (7-15,5%). El impacto de MPT en la supervivencia no está claro, ya que sólo los estudios IFM han reportado una ventaja en supervivencia en pacientes con MPT.

En el estudio de fase III IFM 01-01 se comparó MP con el MTP en 232 pacientes mayores de 75 años con MM recién diagnosticado. Tras un seguimiento de 47,5 meses, la SG promedio fue significativamente más larga en MTP (44,0 meses, IC95% 33,4 a 58,7) en comparación con MP (29,1 meses; IC95% 26,4 a 34,9), HR=0,68 a favor de MTP ( $p=0,028$ ). La SLP fue Estadísticamente Significativa (ES) más larga en el grupo de MTP frente a MP (24,1 meses; IC95% 19,4 a 29,0 frente a 18,5 meses; IC95% 14,6 a 21,3); HR=0,62 en favor de MTP ( $p=0,001$ ).

En el estudio HOVON fase III se comparó MP frente a MTP en 333 pacientes adultos con MM recién diagnosticado. Se observaron índices de respuesta ES mayores en los pacientes tratados con MTP en comparación con MP, y fueron comparables con los índices de respuesta observados en los ensayos franceses e italianos anteriores. TRG con MTP fue del 66% frente al 45% con MP. El porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento o pacientes con enfermedad progresiva fue del 55% con MP y 34% con MTP. La Supervivencia Libre de Eventos (SLE) fue de 13 meses con MTP frente a 9 con MP y la SG fue de 40 meses con MTP frente a 31 meses con MP. Las comparaciones entre los estudios son difíciles debido a las diferencias en las poblaciones de los pacientes, la duración el tratamiento y el uso de regímenes de mantenimiento.

Un metaanálisis ha demostrado que, en pacientes adultos mayores con MM, no tratados previamente y no candidatos para trasplante, el MTP da lugar a índices de respuesta y una SLP con mejoría significativa, y una tendencia hacia una mejor SG en comparación con MP solo.

Basado en la TRG significativamente mayor observada en todos estos estudios, el Panel NCCN ha incluido MPT como categoría 1 en el tratamiento primario de pacientes con MM no candidatos a trasplante. El panel advierte que hay un riesgo significativo de tromboembolismo venoso con terapias basadas en talidomida, por lo que se recomienda el uso de tromboprolifaxis en pacientes que reciban MPT.

#### Melfalán/Prednisona/Lenalidomida

Melfalán y prednisona en combinación con lenalidomida (MPL) fue inicialmente estudiado en 54 pacientes con MM *de novo*. Aunque existían preocupaciones sobre la mielosupresión con lenalidomida, la terapia oral otorgó respuestas altas. El 81% de pacientes consiguieron una respuesta parcial (RP), 47,6% una RPMB y un 24% consiguió una RC. La SLE al año fue del 92% y la SG del 100%.

En otro ensayo fase I/II en pacientes con MM *de novo* no candidatos a trasplante autólogo y mediana de edad de 74 años, MPL mostró una actividad apreciable (RC del 12%, TRG del 69%).

Un ensayo(5) consecutivo fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (MM-015), comparó inducción con MPL seguido de lenalidomida en mantenimiento con MPL, o MP seguido de placebo en paciente mayores de 65 años con MM de recién diagnóstico. El objetivo primario fue SLP. 459 pacientes fueron aleatorizados a recibir inducción con MPL seguido de lenalidomida (n=152), MPL (n=153) o MP (n=154). Con MPL como régimen de inducción se consiguieron las tasas de respuesta más rápidas, TRG y calidad de la respuesta comparado con MP. Para los pacientes con edades comprendidas entre 65 y 75 años, MPL otorgó una SLP significativa (HR=0,62, p=0,006). MPL no mejoró la SLP comparado con MP en pacientes mayores de 75 años.

En el reciente estudio E1A06, randomizado, multicéntrico, fase III, MTP se comparó con MPL como tratamiento primario en pacientes recientemente diagnosticados, no trasplantados. La mediana de edad fue de 75,7 años, y se siguieron durante una mediana de 40,7 meses. No encontró diferencias en TR, SLP ni en SG. El brazo de MTP tuvo significativamente mayores efectos secundarios de grado 3 o más tanto hematológicos como no hematológicos.

El esquema MPL es categoría 1 como opción para el tratamiento primario de pacientes no candidatos a trasplante.

#### Melfalán/Prednisona/Bortezomib

En el ensayo VISTA, internacional, aleatorizado de fase III, se comparó MP (n=338) frente a MP más bortezomib (BMP) (n=344) en pacientes no tratados previamente con MM de 65 años o más, o en menores de 65 años, pero no candidatos a trasplante. La adición de bortezomib dio lugar a índices altos de RC y prolongó significativamente la SLP, la SG, así como el tiempo hasta el próximo tratamiento. En el análisis final, tras un seguimiento de 60,1 meses, se obtuvo un HR = 0,695 a favor de BMP (p<0,001). La SG promedio fue de 56,4 meses con BMP frente a 43,1 meses para MP. Los índices de SG a 5 años fueron del 46,0% frente a 34,4% respectivamente. Un hallazgo interesante fue que los pacientes tratados con bortezomib podían ser rescatados con terapias inmunomoduladoras de forma exitosa, lo que apoya la estrategia de emplear este fármaco en primera línea en lugar de reservarlo para el rescate.

No existen ensayos que comparen MPT vs BMP, sin embargo, un metaanálisis de varios estudios de fase III ha demostrado que se pueden esperar mejores índices de respuesta con BMP que con MTP. Se compararon datos existentes sobre MP, MTP y BMP, y el análisis demostró un 81% de probabilidad de que BMP sea el más eficaz entre los tres regímenes en términos de tasa de respuesta global y una probabilidad mayor al 99% de que sea además el más eficaz en términos de RC.

Las ventajas de BMP sobre MPT para pacientes no candidatos a trasplante incluyen una respuesta más rápida y tasas de RC más altas, con supervivencia mejorada. No se observaron diferencias en SG o SLP entre BMP vs MPT. Basado en los resultados del ensayo VISTA, el esquema BMP es ahora de categoría 1 como opción para el tratamiento primario de pacientes no candidatos a trasplante con MM.

#### Lenalidomida/Dexametasona a dosis bajas

Los resultados del ensayo SO232 del SWOG(6) que incluía pacientes no candidatos para trasplante y del ensayo E4A03 del ECOG(7) que incluía pacientes adultos mayores con MM demostraron que lenalidomida más dexametasona a dosis bajas es un régimen bien tolerado y eficaz en estos grupos de pacientes. En el ensayo E4A03 del ECOG, la SG fue ES mayor para lenalidomida más dexametasona a dosis bajas. En el grupo de mayores de 65 años, la supervivencia fue menor para lenalidomida más dexametasona a dosis altas.

En el ensayo FIRST(8), internacional, multicéntrico, se evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida/dexametasona administradas de forma continua o durante 72 semanas y MTP en ancianos (n = 1623) no candidatos a trasplante con MM de nuevo diagnóstico (MMND). La variable principal fue SLP, y las secundarias fueron SG y eventos adversos. Tras una mediana de 37 meses de seguimiento, el riesgo de progresión o muerte se redujo un 28% en los pacientes que recibían el régimen continuo frente MTP (HR=0,72; IC95% 0,61-0,85; p<0,001). También lo redujo en el régimen continuo comparado con los 18 ciclos (HR=0,70; IC95% 0,85-1,20; p=0,7).

En un análisis interino, la SG se vio beneficiada en el brazo de lenalidomida/dexametasona comparada con MTP (HR=0,78; IC95% 0,64-0,96; p=0,2). El índice de segundas neoplasias fue del 3,0% en el régimen continuo frente al 6,0% del régimen de 18 ciclos, y del 5,0% en el brazo de MTP.

Actualización:

- Tras una mediana de 45,5 meses de seguimiento, el riesgo de progresión o muerte se redujo un 31% en los pacientes que recibían el régimen continuo frente MPT (HR=0,69; IC95% 0,59-0,80; p<0,001). También lo redujo en el régimen continuo comparado con los 18 ciclos (HR=0,71; IC95% 0,61-0,83; p<0,001). En un análisis interino, la SG se vio beneficiada en el brazo de lenalidomida/dexametasona comparada con MPT (HR=0,75; IC95% 0,62-0,90; p=0,002). El índice de segundas neoplasias fue del 3,9% en el régimen continuo frente al 6,1% del régimen de 18 ciclos, y del 5,5% en el brazo de MPT.
- En pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión o durante 18 meses, la tasa de incidencia de segundas neoplasias primarias hematológicas (0.16 por 100 personas-año) no se incrementó cuando se comparó con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0.79 por 100 personas-año).

Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona se considera como opción de categoría 1 para pacientes con MM no candidatos a trasplante. Recomienda una adecuada tromboprofilaxis. Basado en los resultados del ensayo FIRST, se recomienda el tratamiento con Ld hasta progresión en pacientes no candidatos a trasplante.

#### Bortezomib/Dexametasona

El ensayo UPFRONT, llevado a cabo en EEUU, basado en la comunidad, randomizado, abierto, fase IIIb, multicéntrico, comparó la eficacia y seguridad de tres regímenes altamente activos basados en bortezomib en pacientes mayores con MM no tratados previamente y no candidatos a trasplante. Los tres regímenes se basaron en bortezomib / dexametasona (n=168), bortezomib/talidomida/dexametasona (n=167) o BMP (n=167) seguido de terapia de mantenimiento con bortezomib. La variable principal fue SLP, y las secundarias incluían TRG, RC o RC cercana y RPMB, SG y seguridad. La TRG fue del 73%, 80% y 69% respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 21,8 meses, no se encontraron diferencias en SLP. Las tasas de respuesta, incluyendo RC y RPMB, mejoraron tras el mantenimiento con bortezomib, sin incrementos concomitantes en la incidencia de neuropatía periférica.

Se considera bortezomib y dexametasona como categoría 2A como opción primaria de tratamiento para pacientes con MM no candidatos a trasplante.

#### Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona

Hay estudios fase II que muestran que la terapia primaria con bortezomib, lenalidomida y dexametasona es activa y bien tolerada en todos los pacientes con MMND independiente del *status* del trasplante autólogo.

Se incluye bortezomib, lenalidomida y dexametasona como categoría 2ª como opción de tratamiento para pacientes con MM no candidatos a trasplante.

#### Ciclofosfamida/Bortezomib/Dexametasona

El papel de CyBorD como terapia inicial para pacientes con MM no candidatos a trasplante se estudió en un pequeño ensayo fase II (N=20). La mediana de edad de los pacientes fue de 76 años (rango 66-90). Tras una mediana de seguimiento de 9,5 meses, la SG fue del 100% y a 12 meses 5 progresaron. Basado en los estos resultados, se incluye CyBorD como una opción primaria de tratamiento (categoría 2A) para no candidatos a trasplante.

Por último, Bendamustina tiene la indicación de 1ª línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en > 65 años, no candidatos a autotrasplante de células progenitoras, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib. La evidencia disponible de esta indicación, se basa en el ensayo de Pönish et al(9). El diseño abierto del estudio es su principal limitación metodológica. Aunque la indicación aprobada restringe la edad a

mayores de 65 años, en el estudio se incluyen pacientes con edad inferior y superior a 65 años y no se indica qué porcentaje de pacientes presentaban neuropatía en el momento del diagnóstico. No se dispone de datos de qué respuesta se obtuvo en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años con neuropatía, ni desde el punto de vista clínico, ni de calidad de vida. No aparece recogida como tratamiento base de primera línea en MM, pero parece tener un hueco en pacientes mayores con estadios avanzados de la enfermedad que no sean candidatos a trasplante y no se puedan emplear las otras alternativas disponibles.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Lenalidomida <i>Revlimid®</i>	Bortezomib <i>Velcade®</i>	Talidomida <i>Thalidomide Celgene®</i>	Bendamustina
Presentación	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 25 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Cáps duras 50 mg	Vial 2,5 mg/mL polvo para solución inyectable
Posología	25 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	1,3 mg/m <sup>2</sup> días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	200 mg/día durante ciclo de 6 semanas	120-150 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 2 cada 4 semanas
Indicación aprobada en FT	1ª línea en no candidatos a trasplante	1ª línea en no candidatos a trasplante	1ª línea en no tratados de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.	1ª línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en > 65 años, no candidatos a autotrasplante de células progenitoras, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib
Efectos adversos	Neutropenia, trombocitopenia	Neuropatía periférica	Neuro y trombocitopenia, neuropatía periférica	Mielosupresión, reacciones alérgicas
Otras características diferenciales	Combinación con dexametasona o con melfalán/prednisona	Combinación con melfalán y prednisona	Combinación con melfalán y prednisona	Combinación con prednisona

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF-α e IL-6) por los monocitos.

Lenalidomida se une directamente a *cereblon*, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

EMA: 14/06/2007. AEMyPS: 02/07/2007.

- 1) En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- 2) Pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a un síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio asociado con una delección anormal del cromosoma 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o no son adecuadas.

EMA: 18/12/2014: 3) Lenalidomida está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente y que no son candidatos a trasplante.

FDA: 27/12/2005.

- 1) en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- 2) Pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a un síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio asociado con una delección anormal del cromosoma 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales

FDA: 05/06/2013

- 3) Linfoma de células del manto que haya recaído o progresado tras dos terapias previas, una de ellas incluyendo bortezomib.

FDA: 17/02/2015: Modificación de la indicación 1)

- 1) en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

*Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante (10)*

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. En pacientes  $\geq 75$  años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada es de 10 mg una vez al día.

*Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con monoterapia en pacientes que no son candidatos para un trasplante(10)*

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días de 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 10 mg/día de lenalidomida sola, por vía oral, en los días de 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a  $1 \times 10^9/L$  y/o si el recuento de plaquetas es inferior a  $75 \times 10^9/L$  o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es inferior a  $30 \times 10^9/L$ .

En la ficha técnica del medicamento se describen los ajustes de dosis recomendados de lenalidomida durante el tratamiento y el reinicio del mismo, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3-4, u otra toxicidad de grado 3-4 relacionada con el fármaco (consultar ficha técnica).

Puede tomarse con o sin alimentos. Deben tomarse aproximadamente a la misma hora de cada día. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente no debe tomarla y tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría:** No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia en niños de 0 a 17 años.

**Mayores de 65 años:** No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona, y no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes.

**Insuficiencia renal:** A medida que la función renal disminuye ( $<50$  ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando un aumento del AUC. La  $t_{1/2}$  de lenalidomida en los pacientes con aclaramiento de creatinina superior  $> 50$  ml/min es de 3,5 horas aproximadamente, y aumenta a más de 9 horas en los pacientes con aclaramiento de creatinina  $> 50$  ml/mín. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La  $C_{m\acute{a}x}$  fue similar en los pacientes sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

En insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajuste de dosis. En ficha técnica se recomiendan los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave o terminal (diálisis).

**Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado el fármaco en este grupo de pacientes.

#### 4.5 Farmacocinética.

##### ABSORCIÓN

Lenalidomida se absorbe rápidamente por vía oral en voluntarios sanos en condiciones de ayuno, alcanzándose la  $C_{m\acute{a}x}$  entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes sanos como en voluntarios sanos, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas del fármaco no causa una acumulación marcada del fármaco.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución aproximada del 20% en el AUC y del 50% en la  $C_{m\acute{a}x}$ . Sin embargo, en los ensayos pivotaes de lenalidomida en mieloma múltiple en los que se establecieron la seguridad y la eficacia, se administró el fármaco sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, de ahí que se pueda administrar con o sin alimentos.

##### DISTRIBUCIÓN

La unión *in vitro* de lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue de un 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano ( $<0,01\%$  de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y es indetectable en el semen de sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal (90%), mientras que un 4% se elimina en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso, ya que un 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina, un 4,59% en forma de hidroxil-lenalidomida y un 1,83% en forma de N-acetil-lenalidomida. A las dosis recomendadas (5-25 mg/día), la  $t_{1/2}$  es aproximadamente de 3 horas, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con mieloma múltiple.

## INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Los estudios de interacción in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración del fármaco con medicamentos que inhiben dicha enzima de lugar a interacciones medicamentosas. Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos actualmente del informe EPAR(11) y el IPT(12) de lenalidomida en primera línea de mieloma múltiple para no candidatos a trasplante.

En fecha 04/03/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed *Clinical Queries* utilizando como descriptor [lenalidomide], se obtuvieron en la opción de clinical queries (narrow) 15 resultados, encontrando una sola referencia en la indicación estudiada, correspondiente al ensayo incluido en la ficha técnica de la FDA tras la modificación de la indicación. Además, se han incluido 2 referencias más de ECA que apoyan la indicación.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables principales	Supervivencia libre de progresión	Es el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad.	Intermedia
Variables secundarias	Supervivencia global	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
	Supervivencia libre de progresión desde el mantenimiento	Es el tiempo desde el inicio de la terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.	Intermedia
	Tasa de respuesta global	Definida según los criterios del Grupo Internacional de Mieloma Múltiple (Durie, 2006). Incluye Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB) y Respuesta Parcial (RP)	Intermedia
	Tiempo hasta la respuesta	Tiempo desde la aleatorización hasta el momento que se cumplan los criterios de respuesta para RC o RP o RPMB.	Intermedia
	Duración de la respuesta	Duración de la respuesta para los sujetos que se sabía estaban vivos sin	Intermedia

		progresión tras una respuesta completa, respuesta parcial muy buena o respuesta parcial.	
	Tiempo hasta la progresión	Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad.	Intermedia
	Tiempo hasta fallo del tratamiento	Tiempo entre la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier causa.	Final
	Tiempo hasta terapia de segunda línea	Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de cualquier otra terapia para mieloma no incluida en el protocolo.	Final
	Calidad de vida	EORTC-QLQ-C-30, QLQ-MY20, EQ-5D	Final
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Cualquier evento adverso de grado 3-4		Final
Variable secundaria a	Eventos adversos hematológicos de grado 3-4		Final
Variable secundaria b	Eventos adversos no hematológicos de grado 3-4		Final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 4.**

**Referencia:** Benboubker, L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma (FIRST trial). *N. Engl. J. Med.* 2014 Sep 4;371(10):906–17. (8)

-**Nº de pacientes:** 1623 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir lenalidomida/dexametasona de forma continua (n=535), Ld, 18 ciclos de lenalidomida/dexametasona (n=541), Ld18, o melfalán/prednisona/talidomida (n=547), MTP.

-**Diseño:** Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 3 brazos de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a recibir lenalidomida 25 mg al día los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15, 22 en ciclos de 28 días hasta progresión (grupo experimental), lenalidomida 25 mg al día los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15, 22 en ciclos de 28 días durante 72 semanas (18 ciclos) (grupo experimental), o MTP (melfalán 0,25 mg/kg/día; prednisona 2 mg/kg/día y talidomida 200 mg/día) en ciclos de 42 días durante 72 semanas (12 ciclos) (grupo control). Los pacientes fueron estratificados según la edad ( $\leq 75$  años o  $> 75$  años); estadio de enfermedad; y región.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes con mieloma múltiple sintomático, medible, no tratados previamente, y que fueran igual o mayores de 65 años o fueran menores de 65 años y no candidatos a trasplante hematopoyético.

-**Criterios de exclusión:** Tratamiento anterior antimieloma (excepto radioterapia y tratamiento con bifosfonatos o un ciclo de corticoides), ECOG mayor a 2, fallo renal que requiera diálisis, recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas (sin transfusión) por debajo de 50.000 células/mm<sup>3</sup>, valores séricos de AST o ALT mayores a tres veces el límite superior normal y neuropatía periférica de grado 2 o más. Los pacientes debían poder recibir profilaxis tromboembólica.

-**Pérdidas:** 3 en Ld, 1 en Ld18 y 6 en MTP.

-**Tipo de análisis:** Intención de tratar.

- **Cálculo de tamaño muestral:** Se estimaron 1590 pacientes (530 por grupo) para otorgar una potencia del 80% para detectar un HR de 0,80 para progresión o muerte (lenalidomida/dexametasona continua frente a MTP), empleando un test log-rank bilateral y un nivel de significación de 0,05. Incluye un análisis interno. El análisis final de SLP se planeó cuando al menos se produjeran 950 eventos de progresión o muerte.

#### Resultados

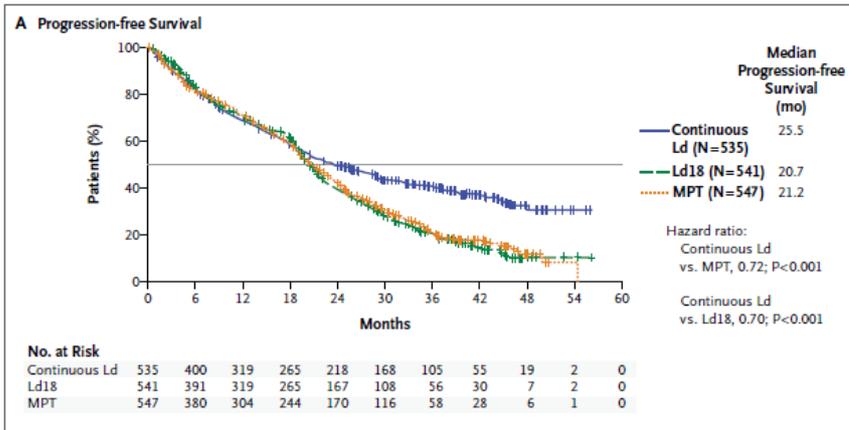
Variable evaluada en el estudio	Ld N= 535	Ld18 N= 541	MTP N=547	Diferencia HR (IC 95%)	p
<i>Resultado principal</i>					
- <b>Supervivencia Libre de Progresión(mediana)</b>	25,5 meses	20,7 meses	21,2 meses	Ld vs MTP 4,3 m* HR 0,72 (0,61-0,85)	<0,001
				Ld vs Ld18	<0,001

				4,8 m* HR 0,70 (0,60-0,82)	
				Ld18 vs MTP 0,5 m* HR 1,03 (0,89-1,20)	0,70
<u>Resultados secundarios de interés</u>					
<b>-Supervivencia global</b>	**	**	**	Ld vs MTP HR 0,78 (0,64-0,96)	<0,05
				Ld vs Ld18 HR 0,90	>0,05
<b>Supervivencia (%) a los 4 años</b>	59%	56%	51%	Ld vs MTP 8%	0,02
				Ld vs Ld18 3%	0,31
<b>-Tasa de respuesta (%)</b>	75%	73%	62%	Ld vs MTP 13%	<0,001
				Ld vs Ld18 2%	<0,001
<b>-Respuesta parcial muy buena (%)</b>	44%	43%	28%		
<b>- Respuesta completa (%)</b>	15%	14%	9%		
<b>- Duración de la respuesta (mediana)</b>	35 meses	22,1 meses	22,3 meses	Ld vs MTP 12,7 m HR 0,63	<0,001
				Ld vs Ld18 12,9 m HR 0,60	<0,001
<b>-Tiempo hasta progresión (mediana)</b>	32,5 meses	21,9 meses	23,9 meses	Ld vs MTP 8,6 m HR 0,68	<0,001
				Ld vs Ld18 10,6 m HR 0,62	<0,001
<b>-Tiempo hasta fallo del tratamiento (mediana)</b>	16,9 meses	17,2 meses	14,1 meses	Ld vs MTP 2,8 m HR 0,77	<0,001
				Ld vs Ld18 0,3 m HR 0,81	<0,01
<b>-Tiempo hasta segundo tratamiento (mediana)</b>	39,1 meses	28,5 meses	26,7 meses	Ld vs MTP 12,4 m HR 0,66	<0,001
				Ld vs Ld18 1,8 m HR 0,74	<0,001

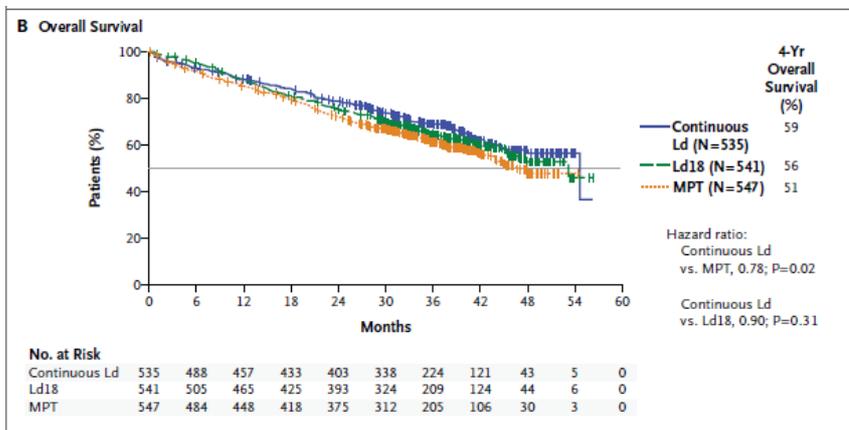
\* Por la forma de las curvas, se aprecia que la diferencia de medianas probablemente no representa bien el beneficio en SLP. Sería adecuado calcularlo por AUC.

\*\* Las medianas de supervivencia se alcanzan sólo al final de las curvas, cuando quedan muy escasos pacientes a riesgo (menos de 10 en cada rama). Por tanto, suponen un valor muy poco fiable y habrá que esperar a un análisis de supervivencia más maduro para poder aportar datos de mejor calidad.

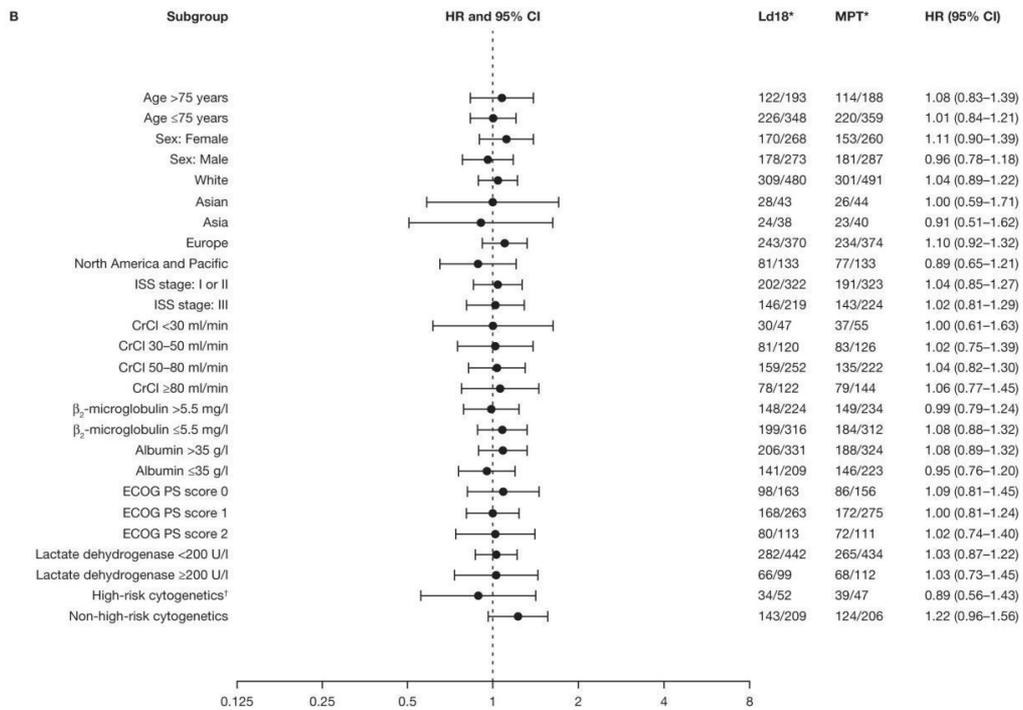
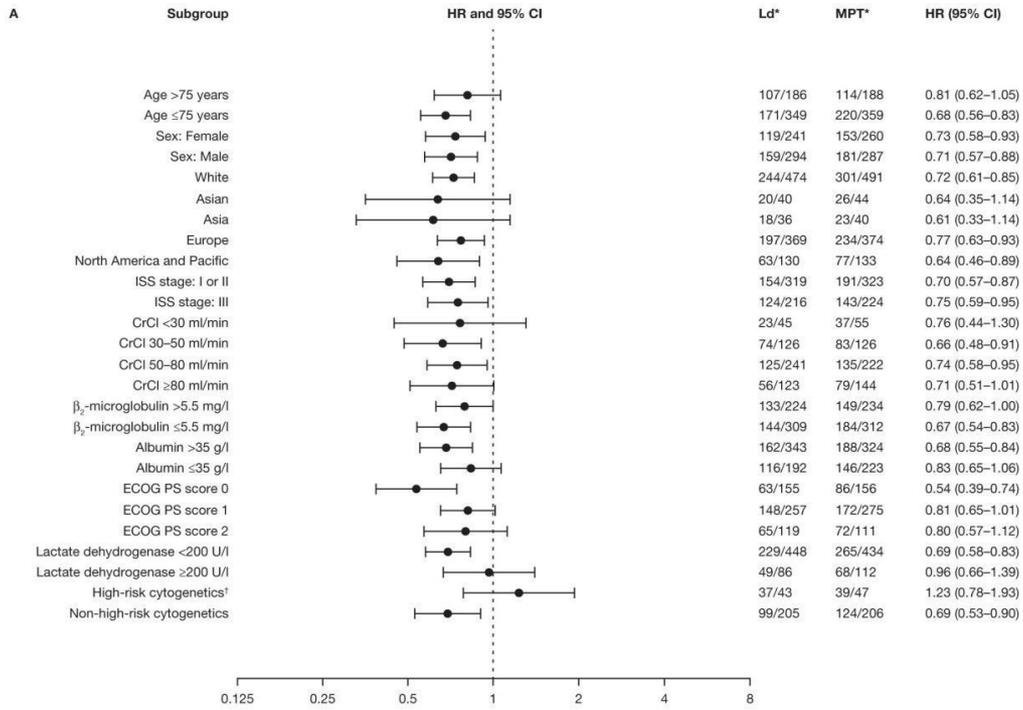
- **Figura 1. Análisis de supervivencia libre de progresión. Extraído de Benboubker et al., N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17. (8)**



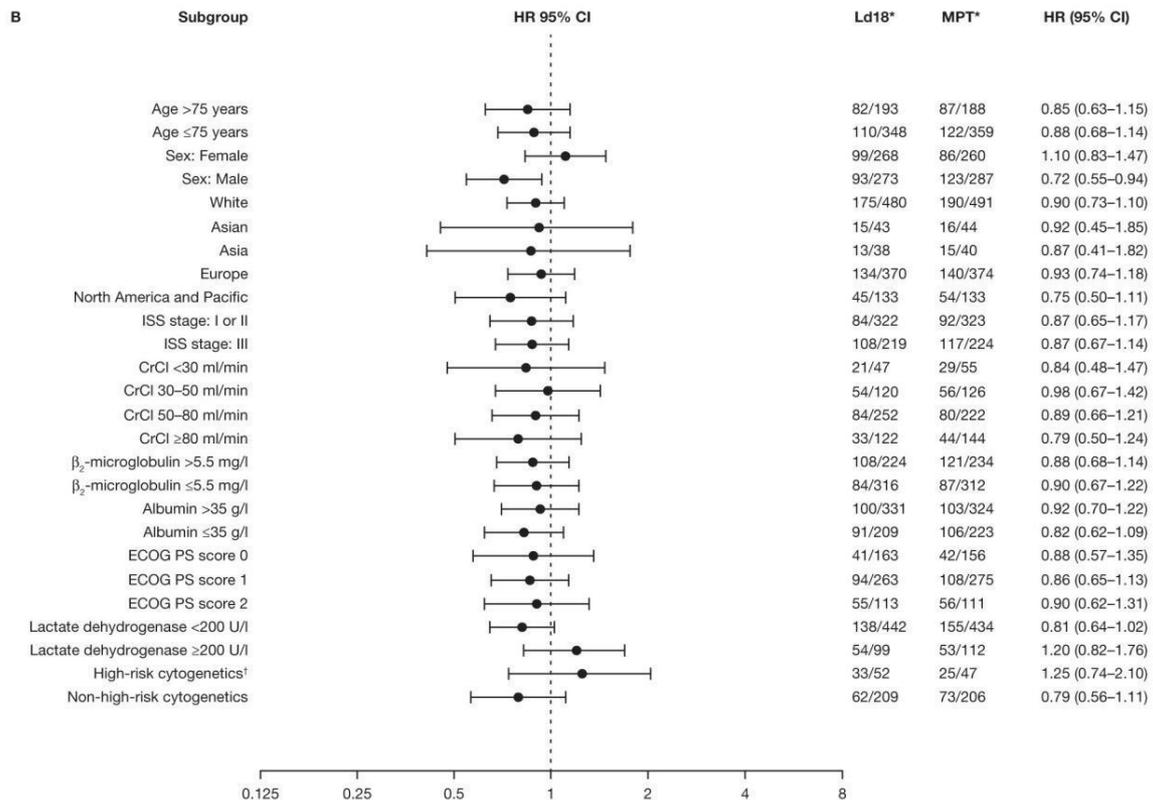
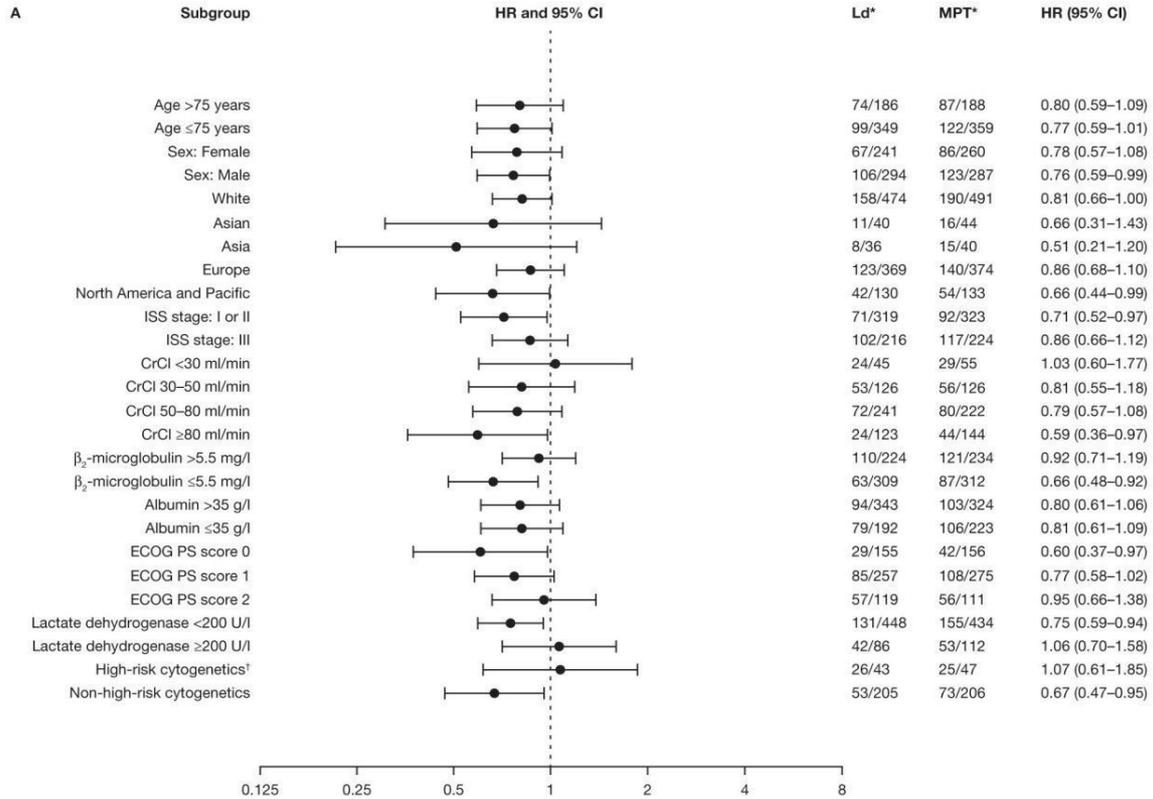
- **Figura 2. Análisis de supervivencia global. Extraído de Benboubker et al., N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17. (8)**



- Figura 3. Análisis de supervivencia libre de progresión por subgrupos. Extraído de Benboubker et al., N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17. *Supplementary Appendix. (13)*

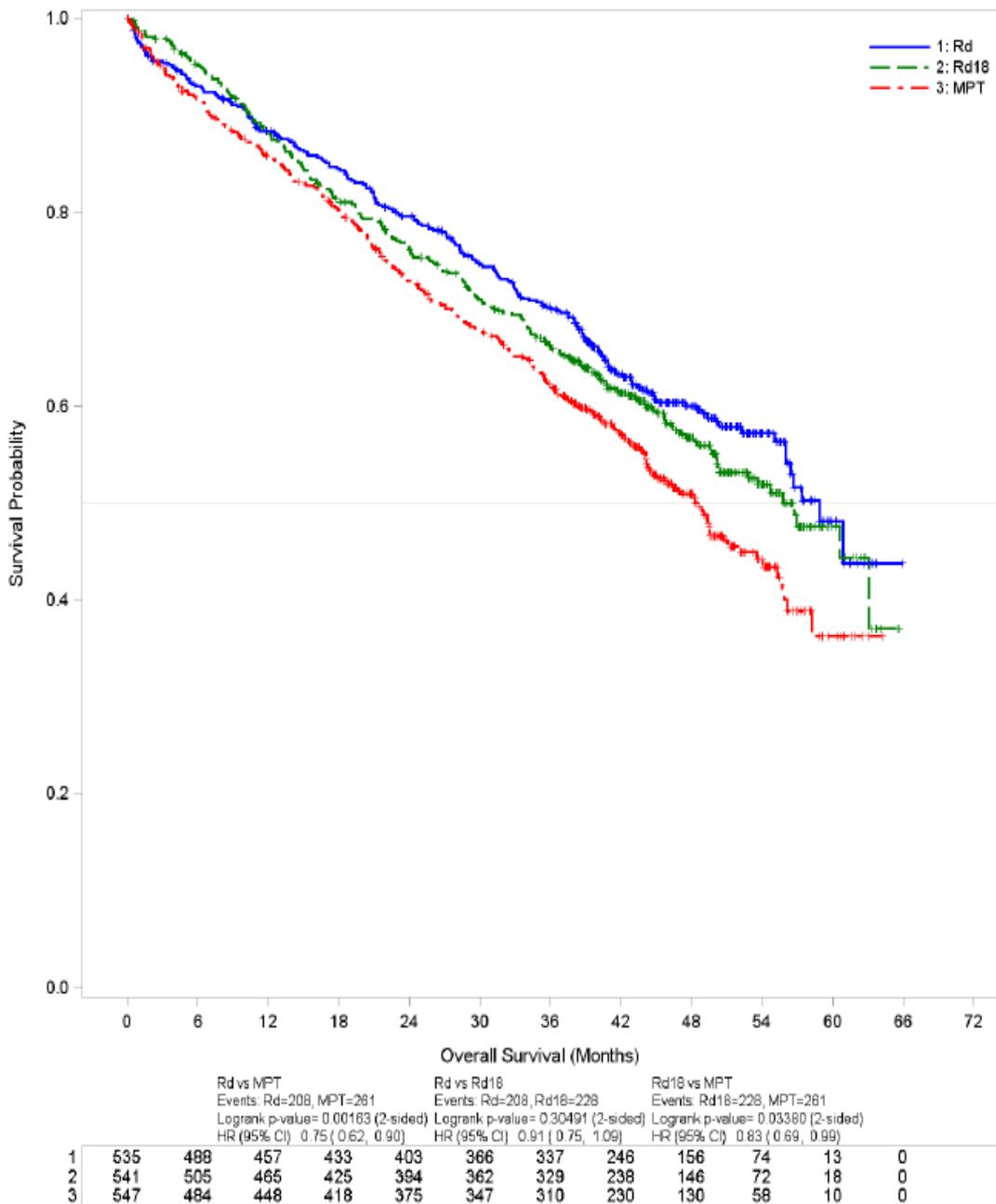


- Figura 4. Análisis de supervivencia global por subgrupos. Extraído de de Benboubker et al., N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17. *Supplementary Appendix* (13)





Kaplan-Meier Plots of Overall Survival Between arm Rd, Rd18 and MTP; ITT Population; Cut-off date 03 Mar 2014 (Study MM-020)



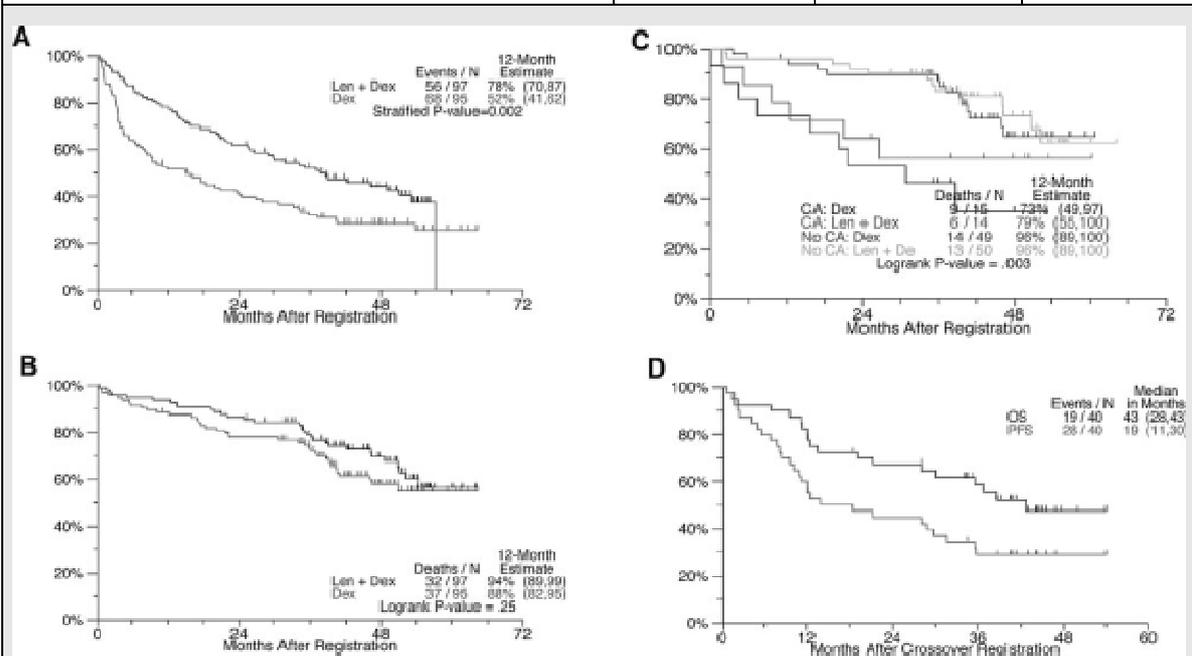
**Tabla 5**

**Referencia:** Zonder JA, 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 23;116(26):5838-41.(6)

- Nº de pacientes:** 198 pacientes, aleatorizados 1:1 entre los brazos control y experimental.
- Diseño:** Fase III, aleatorizado, multicéntrico, ciego inicial a la asignación del tratamiento.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** El grupo activo consiste en terapia de inducción con dexametasona los días 1-4, 9-12 y 17-20 y lenalidomida los días 1-28; repetido cada 35 días hasta 3 ciclos en ausencia de progresión o toxicidad inaceptable. Posteriormente los pacientes reciben terapia de mantenimiento con dexametasona los días 1-4 y 15-18 y lenalidomida los días 1-21, cada 28 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable. El grupo control consiste en terapia de inducción con dexametasona y placebo como en el grupo activo. Algunos pacientes pueden recibir después mantenimiento con dexametasona y placebo al igual que en el grupo activo. Los pacientes fueron estratificados por *International Staging System stage* (1 vs 2 vs 3) y *Zubrod performance status* (0 ó 1 vs 2 ó 3).
- Criterios de inclusión:** Pacientes no candidatos a trasplante (o que se negaban), con enfermedad sintomática y proteína M medible, ser mayor de 18 años y *performance status* menor a 3.
- Criterios de exclusión:** Recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 células/mm<sup>3</sup>, recuento plaquetario menor de 80.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor a 9 g / dL, insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,5 mg / dL), valores séricos de AST o ALT mayores a tres veces el límite superior normal. Pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV (NYHA), infarto en un periodo de 6 meses anterior al estudio o hipertensión mal controlada.
- Pérdidas:** 6 pacientes, 3 en cada grupo.
- Tipo de análisis:** Intención de tratar.
- **Cálculo de tamaño muestral:** Se necesitaba reclutar 500 pacientes para poder detectar un 33% de mejora en la SLP en el brazo experimental con una potencia del 83%.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	LEN/DEX N= 97	PBO/DEX N= 95	p
<u>Resultado principal</u>			
<b>-Supervivencia Libre de Progresión (%) al año</b>	78%	52%	0,002
<u>Resultados secundarios de interés</u>			
<b>-Respuesta global</b>	78%	48%	<0,0001
<b>-Respuesta completa</b>	26%	4%	NS
<b>-Respuesta parcial muy buena</b>	37%	12%	<0,001
<b>-Respuesta parcial</b>	15%	32%	NS



(A) SLP: La SLP estimada a 1 año fue 78% con LEN/DEX y 52% con PBO/DEX (P = .0003). (B) SG: No se observaron diferencias entre brazos. (C) SG según la presencia o ausencia de alteraciones citogenéticas (AC): los pacientes sin AC tenían mayor SG, con independencia del brazo de tratamiento. No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre ningún grupo. (D) SLP y SG tras el cruzamiento desde PBO/DEX a LEN/DEX.

**Tabla 6**

**Referencia:** Palumbo, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759–69 (5). MM-015 trial.

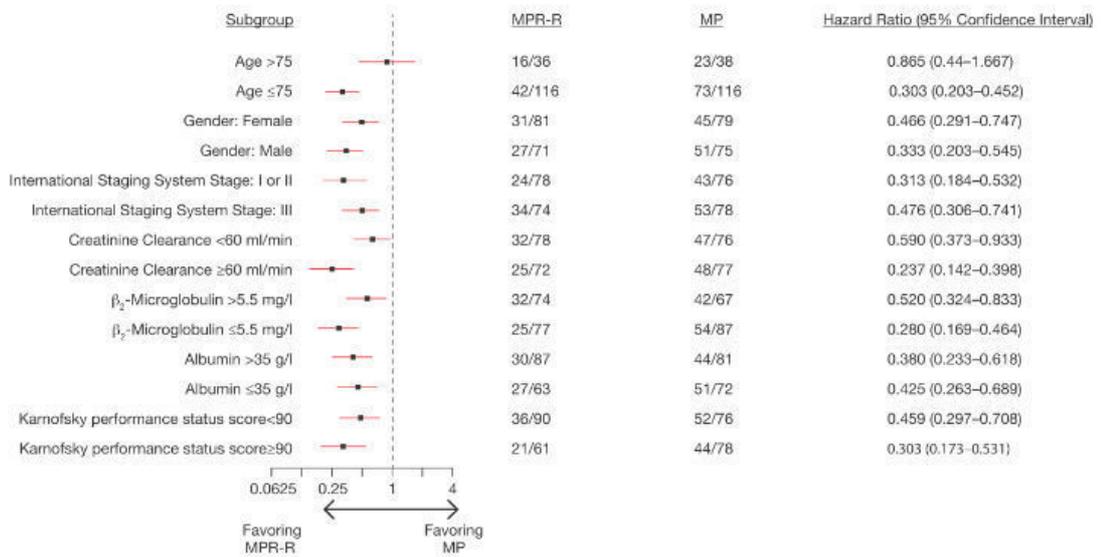
-**Nº de pacientes:** 459 pacientes.  
 -**Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.  
 -**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Se comparan tres brazos de tratamiento: 1) MPL-L: Inducción con Melfalán/Prednisona/Lenalidomida (MPL) durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con lenalidomida 10 mg desde el ciclo 10 hasta progresión. 2) MPL-p: Inducción con MPL durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con placebo desde el ciclo 10 hasta progresión. 3) MPp-p: Inducción con Melfalán/Prednisona/Placebo (MPp) durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con placebo desde el ciclo 10 hasta progresión. En los tres grupos se ofreció lenalidomida 25 mg tras progresión con el mantenimiento asignado.  
 -**Criterios de inclusión:** Pacientes  $\geq 65$  años, con diagnóstico reciente de mieloma múltiple, enfermedad sintomática y medible que no sean candidatos para trasplante.  
 -**Criterios de exclusión:** Recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500 células/mm<sup>3</sup>, recuento plaquetario menor de 75.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor a 8g / dL, insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,5 mg / dL) y neuropatía periférica de grado 2 o mayor.  
 -**Pérdidas:**  
 -**Tipo de análisis:** Intención de tratar  
 - **Cálculo de tamaño muestral:** Se estimaron 450 pacientes (150 por cada brazo de tratamiento) para obtener una potencia del 80% y detectar una mejora del 50% en SLP, de 15 meses con Melfalán/Prednisona a 22,5 meses con MPL-L.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	MPL-L N= 152	MPL-p N= 153	MPp-p N=154	Diferencia HR	p
<i>Resultado principal</i>					
<b>-Supervivencia Libre de Progresión(mediana)</b>	31 meses	14 meses	13 meses	MPL-L vs MPL-p 17 m 0,49	<0,001
				MPL-L vs MPp-p 18 m 0,40	<0,001
<i>Resultados secundarios de Interés</i>					
<b>-SLP tras el inicio del mantenimiento (mediana) [Landmark analysis]</b>	26 meses	7 meses	-	MPL-L vs MPL-p 19 meses 0,34	<0,001
<b>-Supervivencia global a los 3 años (%)</b>	70%	62%	66%	MPL-L vs MPL-p 8% 0,79	0,25
				MPL-L vs MPp-p 4% 0,95	0,81
<b>-Respuesta parcial o completa, nº (%)</b>	117 (77,0%)	104 (68,0%)	77 (50,0%)	MPL-L vs MPL-p 9%	<0,001
				MPL-p vs MPp-p 18%	0,002
<b>-Tiempo hasta la respuesta, meses</b>	2 meses	2 meses	3 meses	MPL-L vs MPp-p 1 m	<0,001
				MPL vs MPp-p 1 m	<0,001
<b>-Duración de la respuesta, meses</b>	29 meses	13 meses	13 meses	MPL-L vs MPL-p 16 m	<0,001
				MPL-p vs MPp-p 16 m	<0,001
<i>Resultados por subgrupos</i>					
<b>-SLP 65-75 años</b>	31 meses	15 meses	12 meses	MPL-L vs MPL-p 16 m 0,48	<0,001

				MPL-L vs MPp-p 19 m 0,30	<0,001
				MPL vs MPp-p 3 m 0,62	0,006
-SLP >75 años	19 meses	12 meses	15 meses	NS	NS

- **Figura 5. Análisis de SLP para la comparación MPL+L vs MP por subgrupos.**  
 Extraído de Palumbo et al., N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759–69. (14)



### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo FIRST (*Benboubker et al*(8)) es un ensayo multicéntrico, aleatorizado 1:1:1 a recibir lenalidomida/dexametasona de forma continua, 18 ciclos de lenalidomida/dexametasona, o melfalán/prednisona/talidomida. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar. Una de las principales limitaciones es que se trata de un ensayo abierto, lo que podría restar validez a la variable principal, Supervivencia Libre de Progresión, susceptible de sesgo, si bien los datos de de respuesta y progresión fueron monitorizados estrictamente por un comité independiente de monitorización de datos.

En el estudio de *Palumbo et al*(5), las características basales estaban bien balanceadas a excepción de un Karnofsky mayor en el grupo de MPp-p que en los otros dos grupos, lo que podría otorgar un peor pronóstico a dicho grupo. La mejora en la SLP es consistente en todos los grupos excepto para aquellos mayores de 75 años. La heterogeneidad fue confirmada por una interacción "tratamiento por edad" significativa ( $p=0,001$ ). Entre los pacientes de 65 a 75 años, MPL-L prolongó significativamente la SLP en comparación con MPL y MPp-p.

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo de *Benboubker et al* ha sido determinante para la indicación. Se muestra superioridad de lenalidomida/dexametasona administrada de forma continua frente a MTP x 12 ciclos y Lenalidomida/dexametasona x 18 ciclos en cuanto a SLP. La proporción de pacientes mayor de 75 años (35%) es 5 y 11 puntos por ciento mayor que en los dos ensayos de BMP y MPL+L, y más pacientes tenían un estadio III (aproximadamente 40%) que en previos ensayos de MPT y BMP (22% a 34%), aunque no en comparación con el ensayo de *Palumbo et al* incluido en este informe.

En el ensayo de *Zonder et al*, se evaluó LEN/DEX frente a PBO/DEX, mostrando una mayor SLP al año. Una apreciación que puede realizarse con este ensayo, es que emplea una dosis de lenalidomida durante los 3 primeros ciclos que difieren de lo habitualmente usado. Se emplearon 25 mg los días 1 al 28, cada 35 días, cuando la práctica habitual son 25 mg los días 1 al 21 cada 28 días. Esto podría limitar las conclusiones de los resultados del ensayo a la práctica habitual. El estudio se cerró debido a la inferior eficacia de PBO/DEX y la preocupación de administrar lenalidomida en combinación con dosis altas de dexametasona por mayor incidencia de eventos adversos.

En el ensayo de *Palumbo et al* se comparan tres brazos de tratamiento: 1) MPL-L: Inducción con Melfalán/Prednisona/Lenalidomida durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con lenalidomida 10 mg desde el ciclo 10 hasta progresión. 2) MPL-p: Inducción con MPL durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con placebo desde el ciclo 10 hasta progresión. 3) MPp-p: Inducción con Melfalán/Prednisona/Placebo durante 9 ciclos, seguido de monoterapia con placebo desde el ciclo 10 hasta progresión. La terapia de inducción seguida de mantenimiento con lenalidomida demostró mejorar la SLP al compararlo con ambos grupos. La dosis de mantenimiento de lenalidomida fue de 10 mg, hasta la fase de extensión en la que los pacientes que habían progresado al tratamiento inicial recibieron 25 mg de lenalidomida los días 1 al 21 cada 28. Las características basales están bien balanceadas, exceptuando un mayor Karnofsky en el grupo de MP en comparación con los otros dos. La mediana de edad es de 71 años; 111 pacientes (24%) eran mayores de 75 años. Una elevada proporción de pacientes tenían un estadio III de la enfermedad (de 48 a 51% en los tres brazos).

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo de *Zonder et al* y *Palumbo et al* excluye a aquellos pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 y los tres a los pacientes con función renal deteriorada. Al ser en primera línea, estos criterios pueden no tener un impacto tan importante en las potenciales poblaciones de nuestros hospitales, ya que el desarrollo de neuropatía periférica al igual que el deterioro renal se suele producir tras pasar por varios

tratamientos como bortezomib o talidomida. No obstante, la propia fisiopatología del mieloma múltiple deteriora la función renal, siendo un nivel de creatinina de 2 mg / dL o mayor un criterio de diagnóstico del MM sintomático.

Las alternativas de comparación en los ensayos son relativamente adecuadas, a excepción de *Zonder et al*, que el comparador PBO/DEX no es el ideal, y además los resultados tan pobres obtenidos al año obligaron al cierre precoz del estudio. En la práctica habitual, existen otros comparadores que hubieran sido de elección, como talidomida o bortezomib, para el mantenimiento.

Se realizó un estudio fase III, *Rajkumar et al*(7), abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con MM recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona (Ld) y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona (LD). Los pacientes asignados al grupo de LD recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de Ld recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Si obtenían una buena respuesta los pacientes podían pasar a THP. En el grupo Ld, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de LD. En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de Ld, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de LD, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas. Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la supervivencia global a favor del esquema con Ld tiende a disminuir.

En una actualización del ensayo de Palumbo et al, Dimopoulos et al(15) demostraron que MPL+L mejoraba significativamente la calidad de vida de los pacientes mayores de 65 años o más (población de estudio), en base a los cuestionarios aplicados. La calidad de vida relacionada con la salud (Health-Related Quality of Life, *HRQoL*) mejoró en todos los grupos durante la terapia de inducción en todos los dominios estudiados, excepto en *QLQ-MY20 Side Effects of Treatment*. La mejora en *HRQoL* comparado con el valor basar fue generalmente mayor en los pacientes que recibieron lenalidomida, y la diferencia fue estadísticamente significativa para *QLQ-C30 Physical Functioning* (MPR-R vs. MP). La conclusión final es que MPL+L mejora la calidad de vida en pacientes con MM de recién diagnóstico.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En el ensayo pivotal, la mejor evidencia de eficacia está en la SLP asociada a Ld, que se pierde por completo si el tratamiento se limita a 18 ciclos. Parece traducirse en un aumento de supervivencia, aunque el beneficio es aún difícil de cuantificar, por un análisis poco maduro.

Sin embargo, las curvas de SLP sugieren un comportamiento bipoblacional: parece existir una subpoblación con pronóstico pobre (SLP<22 meses con MTP) que representa a la mitad de los pacientes, los cuales no obtienen beneficio alguno con lenalidomida. En cambio, parece que, en pacientes con un mayor retraso de la progresión, el beneficio sería importante. Sería necesario identificar un marcador biológico o epidemiológico capaz de diferenciar las dos subpoblaciones.

La existencia de estas dos subpoblaciones es consistente con el nulo beneficio de Ld limitada a 18 ciclos (16,8 meses). La suspensión de Ld en ese momento apenas afectaría a los que iban a progresar de todas formas en menos de 21 meses, que no obtienen beneficio, y sí a los que tardarían más en progresar, que son los que obtienen beneficio de mantener la Ld hasta progresión.

La superioridad de Ld sobre MTP tanto para SLP como SG se observó en la mayoría de subgrupos, tanto en pacientes jóvenes como en los mayores de 75 años. Sin embargo, el

beneficio de Ld parece cuestionable en pacientes con pronóstico pobre de la enfermedad, es decir, aquellos con un perfil de alto riesgo citogenético, con peor estado funcional (PS 1-2) o con niveles elevados de lactato deshidrogenasa.

En los análisis por subgrupos, en el ensayo de Benboubker parece existir una respuesta diferente en SLP según el riesgo citogenético, los niveles de lactato deshidrogenasa y el estadio funcional (PS). El estudio no aporta la p de interacción. Al analizar la interacción mediante la p de heterogeneidad de Cochrane(16), usando la calculadora de Primo, J y Escrig, J(17); (Ld vs MTP), el resultado es significativo en **riesgo citogenético alto o bajo** ( $p=0,03$  asociado a la Q de Cochrane;  $I^2=79\%$ ). Para PS 0 vs.1 también existe interacción: ( $p=0,04$  e  $I^2=76\%$ ); con PS 2 hay menos pacientes, y aunque el desplazamiento del resultado es similar, la p no es significativa para la interacción entre los tres subgrupos ( $p=0,0103$   $I^2=56\%$ ). No obstante, se encuentra por debajo de 0,1 si comparamos el PS 2 con el 0 ( $p=0,098$   $I^2=63\%$ ). Aunque la p de interacción es mayor de 0,05, en las comparaciones de subgrupos preespecificados, se podría considerar un error alfa del 0,1(18). No se observa heterogeneidad para la LDH.

Si realizamos el mismo análisis para la SG, la única comparación heterogénea es Ld18 vs MTP en base al nivel de lactato deshidrogenasa ( $I^2=66\%$ ,  $p=0,08$ ). No obstante, como hemos comentado, el análisis de SG es aún poco maduro, y no sería extraño que los pacientes con evento en el momento del análisis correspondieran en mayor medida a aquellos con baja SLP, que se benefician poco de la Ld.

En conjunto, en estos factores preespecificados, se aprecia una diferencia consistente con el resultado de las curvas de supervivencia, que indicaría que pacientes con mejor pronóstico para el tratamiento con MTP serían los que obtienen beneficio con Ld. En global, el HR de SLP es de 0,81 para Ld vs. MTP. Analizando los tres subgrupos considerados:

- El riesgo citogenético bajo, que presentan un 82% de pacientes incluidos, obtiene un HR de 0,69, frente al HR de 1,23 en pacientes con riesgo citogenético elevado (traslocaciones 4;14 o 14;16, o delección p19).
- El PS 0, que presentan un 29% de pacientes, se asocia a un HR de 0,54 vs. 0,80-0,81 con PS 1-2.
- La LDH  $<200U/L$ , que presentan también un 82% de pacientes, obtiene un HR de 0,69 vs. 0,96, pero en este caso no se demuestra heterogeneidad significativa.

Parece que el riesgo citogenético alto (18% de pacientes) podría detectar a una parte de los que no se benefician del tratamiento con Ld. Los que presentan PS 1-2 también podrían tener un beneficio menor, pero estaríamos hablando del 71% de los pacientes, cifra que excede el 50% de pacientes que no se benefician en absoluto.

En la actualización de 3 de marzo de 2014, el esquema de Ld hasta progresión, continúa siendo superior a los otros dos brazos de tratamiento: Ld vs MPT (HR=0,69; IC95% 0,59-0,80;  $p<0,001$ ); Ld vs Ld18 (HR=0,71; IC95% 0,61-0,83;  $p<0,001$ ). De hecho, se mantiene el límite de 22 meses comentado en el análisis por subgrupos (de los cuales no disponemos de información de la actualización posterior). En un análisis interino, la SG se vio beneficiada en el brazo de lenalidomida/dexametasona comparada con MPT (HR=0,75; IC95% 0,62-0,90;  $p=0,002$ ), beneficio que ya había observado anteriormente, sin mostrar diferencias en SG entre los brazos Ld vs Ld18.

Con Palumbo et al, tal y como se ha comentado, entre los pacientes de 65 a 75 años, MPL-L prolongó significativamente la SLP en comparación con MPL y MPp-p, no haciéndolo en los mayores de 75. Si se analiza la interacción mediante prueba de heterogeneidad, obtenemos  $p=0,008$  e  $I^2=86\%$ .

## C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se comentan aquí las revisiones publicadas durante el año 2014 hasta la elaboración de este informe (marzo 2015) sobre MM que hagan alguna recomendación sobre el tratamiento de pacientes no candidatos a THP.

- Krstevska et al(19) repasan los resultados de los ensayos más relevantes, tanto con dexametasona como en combinación con MP. En el caso de MPL+L comentan que el beneficio asociado al esquema supera los riesgos de segundas neoplasias primarias y se posiciona como un estándar para pacientes mayores. Por otro lado, recomiendan lenalidomida en pacientes con neuropatía periférica, que tiene menor probabilidad de sufrir dicho efecto adverso.

- Roberto Ria, Antonia Reale, y Angelo Vacca(20). Recomiendan como terapia inicial algún régimen que incluya melfalán (MTP, BMP o MPL), aunque Ld es una opción atractiva para pacientes mayores. La duración de la terapia inicial es de 9-18 meses para la mayoría de pautas, excepto en el caso de Ld que se continúa hasta progresión si el paciente tolera el tratamiento. El mantenimiento sigue siendo tema de discusión.

- Rajkumar et al(21). Los tratamientos suelen tener una duración recomendada de 9-18 meses, excepto con Ld que no está muy claro si se debe parar cuando la enfermedad recaiga o antes. Ld es una opción atractiva en pacientes mayores con MMND no candidatos a trasplante por su excelente tolerabilidad, conveniencia y eficacia. Comentan que el ensayo FIRST es el primero que otorga una mejora en SG en estos pacientes empleando una pauta sin melfalán. Sin embargo, en base a la evidencia disponible, no hacen ninguna recomendación específica.

Actualización enero de 2016:

- Weisel et al(22). *Abstract #P645* presentado en el 15º congreso internacional de hematología (2015). Se trata de una revisión sistemática y un *network metanálisis* (NMA) siguiendo metodología Cochrane. Se incluyeron 5 ensayos (IFM 0101, IFM 99/06, Sacchi 2011, VISTA, and FIRST). En el análisis de SG empleando un modelo de NMA de efectos fijos documentaron una disminución significativa del riesgo de muerte al comparar Ld vs VMP (HR = 0.69 [95% *credible interval* (CrI), 0.48-0.98]); Ld vs MPT (HR = 0.78 [95% CrI, 0.64-0.95]), y Ld vs MP (HR = 0.48 [95% CrI, 0.36-0.64]). En el análisis de SLP se detectó un menor riesgo significativo de progresión o muerte al comparar Ld vs MPT (HR = 0.71 [95% CrI, 0.61-0.85]) o con MP (HR = 0.40 [95% CrI, 0.31-0.51]). Se observó una tendencia numérica en SLP a favor de Ld al compararlo con VMP (HR=0.72 [95% CrI, 0.51-1.02]). El objetivo del estudio es analizar la eficacia sin considerar potenciales diferencias en seguridad.

- Zagouri et al(23). Lenalidomida combinada con dexametasona es una opción eficaz y segura para pacientes con MM no candidatos a trasplante autólogo. La administración a largo plazo de dicho agente para dichos pacientes o en mantenimiento tras trasplante ha documentado mejoras en SLP sin precedentes, mientras que lenalidomida en combinación con dexametasona ha mostrado remisiones profundas y duraderas para los pacientes con enfermedad en recaída y/o refractaria.

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

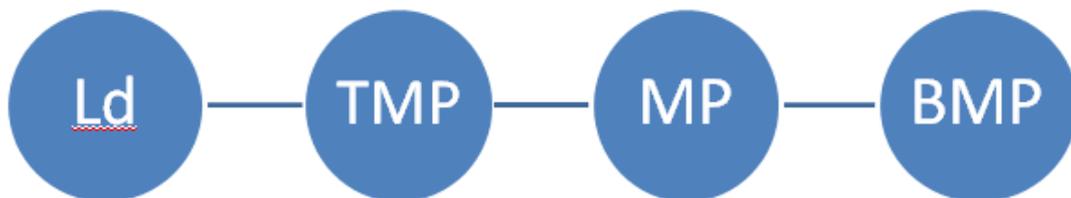
#### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Ante la falta de comparaciones directas se va a recurrir a comparaciones indirectas realizadas frente a las mejores alternativas en la misma indicación. Como alternativas terapéuticas tenemos talidomida o bortezomib, en combinación o no con melfalán/prednisona.

Para la comparación indirecta, se empleará el ensayo principal de lenalidomida/dexametasona (Benboubker et al), que compara Ld vs MTP. Para la siguiente comparación indirecta, se recurrirá a uno de lo de los ensayos principales que evalúa MTP vs MP, el ensayo de Facon et al(24) (IFM 99-06). Para la misma comparación, se identificaron los ensayos IFM 01-01, HOVON 09, GIMEMA, NORDIC, que junto al IFM 99-06 ya fueron objeto de un metanálisis(25), no obstante, de acuerdo a los criterios de inclusión y a los ciclos programados de MTP, el ensayo IFM 99-06 es el que más se ajusta al FIRST. Si bien en los criterios de inclusión en el protocolo del ensayo sólo incluyen a pacientes mayores de 65 años, en la publicación especifican que también incluyen a aquellos menores de 65 años no candidatos a QT a altas dosis (QAD), en contraste con Benboubker et al que incluyen también a pacientes menores de 65 años, pero no candidatos a trasplante. Además, en el IFM 99-06, se programan un total de 12 ciclos de MTP, al igual que en Benboubker et al. Cabe destacar, además, que la dosis de talidomida en IFM 99-06 no está especificada, pero admiten un máximo de 400 mg/día. Para la última comparación, se empleará el ensayo de San Miguel et al(26) (VISTA), que compara Bortezomib+MP (BMP) vs MTP. En este caso, entre las deficiencias de la comparación caben destacar que se emplean menos ciclos de MTP en el VISTA, y la diferencia en el seguimiento del estudio VISTA, que con respecto a SLP es de 16,3 meses, bastante inferior en comparación al estudio FIRST y al estudio IFM 99-06, que es de 37 y 51,5 meses respectivamente.

Por último, sólo en el ensayo de Benboubker et al la SLP es la variable primaria, siendo secundaria en los otros dos ensayos.



<b>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</b> <b>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</b> <b>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</b>	<b>LENALIDOMINA</b> <b>Mieloma múltiple (1 línea)</b>
--	--

Estudio	Tratamientos comparados	Dosis	Pacientes incluidos	Tiempo de seguimiento	Variable	HR (IC95%)	p
Benboubker et al (FIRST)	Ld vs MTP	Ld (N=535): lenalidomida 25 mg/día los días 1 a 21 cada 28 días, dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15, y 22, cada 28 días.	Pacientes con mieloma múltiple sintomático, medible, no tratados previamente, y que fueran igual o mayores de 65 años o fueran menores de 65 años y no candidatos a THP	45,5 meses**	1ª: SLP	0,69 (0,59-0,80)	<0,001
		MTP (N=547): melfalán 0,25 mg/kg/día los días 1 a 4, prednisona 2 mg/kg/día los días 1 a 4, y talidomida 200 mg/día cada 42 días x 12 ciclos					
Facon et al (IFM 99-06)	MTP vs MP	MTP (N=125): melfalán 0,25 mg/kg/día los días 1 a 4, prednisona 2 mg/kg/día los días 1 a 4 y talidomida no estandarizada (máximo 400 mg/día), cada 42 días x 12 ciclos.	Pacientes con mieloma múltiple sintomático, medible, no tratados previamente, y que fueran igual o mayores de 65 años o fueran menores de 65 años y no candidatos QAD	51,5 meses	1ª: SG	0,59 (0,46 -0,81)	0,0006
		MP (N=196): melfalán 0,25 mg/kg/día los días 1 a 4, prednisona 2 mg/kg/día los días 1 a 4 cada 42 días x 12 ciclos.					
San Miguel et al (VISTA)*	BMP vs MP	MP (N=338): melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> los días 1 a 4 y prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> los días 1 a 4 cada 42 días x 9 ciclos.	Pacientes mayores de 18 años, no candidatos a QAD o THP a causa de: edad > 65 años o < 65 por alguna comorbilidad que afecte negativamente a la tolerancia de QAD o THP.	36,7 meses	1ª: SG	0,65 (0,51-0,84)	<0,05
		VMP (N=344): melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> los días 1 a 4, prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> los días 1 a 4 y bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, y 32 durante los ciclos 1 a 4, y los días 1, 8, 22 y 29 los ciclos 5 al 9.			SG*	0,695* (0,57-0,85)	<0,001*
				60,1 meses*	2ª: SLP A los 16,3 meses	0,61 (0,49-0,76)	<0,05

\*Datos obtenidos de la FDA

\*\* Datos actualizados a 3 de marzo de 2014

Si comparamos los resultados de la variable que vamos a considerar en la comparación indirecta entre los brazos de los ensayos obtenemos los siguientes (tenemos que cerciorarnos de que la SLP entre los grupos iguales sea parecida, es decir, que en los dos ensayos que tienen MTP la SLP sea parecida, al igual que la SLP con MP en los dos ensayos comparados).

Estudio	BRAZO comparado	SLP (mediana)
Benboubker et al	MTP	21,9 meses
Facon et al	MTP	27,5 meses
Facon et al	MP	17,8 meses
San Miguel et al	MP	15,2 meses

Tras la comparación indirecta por la calculadora de ITC(27), el resultado obtenido es el siguiente:

Comparación indirecta ajustada		
	HR (IC 95%)	p
SLP Ld vs BMP	0,577 (0,40-0,84) *	<0,05

\*Comparación realizada con los datos actualizados a 3 de marzo de 2014

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **Chen et al(28)**, de la organización *Cancer Care Ontario*, publicaron esta guía en 2013 con recomendaciones sobre el uso de lenalidomida en MM:

Sintomático-Asintomático

- MM asintomático no tratado previamente: no se recomienda el uso de lenalidomida sola o en combinación
- MM sintomático no tratado previamente: no se recomienda lenalidomida sola. En combinación con dexametasona es una opción aceptable. La dosificación puede ser tanto 25 mg los días 1-28 cada 35 días o los días 1-21 cada 28. Se recomienda dexametasona a dosis bajas, aunque determinados pacientes (función renal deteriorada, hipercalcemia o hiperviscosidad sanguínea) podrían beneficiarse de dexametasona a dosis altas.

Candidatos o no candidatos a trasplante:

- No se encontraba disponible ningún ensayo que comparara lenalidomida sola con algún régimen sin lenalidomida en primera línea para candidatos y no candidatos. Comenta los resultados de *Zonder et al* y *Rajkumar et al*, haciendo hincapié en que ambos estudios tuvieron que ser parados.

Subgrupos que podrían beneficiarse:

- En pacientes con MM no tratado, la evidencia es insuficiente para recomendar lenalidomida en algún subgrupo. Cuando se combina con dexametasona, el uso de dosis bajas en comparación con dosis altas sería preferible desde una perspectiva de seguridad, sin tener en cuenta la edad. En dos análisis por subgrupos basados el estudio de Rajkumar, mostró mejora en SG en todos los grupos de edad tratados con dosis bajas de dexametasona en vez de con dosis altas.

Mantenimiento o consolidación

- No candidatos a trasplante: La evidencia es insuficiente.

- **International Myeloma Work Group (2014)(29)**. Recomendaciones para pacientes con MM no candidatos a THP. Se contempla Ld y MPL como régimen de inducción en pacientes en mejor estado y Ld cuando están peor, así como lenalidomida en mantenimiento hasta progresión. Recomendaciones:

- Pacientes en buen estado deben recibir terapia a dosis plena. Grado A/Ib: Ld, MPL+L (entre otras).
- Ld, MPL+L presentan la ventaja de ser oral y que no provoca neuropatía periférica.
- Pacientes en mal estado: Corticoesteroide más talidomida, bortezomib o lenalidomida (ésta última igualmente efectiva tanto en pacientes jóvenes como en adultos).

- En mantenimiento es una opción, pero se debe tener en cuenta el riesgo de segundas neoplasias primarias. No existe ningún mantenimiento “validado” para pacientes no candidatos a trasplante.
- **European Myeloma Network (2014)(30)**. Recomendaciones específicas para pacientes no candidatos a THP:
  - BMP o MTP son los estándares de tratamiento (1A). Los esquemas con bortezomib semanal son preferible debido a su excelente tolerancia, menor polineuropatía y mayor duración de tratamiento, sobre todo en pacientes mayores, en mal estado o frágiles (2B). MPL+L aumenta SLP, pero se necesitan más datos de SG. Ld es una opción efectiva para este tipo de pacientes (2B).
- **NCCN**. La guía más actualizada para el tratamiento de MM es la guía NCCN (enero 2016), ya comentada previamente en el apartado 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias*.

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Actualmente se dispone del EPAR de lenalidomida, así como el IPT. Se muestra un resumen de los resultados y conclusiones.

- EPAR(11):

En el análisis de SLP del estudio MM-015 (Palumbo et al) basado la evaluación por investigadores (corte a 30 de abril de 2013) ha aportado evidencia convincente de la eficacia de lenalidomida con una mejora significativa en adultos con MM no tratado previamente no candidatos a trasplante. El HR fue de HR=0,37, IC95% 0,27-0,50,  $p < 0,001$ ). La mejora en la mediana de SLP entre los brazos de MPR+R vs MPp+p fue de 14,3 meses A los tres años tras la randomización, un 39% estimado de pacientes no habían progresado o muerto en el brazo de MPR+R comparado con un 6% en el brazo de MPp+p. A los 4 años tras la randomización, 29% de sujetos en el brazo MPR+R seguían libres de evento comparado con un 5% en el grupo de MPp+p.

Los resultados para la variable secundaria de eficacia (tasa de respuesta) concuerdan con los obtenidos para SLP; muestran una superioridad de MPR+R sobre MPp+p: la adición de lenalidomida a la inducción con MP estuvo asociada con una tasa de respuesta notablemente superior (78,9% y 75,8%, respectivamente) comparado con 54,5% para MP solo (brazo MPp+p) ( $p < 0,001$ ).

La mediana de la duración de respuesta fue mayor para MPR+R (26,5 meses) comparada con MPR+p (12,4 meses) y MPp+p (12,0 meses).

Durante la evaluación, la CHMP planteó una objeción importante acerca de la ausencia de una tendencia demostrada en SG a favor de MPR+p o MPR+R. El HR observado fue 0,95 (95% CI: 0,70–1,29), a favor de MPR+R. La mediana en SG fue de 55,9 meses para MPR+R y 53,9 meses para MPp+p y la SG estimada a 5 años fue del 47% para MPR+R y 44% para MPp+p. El HR para SF entre los brazos MPR+R vs MPp+p se podría esperar en 0,8 (no 0,95) basado en la mejora en PFS, si no está confundido. Se consideran y discuten potenciales factores que influyen en SG. El elevado cruzamiento (60% de pacientes) hacía regímenes con lenalidomida desde el grupo MPp+p parece dar una explicación. Si el cruzamiento fue la principal causa de ausencia de diferencia en SG, esto se debería haber reflejado en SLP2. La diferencia de medianas en SLP, sin embargo, sólo ha descendido desde aproximadamente 14 meses (27 meses vs 13 meses) en los análisis de SLP1 a 11 meses (40 meses vs 29 meses). Es de destacar que las curvas de SLP siguieron una distribución no exponencial significando que centrarse en las medianas solamente podría ser engañoso y que el HR aumentó de 0,37 (SLP1) a 0,70 (SLP2). Además, un desequilibrio en los factores de riesgo contribuyó a la mayor tasa de casos de muertes antes de la progresión durante el tratamiento de inducción comparando MPR+R con MPR+p. Esto también ha contribuido a la ausencia de un beneficio de supervivencia global para el grupo MPR+R.

Los resultados del análisis actualizado a 3 de marzo de 2014 del estudio MM-020 (Benboubker et al) mostraron una mejora significativa en SLP para el brazo de Ld comparado con MPT (HR 0.69, 95% CI 0.59 - 0.80,  $p < 0.001$ ), así como una reducción del 31% en el riesgo de progresión o muerte. La mediana de seguimiento era de 45,5 meses con 697 eventos ocurridos, representando un 43% (697/1623) de la población ITT.

Consistente con la mejora en SLP, han ocurrido menores muertes hasta ahora en el brazo Ld (208/535 o 38,9%) comparado con el brazo Ld18 (228/541 o 42,1%) o con el brazo MPT (261/547 o 47,7%). Los resultados indican una reducción del 25% en el riesgo de muerte a favor de Ld vs MPT (HR = 0.75, 95% CI 0.62-0.90,  $p=0.002$ ) con una mejora de 10,4 meses en la mediana de SG. Una simulación del peor escenario posible, asignando 36 muertes adicionales (para alcanzar el 50% de eventos en SG para la población ITT) a cada brazo de Ld y a MPT sigue mostrando un HR estimado de 0,79 (95% CI 0.64-0.91) con un log-rank p-valor de 0,002.

La mejora significativa en SLP está apoyada por la QoL en el ensayo MM-020, no así en MM-015.

El estudio ECOG E4A03 fue un estudio randomizado fase III de lenalidomida más dosis estándar de dexametasona (RD) vs lenalidomida más dosis bajas de dexametasona (Ld) en paciente con MMND para candidatos o no a trasplante. Sus resultados han mostrado que las dosis bajas de dexametasona otorga beneficio en términos de eficacia (mayor SG, reducción de muerte prematura) y seguridad (menor toxicidad de dexametasona) que en RD. Sin embargo, terapia en primera línea en MM difiere cuando los pacientes son candidatos a trasplante o no, por lo que los resultados de este ensayo sólo apoyan para la selección en el régimen de dosis de Rd para el estudio MM-020.

El estudio SWOG S0232 fue un fase III comparado la combinación de lenalidomida más dosis estándar de dexametasona (RD) frente a placebo más dosis estándar de dexametasona en paciente con MMND que no van inmediatamente a trasplante hematopoyético. La contribución de este ensayo a la extensión de la indicación pertenece a la elección de la dosis de la dexametasona.

### Conclusiones

Los resultados de los dos estudios pivotaes MM-015 (Palumbo et al) and MM-020 (Benboubker et al) se consideran de relevancia clínica. La mejora en SLP clínicamente relevante y estadísticamente significativa junto a los resultados en SG apoyan un beneficio clínico asociado con lenalidomida en la población objetivo.

#### - IPT(12):

En el estudio FIRST (MM-020) la combinación de lenalidomida con dexametasona administrada hasta progresión (Rd) mostró ser superior, en términos de SLP, a la combinación de melfalán más prednisona y talidomida hasta un máximo de 12 ciclos (MPT) (26 vs 21,9 meses) y a la combinación de lenalidomida con dexametasona hasta un máximo de 18 ciclos (Rd18) (26 vs 21 meses), con un perfil de toxicidad manejable (18). El grupo tratado con Rd mostró ser superior al grupo tratado con MPT (58,9 vs 48,5 meses) en términos de SG, con diferencias estadísticamente significativas (HR 0,75). Sería interesante disponer de comparaciones directas del tratamiento de lenalidomida hasta progresión frente al tratamiento hasta progresión con talidomida o bortezomib. En el análisis de subgrupos del estudio MM-020 se observa que el beneficio de Rd no fue numéricamente consistente en pacientes con un perfil de alto riesgo citogenético o con peor estado funcional (ECOG 1-2). En pacientes con riesgo citogenético bajo (82%), se obtiene un HR de 0,69; frente al HR de 1,23 en pacientes con riesgo citogenético elevado, si bien el tamaño de muestra del subgrupo de alto riesgo citogenético (43+47) limita la solidez de las conclusiones. En cuanto al estado funcional ECOG (ECOG PS), los pacientes con ECOG PS 0 (29%) se asocian a un HR de 0,54 vs 0,81 y 0,80 con ECOG PS 1 y ECOG PS 2 respectivamente. Parece, por tanto, que el riesgo citogenético junto con el estado funcional podría influir a la hora de maximizar el beneficio, aunque debido al carácter exploratorio inherente al análisis de subgrupos, es difícil establecer recomendaciones.

Del análisis de las curvas de SLP del estudio MM-020 se desprende que el beneficio es mayor en aquellos pacientes que continúan el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida

Por otro lado, en el estudio MM-015 lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de terapia de mantenimiento con monoterapia con lenalidomida (MPR+R) también ha mostrado mayor SLP (27,4 meses) que la inducción con melfalán y prednisona (MP) (13,1 meses) y que melfalán, prednisona y lenalidomida (MPR) (14,3 meses) en ambos casos sin terapia de mantenimiento, sin embargo, el aumento en la SLP no se traduce en un aumento de la SG estadísticamente significativo. En el análisis de subgrupos del estudio MM-015 se observa que MPR+R podría no mejorar la SLP en comparación con MP en pacientes >75 años.

No existen comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre el tratamiento de lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad (Rd) y esquemas basados en bortezomib como para determinar la mejor estrategia de tratamiento. Si bien en términos de SLP el esquema Rd vs MPV es mejor, no podemos afirmar que sea superior.

La eficacia de bortezomib en paciente con MMND se demostró en un ensayo clínico fase III, MMY-3002 VISTA (Velcade as Initial Standard Treatment: Assessment with melphalan and prednisone) (22), que comparó la combinación bortezomib, melfalán y prednisona (MPV) con la combinación melfalán y prednisona (MP) en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente hasta un máximo de 9 ciclos. Este estudio mostró que añadir bortezomib a melfalán y prednisona (MPV) mejoraba la SLP (18,3 vs 14 meses) [HR 0,61, IC95% (0,49; 0,76)] y la SG (56,4 vs 43,1 meses) [HR 0,695; IC95% (0,567; 0,852)] frente a MP (este beneficio en la SG de 13,3 meses se observó en la mayoría de los subgrupos excepto en el grupo con alteraciones citogénicas de alto riesgo).

Para talidomida, se ha publicado un metaanálisis de 6 ensayos clínicos randomizados que incluyen datos de 1.685 pacientes con MMND >65 años que compara MP con MPT (MP más talidomida), en el que la adición de talidomida a MP se asocia con una mejora significativa en la SLP [HR 0,68, IC95% (0,61; 0,76)] 20,3 meses con MPT vs 14,9 meses con MP. En cuanto a SG la diferencia no fue estadísticamente significativa [HR 0,82, IC95% (0,66; 1,02)], 39,3 meses con MPT vs 32,7 meses con MP. La ventaja en SG sólo se confirmó en 3 de los 6 ensayos incluidos en el metaanálisis.

Bendamustina asociada a prednisona tiene indicación en primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en >65 años, no candidatos a autotrasplante de células progenitoras, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib (31), y aunque su uso es infrecuente, podría estar indicado en pacientes mayores con estadios avanzados de la enfermedad que no sean candidatos a trasplante y no se puedan emplear las otras alternativas disponibles.

Las comparaciones entre los estudios son difíciles debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes, la duración del tratamiento y el uso de regímenes de mantenimiento. El ensayo clínico con lenalidomida MM-020 reclutó a una población de mayor edad y con peor pronóstico que los ensayos con otros fármacos. Se debe tener en cuenta que en personas mayores de 75 años el beneficio se puede perder al combinar los tratamientos con prednisona y que la exposición al melfalán se asocia a un riesgo incrementado de mielodisplasia o leucemia aguda. En este subgrupo se debe tener precaución, así como en aquellos pacientes con Clcr <60 ml/min. En estos casos, bortezomib no precisa ajuste de dosis según filtrado glomerular, a diferencia de lenalidomida.

#### Conclusiones:

Las combinaciones de lenalidomida (lenalidomida con dexametasona y lenalidomida con melfalán más prednisona seguido del tratamiento continuado con lenalidomida en monoterapia) hasta progresión o toxicidad inaceptable, aportan beneficio, especialmente en supervivencia libre de progresión, frente a la combinación de talidomida con melfalán y prednisona o melfalán y prednisona respectivamente en pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante autólogo. Las comparaciones indirectas parecen mostrar que lenalidomida presenta mayor supervivencia libre de progresión que bortezomib. Sin embargo, con los datos disponibles no es posible concluir que las combinaciones con lenalidomida sean superiores a las combinaciones de bortezomib. En la elección del tratamiento se deberán considerar la tolerabilidad y efectos adversos propios de cada alternativa.

**CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT** La elección entre las combinaciones de lenalidomida y las de bortezomib deberán considerar criterios de eficiencia.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

En la indicación actual aprobada, no se dispone de opiniones de expertos.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

No disponible.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de lenalidomida se recurrió a las 3 referencias expuestas anteriormente.

#### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio principal de Benboubker et al, los eventos adversos más frecuentes eran comparables entre los brazos Ld y Ld18, y fueron diarrea, anemia, estreñimiento, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones más comunes de grado 3-4 incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipokalemia, rash, cataratas, linfopenia, disnea, trombosis venosa profunda, hiperglucemia y leucopenia. En el brazo de Ld hubo mayor frecuencia de infecciones que con MTP. Hubo más infecciones graves de grado 3-4 en el brazo Ld en comparación con Ld18 y con MTP.

En Ld, las reacciones graves que provocaron interrupción o discontinuación del tratamiento fueron las infecciones (28,8% y 3,4% respectivamente); las reducciones de dosis se debieron a eventos hematológicos (10,7%).

En ambos brazos de lenalidomida, en los primeros 6 meses de tratamiento se producían la mayor parte de eventos adversos, y la frecuencia disminuye a lo largo del tiempo hasta permanecer estable a lo largo del tratamiento, excepto las cataratas, cuya frecuencia incrementa un 0,7% los 6 primeros meses hasta un 9,6% en el 2º año de tratamiento con Ld. Con respecto a la mayor incidencia de eventos cardiacos, los autores aclaran que se producen en los primeros meses de tratamiento, y que no parecen ser debidos al tratamiento, sino a algún tipo de factor de riesgo no identificado que hacía al grupo de Ld más predisponente para este tipo de eventos.

#### Referencia:

Benboubker, L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma (FIRST trial). N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17

Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional.

#### Resultados de seguridad

Eventos hematológicos grado 3-4	Ld N= 535	Ld18 N= 541	MTP N=547	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
-Neutropenia	27,7% (148)	26,4% (143)	43% (234)	Ld vs Ld18 +1,2% ([-4,1%]-6,5%) Ld vs MTP -15% ([-20,7%] - [-9,5%])	>0,05 <0,05	- -7 (-11 a -5)
-Anemia	18,1% (97)	15,7% (85)	18,6% (102)	Ld vs Ld18 +2,4% ([-2,1%]-6,9%) Ld vs MTP -0,5% ([-5,1%] -4,1%)	>0,05 >0,05	- -

- Trombocitopenia	8% (44)	8% (43)	11% (60)	Ld vs Ld18 +0,3% [-3,0%]-3,5%) Ld vs MTP -2,7% [-0,8%]-6,2%)	>0,05 >0,05	- -
- Linfopenia	6% (30)	3% (18)	7% (37)	Ld vs Ld18 +2,3% [-0,2%]-4,7%) Ld vs MTP -1,2% [-4,0%]-1,7%)	>0,05 >0,05	- -
- Leucopenia	5% (24)	6% (30)	10% (53)	Ld vs Ld18 -1,1% [-3,7%]-1,5%) Ld vs MTP -5,2% [-8,2%]-[-2,2%])	>0,05 <0,05	- -20 (-46 a -13)
<b>Eventos no hematológicos grado 3-4</b>	<b>Ld N= 535</b>	<b>Ld18 N= 541</b>	<b>MTP N=547</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
-Infecciones	28,8% (154)	21,8% (118)	17% (93)	Ld vs Ld18 +7% (1,8%-12,2%) Ld vs MTP +11,8% (6,8%-16,7%)	<0,05 <0,05	15 (9 a 56) 9 (6 a 15)
-Trastornos cardiacos	11,8% (63)	7,2% (39)	8,4% (46)	Ld vs Ld18 +4,6% (1,1%-8,1%) Ld vs MTP +3,4% [-0,2%]-7,0%)	<0,05 >0,05	22 (13 a 91) -
- Neumonía	8% (43)	8% (45)	6% (31)	Ld vs Ld18 -0,3% [-3,6%]-3,0%) Ld vs MTP +2,4% [-0,6%]-5,4%)	>0,05 >0,05	- -
- TVP o EP* o ambos	8% (42)	6% (30)	5% (29)	Ld vs Ld18 +2,3% [-0,7%]-5,3%) Ld vs MTP +2,5% [-0,4%]-5,5%)	>0,05 >0,05	- -
- Astenia	8% (41)	6% (33)	6% (32)	Ld vs Ld18 +1,6% [-1,5%]-4,6%) Ld vs MTP +1,8% [-1,2%]-4,8%)	>0,05 >0,05	- -
- Cansancio	7% (39)	9% (46)	6% (31)	Ld vs Ld18 -1,2% [-4,4%]-2,0%) Ld vs MTP +1,6% [-1,3%]-4,6%)	>0,05 >0,05	- -
- Dolor de espalda	7% (37)	6% (34)	5% (28)	Ld vs Ld18 +0,6% [-2,3%]-3,6%) Ld vs MTP +1,8% [-1,0%]-4,6%)	>0,05 >0,05	- -
- Hipokalemia	7% (35)	4% (20)	2% (11)	Ld vs Ld18 +2,8% (0,2%-5,5%) Ld vs MTP +4,5% (2,1%-6,9%)	<0,05 <0,05	36 (19 a 501) 23 (15 a 48)
- Hiperglucemia	5% (28)	4% (23)	2% (9)	Ld vs Ld18 +1,0% [-1,6%]-3,5%) Ld vs MTP +3,6% (1,4%-5,8%)	>0,05 <0,05	- 28 (18 a 72)
- Rash	6% (33)	5% (28)	5% (28)	Ld vs Ld18 +1,0% [-1,8%]-3,8%) Ld vs MTP +1,0% [-1,7%]-3,8%)	>0,05 >0,05	- -
- Cataratas	6% (31)	3% (14)	1% (3)	Ld vs Ld18 +3,2% (0,8%-5,6%) Ld vs MTP +5,2% (3,2%-7,3%)	<0,05 <0,05	32 (18 a 126) 20 (14 a 32)
- Disnea	6% (30)	4% (22)	3% (18)	Ld vs Ld18 +1,5% [-1,0%]-4,1%) Ld vs MTP +2,3% [-0,1%]-4,8%)	>0,05 >0,05	- -
- Estreñimiento	2% (12)	2% (10)	5% (29)	Ld vs Ld18 +0,4% [-1,3%]-2,1%) Ld vs MTP -3,1% [-5,3%]-[-0,8%])	>0,05 >0,05	- -33 (-125 a -19)
- Neuropatía sensorial periférica	1% (6)	<1% (2)	9% (51)	Ld vs Ld18 +0,8% [-0,3%]-1,8%) Ld vs MTP -8,2% [-10,8%]-[-5,6%])	>0,05 <0,05	- -13 (-18 a -10)

\*Trombosis Venosa Profunda, Embolia Pulmonar.

En el ensayo de Zonder *et al*, la neutropenia de cualquier grado fue el evento adverso más frecuente en el grupo de LEN/DEX en comparación con PBO/DEX (43,8% vs 19,1%; RAR 24,6% (11,9%-37,3%)  $p < 0,001$ ), siendo significativa la diferencia para la neutropenia de grado 3-4 (21% vs 5%;  $p = 0,0009$ ), así como trombocitopenia (35,4% vs 21,3%, RAR 14,1% (1,5% - 26,8%)  $p = 0,03$ ). Con respecto a los eventos no hematológicos, las infecciones fue el evento adverso más común, así como los eventos tromboembólicos.

En Palumbo *et al*, en la fase de mantenimiento los eventos más comunes fueron de tipo hematológico, sobre todo en los grupos de lenalidomida en comparación con el control (MPp+p).

- Neutropenia grado 4: MPL+L, 52 (35%) vs MPL+p 49 (32%), no significativo. MPL+L, 52 (35%) vs MPp+p 12 (8%), RAR 37,1% (47,5% - 26,6%,  $p < 0,05$ ).
- Trombocitopenia de grado 4: MPL+L, 17 (11%) vs MPL+p 19 (12%), no significativo. MPL+L, 17 (11%) vs MPp+p 6 (4%), RAR 7% (13,3% - 1,5%,  $p < 0,05$ )

Las infecciones fueron el evento adverso no hematológico más común, seguido de eventos tromboembólicos, que ocurrieron en un 3% de pacientes tratados con lenalidomida frente al 1% del grupo placebo. En la fase de mantenimiento de MPL+L, la aparición de nuevos eventos adversos de grado 3-4 fue muy baja (del 0 al 6%). La tasa anual de tumores primarios invasivos de aparición secundaria fue del 7% con MPL+L, 7% con MPL+p, y del 3% con MPp+p, no significativo en ningún caso.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

→ Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios referente al **posible riesgo de segundas neoplasias primarias por Lenalidomida**(31).

Los resultados procedentes de los estudios clínicos realizados con Lenalidomida fuera de su indicación autorizada muestran una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas de tipo primario en pacientes tratados con lenalidomida.

→ Alerta de la *European Medicines Agency* para incluir entre los efectos adversos el riesgo de **rabdomiolisis**, sobre todo cuando se combina con estatinas(32).

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Las advertencias y precauciones especiales de empleo según la ficha técnica son:

### - Contraindicaciones:

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los pacientes no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

### - Otras advertencias y precauciones especiales de empleo:

**Infarto de miocardio:** Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

**Tromboembolismo venoso:** En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 13 g/dl. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

**Neutropenia y trombocitopenia:** La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida-dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo-dexametasona. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida-dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo-dexametasona. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente. La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida-dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo-dexametasona. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis. Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes. Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

**Insuficiencia renal:** Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

**Función tiroidea:** Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea.

**Neuropatía periférica:** La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

**Reacciones cutáneas graves:** Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ o de NET, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

**Segundas Neoplasias Malignas Primarias (SNMP):**

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), SMD) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,74 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100-personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

**Trastornos hepáticos:** Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida-dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Los factores de riesgo pueden ser una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos.

Se notificaron con lenalidomida resultados anómalos con frecuencia en las pruebas de función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Cuando los parámetros vuelvan a niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

El laboratorio que comercializa el fármaco ha remitido recientemente una notificación a los profesionales sanitarios alertando de estos trastornos hepáticos en pacientes con factores de riesgo asociados: enfermedades hepáticas víricas preexistentes, niveles basales elevados de enzimas hepáticas y posiblemente el tratamiento con antibióticos.

#### **Tolerancia en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG  $\leq 2$  o CLcr  $< 60$  ml/min cuando se administra lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG  $\leq 2$  o el CLcr  $< 60$  ml/min (ver secciones 4.2 y 4.8).

#### **- Interacciones:**

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

**Anticonceptivos orales:** No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

**Warfarina:** La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

**Digoxina:** La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida resultó en un aumento de la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

**Estatinas:** Cuando se administran estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rhabdmiolisis, que puede ser simplemente aditivo.

**Sobredosis:** No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	medicamento				
	Lenalidomida REVLIMID® 25 mg / cápsula	Lenalidomida REVLIMID® 10 mg / cápsula	Bortezomib VELCADE® 3,5 mg / vial	Talidomida THALIDOMIDE CELGENE® 50 mg / cápsula	Bendamustina ACCORD® 100 mg / vial
Precio unitario (PVL+IVA)	239,53 €	200,53 €	937,49 €	13,52 €	170,86 €
Posología	25 mg / 24 h	10 mg / 24 h	1,3mg/m <sup>2</sup>	200 mg / día	150 mg/m <sup>2</sup>
Coste día	239,53 €	200,53 €	937,49 €* 937,49 €*	54,08 €	512,58 €* 512,58 €*
Coste ciclo	25 mg los días 1 al 21 cada 28 días  5.030,13 €	10 mg los días 1 al 21 cada 28 días  4.211,13 €	1º al 4º ciclo: días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. 7.499,92 € / ciclo  5º al 9º ciclo: días 1, 8, 22 y 29. 3.749,96 € / ciclo	1 ciclo = 6 semanas  2.271,36 €	Días 1 y 2 cada 28 días  1.025,16 €
Coste tratamiento completo	99.165,42 € <sup>1</sup>	139.869,68 € <sup>4</sup>	9 CICLOS (29999,68+14999,84) 44.999,52 €	12 CICLOS 27.256,32 €	6.971,08 € <sup>2</sup>
Costes directos asociados	- <sub>3</sub>	25,88 € + 1,67 € <sup>5</sup> / ciclo 9 ciclos = 247,95 €	31,95 € + 1,11 €** / ciclo 9 ciclos = 297,54 €	35,94 €+1,67 €*** / ciclo 12 ciclos = 451,37 €	1,11 €**** / ciclo 6,8 ciclos = 7,58€
Coste global	99.165,42 €	140.117,63 €	45.297,06 €	27.707,69 €	6.978,67 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	-	+ 40.952,21	-53.868,36 €	-71.457,73 €	-92.186,75 €

1. Duración media del tratamiento en el ensayo Benboubker et al: 18,4 meses
  2. Número de ciclos medio en el ensayo Pönish et al: 6,8
  3. No se considerará el coste de dexametasona 40 mg al ser fórmula magistral en la mayoría de hospitales.
  4. Mediana de SLP en Palumbo et al = 31 meses, que incluiría 9 ciclos con MPL y el resto en mantenimiento con L.
  5. melfalán 0.18 mg/kg/día + prednisona 2 mg/kg/día, los días 1 a 4 cada ciclo. Peso estándar 70 kg.
- \* SC estándar de 1,7 m<sup>2</sup>, sin aprovechamiento de viales.  
\*\* melfalán 9 mg / m<sup>2</sup> + prednisona 60 mg / m<sup>2</sup>, los días 1 a 4 cada ciclo. SC estándar de 1,7 m<sup>2</sup>.  
\*\*\* melfalán 0.25 mg/kg/día + prednisona 2 mg/kg/día, los días 1 a 4 cada ciclo. Peso estándar 70 kg.  
\*\*\*\* prednisona 60 mg / m<sup>2</sup> los días 1 a 4 cada ciclo. SC estándar de 1,7 m<sup>2</sup>.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

**Arikian SR et al (2015)(33).** Se realiza un análisis desde el punto de vista del sistema sanitario de EEUU de la pauta de costes directos totales de cuidado desde el inicio de tratamiento hasta progresión en pacientes con MM tratados con agentes “nuevos”, empleando el tiempo hasta la siguiente terapia (TST) como la medida aproximada de progresión.

Es de tipo retrospectivo, entre 2006 y 2013. Se excluyeron a pacientes candidatos de trasplante, centrándose en aquellos tratados con lenalidomida o bortezomib. Se calcularon los costes promedio directos mensuales, incluidos los gastos médicos y de farmacia, y la pauta de costes totales durante periodos trimestrales. Se incluyeron 2843 pacientes con MMND y 1361 tras recaída.

Los costes totales para pacientes de MMND disminuyeron regularmente, de \$15.734 a \$5082 a los 18 meses tras la terapia. Hasta el inicio de la segunda línea, los costes totales mensuales alcanzaron los \$13.876 y disminuyeron a \$6.446 18 meses después. Aún cuando los niveles de costes en MMND para los meses ordinales individuales fueron similares entre los grupos de LEN y Bortezomib, el TST fue mayor para los esquemas basados en LEN (37 meses). La cohorte tratada con Bortezomib tuvo mayores costes mensuales promedio para MMND y para el periodo común hasta 37 meses tras el inicio de la terapia (\$7534 vs \$10,763 para LEN y Bortezomib, respectivamente). Entre las limitaciones comentan cierta falta de información en mortalidad y estadificación, así como la propia definición del TST basado en cambios de tratamientos o por huecos entre terapias que podrían confundir la progresión real.

La conclusión final es que para pacientes con MMND que reciban esquemas basados en LEN o Bortezomib sin trasplante, seguidos hasta TST, los costes directos mensuales totales (fármacos + médicos) disminuyeron en el tiempo; volviendo casi hasta niveles iniciales al iniciar la segunda terapia, cuando vuelven a seguir el mismo patrón de descenso. Debido al TST mayor para LEN, los costes son >\$3200 menores que los costes totales para Bortezomib durante los 3 primeros años tras inicio de tratamiento, acumulándose hasta casi \$120.000 de ahorro para pacientes que inician LEN.

**Usmani et al (2015)(34).** Se realiza un estudio de coste-efectividad de Ld vs VMP como tratamiento inicial para pacientes con MMND, desde el la perspectiva del pagador en EEUU. Se desarrolló un modelo de supervivencia que estima años de vida esperados (*expected life-years* [LYs]), LYs ajustados por calidad (*quality-adjusted* LYs [QALYs]), costes directos y costes incrementales por QALY y LY ganados asociados al uso de Ld vs VMP durante la supervivencia del paciente. Los datos provienen de ensayos de fase III multinacionales y de NMA. Los costes directos pre-progresión incluyeron costes de Ld y VMP, tratamiento de eventos adversos (incluyendo profilaxis), cuidados rutinarios y monitorización asociados a MM. Los costes post-progresión incluyeron tratamiento siguiente, cuidados rutinarios y monitorización de la enfermedad en progresión; todos obtenidos de la literatura. De descontó un 3% anual de costes y resultados.

La conclusión principal es que se espera que Ld resulte en mejores LY y QALY comparado con VMP, con costes similares por LY para cada esquema. Esto indica que Ld puede ser una alternativa coste-efectiva a VMP como tratamiento inicial en pacientes con MM no candidatos a trasplante, con un incremento en el ratio de coste-efectividad dentro de los niveles actuales en oncología.

**Kim et al (2014)(35).** Compararon los tres brazos del ensayo MM-015 (Palumbo et al) para determinar si la adición de mantenimiento con lenalidomida para el tratamiento primario de MM es coste-efectivo. Emplearon los datos de SLP y de eventos adversos de dicho estudio para el análisis. Se desarrollaron dos nuevas medidas de costo-efectividad denominadas el costo promedio acumulado por paciente (ACCP) y coste acumulativo promedio por superviviente libre

de progresión (ACCPFS). El ACCP del brazo MP fue de \$18.218 compara con \$167.862 para MPL y \$309.173 para MPL+L. El ACCPFS fue mayor para MPL con \$1.555.443 mientras que para MP fue de \$313.592 y para MPL+L fue de \$690.111. MPL+L es superior a MPL en términos de prevención de la primera progresión tras terapia inicial. Sin embargo, la adición de lenalidomida a MP en la inducción y también en el mantenimiento lleva a costes significativos.

**Garrison et al (2013)**(36). Se realiza un análisis farmacoeconómico usando los datos de los ensayos randomizados, a través de un modelo de Markov desde la perspectiva del pagador en EEUU. Se compara VMP con MPT y MPL-L, éstos últimos se emplean a ser superiores a MP en respuesta y resultados. Se usaron los datos de Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma (VISTA; VMP), Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) 99 – 06 (MPT), y MM-015 (MPL-L). Se estimaron los cambios en el estado de salud y la probabilidad de sufrir eventos adversos para cada esquema, costes relacionados y estimaciones específicas de utilidad. Los costes se hicieron en dólares estadounidenses de 2010 y se descontaron al 3%. Los costes médicos directos descontados de vida fueron menores con VMP con \$119.102. Los costes con MPT fueron \$142.452, mientras que con MPL+L fueron \$248.358. Los cálculos de coste-efectividad incrementales proyectaron que VMP podría conferir más ahorro y mejores resultados en comparación con MPT y MPL+L. Concluyen que VMP es muy probable que sea coste-efectivo comparado con MP, MPT y MPL+L.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para el cálculo de CEI, se empleará el ensayo de Benboubker et al referente a la comparación Ld vs MTP. El tratamiento con lenalidomida era continuo hasta progresión, obteniéndose una media de duración de tratamiento de 18,4. Para realizar la comparación, vamos a coger el mismo término, duración media de tratamiento, que para MTP fue de 15,4 meses. Por lo tanto, el coste de dicho tiempo para MTP es de 25.398,67 €, y la diferencia se quedaría en 73.766,75€.

#### Coste Eficacia Incremental (CEI)

##### VARIABLES CONTINUAS

		VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Benboubker et al	Principal	SLP	0,36 años (4,3 meses)	73.766,75 €	204.907,64 €/ALP

Extrapolando que 1 mes de SLP se traducirían en 1 mes de SG para calcular los AVG, el precio de CEI que se obtiene es muy elevado. Para alcanzar los 40.000€/AVG y encontrarse así en el entorno de los dinteles habitualmente aceptados, el precio de lenalidomida debería verse reducido un 85%.

Con respecto a la comparación entre lenalidomida y bortezomib, al no tener una comparación directa los resultados no son eficazmente comparables. Solo diferencia de precio y HR=0,6.

Sin embargo, el coste incremental real podría ser inferior si se considera la estrategia completa. La mayoría de pacientes van a ser tratados antes o después con lenalidomida. Teniendo esto en cuenta, el aumento de coste vendría más por el hecho de que la duración del tratamiento en primera línea sería mayor, que por la comparación de costes con bortezomib. En vista de los recientes resultados y estudios publicados, parece que el mayor TST de lenalidomida en régimen continuo, equipararía en cierto modo los costes con bortezomib en primera línea de tratamiento.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

La incidencia de pacientes que son diagnosticados de mieloma múltiple en España es de 5/100.000habitantes. En un hospital medio que atiende un área de 300.000 habitantes, se estiman 15 pacientes anuales para el tratamiento con lenalidomida.

Habitualmente, se consideran candidatos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) los pacientes menores de 65 años sin comorbilidades significativas que pudieran excluirlos (cardiopatía, diabetes severa, etc.) o problemas sociales graves que dificulten el manejo. Entre 65-70 años, podrán considerarse individualmente si es posible realizar la consolidación con trasplante tras quimioterapia intensiva(37).

La mediana de edad de los pacientes con mieloma múltiple al diagnóstico es, aproximadamente, de 70 años presentando un 27% de ellos edades comprendidas entre 65 y 75 años y un 37% mayores de 75 años(38).

En base a estos datos consideramos que aproximadamente 2/3 de los pacientes diagnosticados de MM no serán candidatos a trasplante, lo que supondría para un hospital de dichas características unos 10 pacientes al año. Asumimos una situación en la que todos los pacientes no candidatos a trasplante emplearían dicho fármaco, ya que la prevalencia de uso de los diferentes regímenes de tratamiento interhospital puede ser muy variada.

**Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
10	73.766,75 €	0,36 AVG	737.667,5 €	3,6 ALP

**7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede.

**7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

Para realizar la estimación del impacto económico se ha tenido en cuenta la incidencia de pacientes que son diagnosticados de mieloma múltiple en España, siendo de 5/100.000 habitantes. En Andalucía, con 8,4 millones de habitantes, corresponderían 420 diagnosticados, de los cuales 2/3 no serían candidatos a trasplante. Esto hace un total de 280 pacientes.

La comparación – impacto se realiza en base a los resultados de CEI obtenidos con Ld vs MTP.

**Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
280	73.766,75 €	0,36 ALP	20,6 millones €	100,8 ALP

**8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

**8.1 Descripción de la conveniencia**

Lenalidomida es un tratamiento oral (1 cápsula / día), al igual que talidomida, pero bortezomib es un tratamiento parenteral (intravenoso o más recientemente subcutáneo). El tratamiento suele administrarse con dexametasona, y los otros dos fármacos se suelen administrar con melfalán + prednisona.

En los pacientes con insuficiencia renal(39), lenalidomida parece un fármaco seguro, pero con la “desventaja” de tener que ajustar la dosis en función del aclaramiento del paciente. Con talidomida no sería necesario hacerlo, pero la evidencia en pacientes con insuficiencia renal

avanzada no es muy extensa. Bortezomib, sin embargo, parece tener un efecto protector de los túbulos renales, lo que lo hace muy adecuado en pacientes con la función renal comprometida.

Se debe tener en cuenta, además, que se deberá dar tratamiento trombotoproláctico mientras dure el tratamiento con lenalidomida (alta incidencia de eventos tromboembólicos).

Al ser oral los pacientes no han de acudir a la unidad de día del hospital a ponerse el tratamiento parenteral, puede dispensarse como paciente externo, aumentando la autonomía del paciente y reduciendo las visitas al hospital.

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En cierto sentido, la administración oral de los tratamientos facilita que el paciente no tenga que acudir al hospital, lo que puede tener un impacto muy positivo en su calidad de vida. Por otro lado, el control de la adherencia es menor con los tratamientos orales, lo que a la larga tendría un impacto negativo en la evolución de la enfermedad. La administración en la unidad de día asegura el correcto control de pautas y dosificación.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Lenalidomida ha sido recientemente aprobada para el tratamiento en primera línea del mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante. Entre las opciones que se pueden destacar en la misma línea, se encuentran bortezomib y talidomida:

- Talidomida, en combinación con un agente alquilante más un corticoesteroide se considera una opción para aquellos pacientes en los que la quimioterapia a altas dosis seguida de un THP se considera inapropiado.
- Bortezomib en combinación con un agente alquilante más un corticoesteroide se considera una opción para aquellos pacientes en los que o la quimioterapia a altas dosis seguida de un THP se considera inapropiada, o se estima que el paciente no podrá soportar los efectos secundarios de talidomida, o tiene alguna contraindicación para su uso. También es posible combinar bortezomib con dexametasona, aunque no es una opción muy común.
- La adición de talidomida o bortezomib ha mostrado aumento de supervivencia frente a melfalán y prednisona solamente. Su posicionamiento relativo dependería de consideraciones de seguridad y coste que exceden la perspectiva de este informe.
- Bendamustina tiene la indicación de 1ª línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en > 65 años, no candidatos a autotrasplante de células progenitoras, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib. No aparece recogida como tratamiento base de primera línea en MM, pero parece tener un hueco en pacientes mayores con estadios avanzados de la enfermedad que no sean candidatos a trasplante y en los que no se puedan emplear las otras alternativas disponibles.

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

- **Eficacia:** En el ensayo principal, Ld mostró superioridad frente a Ld18 y MTP, aumentando la SLP en ambos casos de forma significativa (Ld vs. MTP, 25,5 meses vs. 21,2 meses, HR=0,72; IC95 0,61-0,85; p<0,001; Ld vs Ld18; 25,5 meses vs. 20,7 meses, HR=0,70; IC95 0,60-0,82; p<0,001). Además, también se prolongó la SG a los 4 años con Ld en comparación con MTP (59% vs 51%, HR=0,78; IC95 0,64-0,96; p=0,02). Esta mejora en SG es difícil de cuantificar por la inmadurez del análisis.

En la actualización de 3 de marzo de 2014, tras una mediana de 45,5 meses de seguimiento, el riesgo de progresión o muerte se redujo un 31% en los pacientes que recibían el régimen continuo frente MPT (HR=0,69; IC95% 0,59-0,80;  $p<0,001$ ). También lo redujo en el régimen continuo comparado con los 18 ciclos (HR=0,71; IC95% 0,61-0,83;  $p<0,001$ ). En un análisis interino, la SG se vio beneficiada en el brazo de lenalidomida/dexametasona comparada con MPT (HR=0,75; IC95% 0,62-0,90;  $p=0,002$ ).

Las curvas de SLP sugieren un comportamiento bipoblacional: parece existir una subpoblación con progresión rápida (SLP<22 meses con MPT) que representa aproximadamente la mitad de los pacientes, los cuales no obtienen beneficio suplementario alguno con lenalidomida. En cambio, parece que, en pacientes con un mayor retraso de la progresión, el beneficio sería importante. Sería muy útil identificar marcadores biológicos o epidemiológicos capaces de diferenciar las dos subpoblaciones.

La existencia de estas dos subpoblaciones es consistente con el nulo beneficio de Ld limitada a 18 ciclos (16,8 meses). La suspensión de Ld en ese momento apenas afectaría a los pacientes con progresión rápida, y sí a los que tardarían más en progresar, que son los que obtienen beneficio de mantener la Ld hasta progresión.

La superioridad de Ld sobre MTP, tanto para SLP como SG, se observó en la mayoría de subgrupos. En cambio, el beneficio de Ld parece más cuestionable en pacientes con un perfil de alto riesgo citogenético, con peor estado funcional (PS 1-2) o con niveles elevados de lactato deshidrogenasa.

Las curvas de supervivencia global son aún inmaduras y no recogen los resultados de la subpoblación con mejor pronóstico, ya que apenas llega a la mediana. En la actualización posterior, se sigue observando cierto comportamiento bipoblacional, en el que el grupo de Ld progresa a los 26 meses y los grupos Rd18 y MPT por debajo de 22 meses (21 y 21,9 meses respectivamente).

En estos factores preespecificados, se aprecia una diferencia consistente con el resultado de las curvas de supervivencia, que indicaría que pacientes con mejor pronóstico para el tratamiento con MTP serían los que obtienen beneficio con Ld. En global, el HR de SLP es de 0,81 para Ld vs. MTP. Analizando los tres subgrupos considerados:

- El riesgo citogenético bajo, que presentan un 82% de pacientes incluidos, obtiene un HR de 0,69, frente al HR de 1,23 en pacientes con riesgo citogenético elevado (traslocaciones 4;14 o 14;16, o delección p19). Existe heterogeneidad entre los dos grupos diferenciados por este factor.
- El PS 0, que presentan un 29% de pacientes, se asocia a un HR de 0,54 vs. 0,80-0,81 con PS 1-2. Este factor también diferencia grupos heterogéneos.
- La LDH <200U/L, que presentan también un 82% de pacientes, obtiene un HR de 0,69 vs. 0,96, pero en este caso no se demuestra heterogeneidad significativa.

Ld no se ha comparado con terapias basadas en bortezomib. Según una comparación indirecta con dos comparadores intermedios y, por tanto, elevada probabilidad de sesgos, se obtiene un HR=0,60 a favor de Ld vs. BMP (IC95% 0,41-0,88;  $p<0,05$ ).

En el estudio de Palumbo et al, no existe comparación directa de Ld frente a bortezomib, ni se muestran datos a largo plazo ni se realiza un análisis de subgrupos que oriente sobre los pacientes que mayor beneficio obtendrían del tratamiento con Ld.

- **Seguridad:** En el estudio principal de Benboubker et al, los eventos adversos más frecuentes eran comparables entre los brazos Ld y Ld18, y fueron diarrea, anemia, estreñimiento, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones más comunes de grado 3-4 incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipokalemia, rash, cataratas, linfopenia, disnea, trombosis venosa profunda, hiperglucemia y leucopenia. En el brazo de Ld hubo mayor frecuencia de infecciones

que con MTP. Hubo más infecciones graves de grado 3-4 en el brazo Ld en comparación con Ld18 y con MTP.

La neuropatía sensorial periférica fue prácticamente nula en los brazos de lenalidomida en comparación con el de MTP.

En Ld, las reacciones graves que provocaron interrupción o discontinuación del tratamiento fueron las infecciones (28,8% y 3,4% respectivamente); las reducciones de dosis se debieron a eventos hematológicos (10,7%).

- **Comodidad:** Lenalidomida es oral, al igual que talidomida. Bortezomib es intravenoso (o subcutáneo), requiriendo su administración en la unidad de día con la consiguiente visita del paciente. En pacientes con función renal comprometida, bortezomib parece la opción adecuada.

- **Eficiencia:**

En el cálculo de coste eficacia según la diferencia de medianas con MTP de 4,2 meses, el coste/eficacia incremental de lenalidomida frente a MTP resulta desorbitado, de 229.049,17 €/año libre de progresión. Podría ser inferior si se considerase la estrategia completa, puesto que la mayoría de pacientes van a ser tratados antes o después con lenalidomida. Teniendo esto en cuenta, el aumento de coste vendría más por el hecho de que la duración del tratamiento en primera línea sería mayor.

Parece esencial identificar a las subpoblaciones de pacientes que se beneficiarían en mayor medida con lenalidomida en primera línea, ya que esto ayudaría a reducir sustancialmente el impacto presupuestario tanto local como a nivel autonómico.

En resumen, lenalidomida muestra un balance beneficio/riesgo superior a MTP en pacientes con buen pronóstico, teniendo en cuenta los datos comparativos de SLP y SG. No sabemos si sería superior a un régimen con bortezomib, aunque los resultados de una comparación indirecta ajustada con alta probabilidad de sesgos indican que podría serlo, y esto podría ser relevante en pacientes con progresión lenta, en los que los resultados de Ld frente a MTP son mejores que en el global de pacientes. Su coste es excesivamente elevado con respecto a las alternativas

## 9.2 Decisión

-Ld administrada de forma continua ha mostrado superioridad frente a TMP y frente a Ld-18, pero no ha sido comparada frente a la mejor alternativa, bortezomib.

-En la comparación indirecta ajustada de elaboración propia, Ld es superior a bortezomib, pero esta comparación es muy limitada (con dos comparadores), y, por tanto, presenta alta probabilidad de sesgos.

-El esquema de lenalidomida según el estudio de Palumbo et al (MPL-L), ha mostrado eficacia en SLP, aunque los datos en SG son aún inmaduros.

En el IPT se concluye que “la elección entre las combinaciones de lenalidomida y las de bortezomib deberán considerar criterios de eficiencia”. Siguiendo esta consideración, con las condiciones económicas actuales, podemos concluir que lenalidomida resulta ineficiente en el global de pacientes, por lo que resulta esencial seleccionar aquellos que obtengan mayor beneficio en supervivencia.

Por todo ello, el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía decide clasificarlo como **D-2. SE INCLUYE EN LA GFT** con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno. Esta decisión queda sujeta a la publicación de datos más maduros en supervivencia global.

### 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No se recomienda el uso de lenalidomida en primera línea, a excepción de aquellos pacientes con **PS=0** y **bajo riesgo citogenético**. En estos pacientes, lenalidomida es una opción más de tratamiento, por lo que habrá que considerar en cada caso las distintas estrategias de tratamiento: bortezomib, Ld 25mg continua o Ld 10mg en el esquema MPL-L.

### 9.4 Plan de seguimiento

---

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Revlimid. [Internet]. 2015. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000717/WC500179310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000717/WC500179310.pdf)
2. Neoplasias de células plasmáticas (incluso mieloma múltiple): Tratamiento (PDQ®) [Internet]. National Cancer Institute. [citado 2 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/mieloma/Healthprofessional/page1>
3. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma | 1-guidance | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 2 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta228/chapter/1-guidance>
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016.
5. 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*. 10 de mayo de 2012;366(19):1759-69.
6. 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*. 23 de diciembre de 2010;116(26):5838-41.
7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. enero de 2010;11(1):29-37.
8. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 4 de septiembre de 2014;371(10):906-17.
9. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. abril de 2006;132(4):205-12.
10. Agencia Europea del Medicamento. EPAR Lenalidomida [Internet]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf)
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lenalidomide European Assessment Report [Internet]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000717/WC500184943.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500184943.pdf)
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante - IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf [Internet]. [citado 18 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf>

13. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 4 de septiembre de 2014;371(10):906-17.
14. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 10 de mayo de 2012;366(19):1759-69.
15. Dimopoulos MA, Delforge M, Hájek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, et al. Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*. mayo de 2013;98(5):784-8.
16. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Recuperado a partir de: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
17. Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. 2008. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>.
18. Sun, X et al. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010 Mar 30;340:c117.
19. Krstevska SB, Sotirova T, Balkanov T, Genadieva-Stavric S. Treatment Approach of Nontransplant Patients with Multiple Myeloma. *Mater Socio-Medica*. octubre de 2014;26(5):348-51.
20. Ria R, Reale A, Vacca A. Novel agents and new therapeutic approaches for treatment of multiple myeloma. *World J Methodol*. 26 de junio de 2014;4(2):73-90.
21. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 1 de octubre de 2014;89(10):998-1009.
22. Katja Weisel , Chantal Doyen , Meletios A Dimopoulos , Adrian Yee , Martin Kropff , Juan José Lahuerta , Amber Martin , Karin Travers , Niels Abildgaard , Jin Lu , Jan Van Droogenbroeck , Catarina Geraldes , Mario Petrini , Laurent Voillat , Jean-Pierre Vilque , Eric Voog , Thierry Facon. A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF TREATMENTS FOR PATIENTS WITH TRANSPLANT-INELIGIBLE NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA [Internet]. [citado 18 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://learningcenter.ehawe.org/eha/2015/20th/100786/weisel.katja.a.systematic.literature.review.and.network.meta-analysis.of.html>
23. Zagouri F, Terpos E, Kastiris E, Dimopoulos M-A. An update on the use of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1865-77.
24. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *The Lancet*. 12 de octubre de 2007;370(9594):1209-18.
25. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. abril de 2011;25(4):689-96.
26. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. Agosto de 2008;359(9):906-17.
27. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. 2009. Recuperado a partir de: <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide/download-software>
28. Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M. Lenalidomide in multiple myeloma – a practice guideline. *Curr Oncol*. 2013;20(2):e136-49.

29. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2014;32(6):587-600.
30. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. febrero de 2014;99(2):232-42.
31. Lenalidomida (Revlimid®): posible riesgo de segundas neoplasias primarias. Información sobre seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Marzo 2011. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/marzo/informe-medicamentos.htm>
32. Revlimid-H-C-717-II-56 : EPAR - Assessment Report - Variation. [Internet]. 2013. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/000717/WC500160159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000717/WC500160159.pdf)
33. Arikian SR, Milentijevic D, Binder G, Gibson CJ, Hu XH, Nagarwala Y, et al. Patterns of total cost and economic consequences of progression for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. junio de 2015;31(6):1105-15.
34. Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible US patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ*. 30 de octubre de 2015;0(0):1-16.
35. Kim MY, Sposto R, Swaika A, Asano H, Alamgir A, Chanan-Khan A, et al. Pharmacoeconomic implications of lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. *Oncology*. 2014;87(4):224-31.
36. Garrison LP, Wang S-T, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, et al. The Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U.S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Versus Thalidomide Plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide Plus Melphalan and Prednisone With Continuous Lenalidomide Maintenance Treatment. *The Oncologist*. enero de 2013;18(1):27-36.
37. Mieloma Múltiple. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma?start=6#content>
38. Protocolos de actuación en mieloma múltiple. Grupo Asturiano de Linfoma y Mieloma. 2012; Recuperado a partir de: [http://www.sahh.es/privado/guias\\_galm.pdf](http://www.sahh.es/privado/guias_galm.pdf)
39. Grzasko N, Morawska M, Hus M. Optimizing the Treatment of Patients With Multiple Myeloma and Renal Impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Abril de 2015;15(4):187-98.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento.

**Nombre, fecha y firma:** Miguel Vázquez Real, Emilio J. Alegre del Rey, Silvia Fénix Caballero  
**Marzo 2015.**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento se evalúa.

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

ANEXOS

**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**

**Evaluaciones del riesgo de sesgo**

Benboubker, L., et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma (FIRST trial). N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17

Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Uso de un sistema de voz validado.	Asignación aleatoria	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No tiene enmascaramiento.		Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	No tiene enmascaramiento.		Alto riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	No tiene enmascaramiento.		Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No tiene enmascaramiento.		Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	-	-	-
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Se comentan los resultados relevantes. Además, aportan apéndice suplementario.		Bajo riesgo

**CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**

Benboubker, L., et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma (FIRST trial). N. Engl. J. Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente MTP, cuando en la práctica habitual es emplear bortezomib en primera línea.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La SLP de Ld es superior comparada tanto con Ld18 como con MTP. No obstante, no existen diferencias en SG.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia libre de progresión es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Al ser en primera línea es raro que los pacientes ya tengan neuropatía periférica.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Lenalidomida se posiciona como alternativa en primera línea, lo que podría beneficiar a pacientes en los que las terapias empleadas habitualmente estén contraindicadas.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	-	La falta de enmascaramiento limita su validez interna.





# **8. NIVOLUMAB en Cáncer de pulmón no microcítico escamoso.**

## **AUTORES**

Isabel Castañeda Macías  
Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar  
Emilio J. Alegre del Rey  
Roberto Marín Gil.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# NIVOLUMAB

## Cáncer de Pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2015  
(Revisado junio 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción. ....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	8
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	13
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: .....	13
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.....	16
C. Relevancia clínica de los resultados.....	17
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	17
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	17
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	17
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	17
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	17
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	17
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	18
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	20
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	20
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	20
5.4.3 Opiniones de expertos .....	21
5.4.4 Otras fuentes.....	21
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	21
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	21

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	21
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	23
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	23
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	23
7. AREA ECONÓMICA .....	24
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	24
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	24
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	25
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	25
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	26
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	26
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	26
8.1 Descripción de la conveniencia .....	26
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	27
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	27
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	27
9.2 Decisión .....	28
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	28
9.4 Plan de seguimiento .....	29
10. BIBLIOGRAFÍA .....	29

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Castañeda Macías I, Martínez-Brocal Ogayar I, Alegre del Rey EJ, Marín Gil R. Nivolumab en Cáncer de Pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2016.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Nivolumab

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico tras progresión a régimen de quimioterapia basada en platino

**Autores / Revisores:** Isabel Castañeda Macías<sup>1</sup>, Inmaculada Martínez-Brocal Ogayar<sup>2</sup>, Emilio Jesús Alegre del Rey<sup>3</sup>, Roberto Marín Gil<sup>4</sup>.

1 Hospital Universitario Virgen Macarena, 2 Hospital Xanit Benalmádena, 3 Hospital Universitario Puerto Real, 4 Hospital Universitario Virgen de Valme.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Evaluación para el grupo GHEMA por tratarse de un nuevo medicamento con elevado impacto en atención hospitalaria.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

#### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Nivolumab

**Nombre comercial:** Opdivo ®

**Laboratorio:** Bristol-Myers Squibb Company

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC17

**Vía de administración:** Intravenosa

**Tipo de dispensación:** Hospitalario

**Información de registro:** Opinión positiva EMA para su autorización.

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (notificado)
Vial 40 mg /4 ml	1vial	7069355	650,95 €
Vial 100 mg /10 ml	1vial	7069348	1540,15 €

#### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

##### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

#### Descripción del problema de salud

Definición	<p>Pacientes con CPNM de células escamosas metastásico con progresión durante o posterior a un régimen basado en platino (2ª línea).</p> <p>El cáncer de pulmón se puede clasificar en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15%-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM representan el 80%-85% restante de los cánceres de pulmón).</p> <p>Los principales tipos histológicos del CPNM según la OMS incluye los siguientes tipos histológicos: epidermoide o escamoso (aproximadamente un 25% a 30% ) y los no escamosos, que incluyen adenocarcinoma y el de células grandes.(1)</p> <p>La diferenciación de los tipos histológicos del CP (escamoso frente a no escamoso) es muy importante, ya que permite establecer la estrategia terapéutica a considerar y concretar el tipo de tratamiento. (2)(3)</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>Entre los síntomas destacamos los no específicos, como pérdida de apetito, pérdida de peso y fatiga. Y por otro lado, los síntomas más específicos como tos, aumento de la producción de esputo, disnea, disfonía, dolor torácico y presencia de sangre en el esputo, que se relacionan con la presencia del tumor primario.</p> <p>Además, la diseminación intratorácica del cáncer de pulmón por extensión directa, puede producir otros síntomas diversos. Estos pueden ser causados por la afectación de los nervios, la pared torácica y la pleura, o las estructuras viscerales (como pericardio o esófago).</p> <p>Por ejemplo: la invasión de la pared torácica y la pleura por el tumor primario suele causar dolor torácico localizado o derrame pleural. Por otra parte, la afectación pericárdica y esofágica pueden provocar, respectivamente, derrame pericárdico y disfagia.</p> <p>En otros casos, el CPCNP se vuelve evidente cuando ya se ha diseminado a otras partes del cuerpo, en cuyo caso los primeros síntomas de la enfermedad</p>

	<p>pueden reflejar esta diseminación metastásica. Los lugares más habituales de las metástasis son huesos, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales, pleura y el otro pulmón. Éstas pueden estar presentes en el momento del diagnóstico (en casi el 40 % de los pacientes) o volverse evidentes con el tiempo durante el seguimiento. La caracterización del tumor es crucial, por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad. Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%); por el contrario, los pacientes que debutan con enfermedad en estadio avanzado o metastásico presentan peor pronóstico.(2)</p>																								
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados en todo el mundo en términos de casos (1.61 millones de casos,12,7% del total) y de muertes(1,4 millones de muertes,18,2%).(4) En España, el CP es responsable de 50.800 muertes al año y de 63.400 nuevos casos diagnosticados. En Andalucía podemos hablar de una cifra estimada de 3.850 nuevos casos por año y una mortalidad anual de 3.570 pacientes .(5) Pese al aumento de las cifras absolutas de mortalidad desde 1950, las tasas ajustadas en varones han disminuido. La incidencia en mujeres, inferior a la de otros países, ha aumentado (1 por cada 8,5 varones). Más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen más de 70 años y la proporción de adenocarcinomas ha aumentado en el mundo, aunque en España, la estirpe epidermoide o escamosa es la predominante (24-50,5%).(6)(7) Un 25-50% de los pacientes recibe solo medicación paliativa, siendo la supervivencia absoluta global del cáncer de pulmón menor del 10% en muchos países. En la mujer la incidencia ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad. Sin embargo, entre la población no fumadora, la incidencia de CP es más elevada en la mujer.(6) A su presentación, sólo el 25% de los CPNM son estadios localizados, y un 35% son estadios localmente avanzados (estadio III o IV). Aproximadamente el 80% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad metastásica en alguna de sus fases evolutivas: 30-40% al diagnóstico, 50% por recidiva de los estadios I-II y 80% por progresión o recaída de los estadios III, y su supervivencia es muy pobre.(8) El CPNM, como hemos dicho, tiene un pronóstico pobre, siendo la mayoría de las personas afectadas de edad avanzada, por lo que afecta a una población en mayor situación de vulnerabilidad, al tener un menor acceso a recursos y apoyo social.(9)</p>																								
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p><b>Supervivencia estimada a 5 años según estadio clínico (TNMc) y patológico (TNMp)(10)</b></p> <table border="1" data-bbox="512 1704 1158 1962"> <thead> <tr> <th>Estadio</th> <th>TNMc</th> <th>TNMP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA</td> <td>61%</td> <td>67%</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>38%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>34%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>IIB T2N1M0 T3N0M0</td> <td>24% 22%</td> <td>39% 38%</td> </tr> <tr> <td>IIIA T3N1M0 T1-3N2M0</td> <td>9% 13%</td> <td>25% 23%</td> </tr> <tr> <td>IIIB T4N0M0 T1-3N3M0</td> <td>7% 3%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Estadio	TNMc	TNMP	IA	61%	67%	IB	38%	57%	IIA	34%	55%	IIB T2N1M0 T3N0M0	24% 22%	39% 38%	IIIA T3N1M0 T1-3N2M0	9% 13%	25% 23%	IIIB T4N0M0 T1-3N3M0	7% 3%		IV	1%	
Estadio	TNMc	TNMP																							
IA	61%	67%																							
IB	38%	57%																							
IIA	34%	55%																							
IIB T2N1M0 T3N0M0	24% 22%	39% 38%																							
IIIA T3N1M0 T1-3N2M0	9% 13%	25% 23%																							
IIIB T4N0M0 T1-3N3M0	7% 3%																								
IV	1%																								
<p>Grados de</p>																									

gravedad / Estadaje	Carcinoma oculto	TX	N0	M0
	Estadio 0	Tis	N0	M0
	Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
	Estadio IB	T2a	N0	M0
	Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N0	M0
	Estadio IIB	T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
	Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0
		T3	N1,N2	M0
		T4	N0,N1	M0
	Estadio IIIB	T4	N2	M0
		Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b	
Tabla tomada del PAI de cáncer de pulmón.(5)				
Carga de la enfermedad	<p>El cáncer de pulmón constituye un problema de salud de enorme magnitud, determinada por su elevada incidencia, morbi-mortalidad y, en consecuencia, por la carga sanitaria y social que ello comporta.(3)</p> <p>Además, el CPNM presenta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores.</p> <p>Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad maligna experimenta algún tipo de trastorno psicológico y puesto que el factor psicológico es una de las dimensiones esenciales de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, el control de éste será una parte fundamental del tratamiento.(9)</p> <p>Diversos autores han cuantificado los valores de utilidad en pacientes con CPNM con diferentes cuestionarios genéricos de CVRS llegando a las siguientes conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herder et al. (Herder 2011) constataron que la puntuación media de utilidad de los pacientes y con CPNM avanzado y progresivo es inferior a la de los de pacientes con CPNM avanzado y estable (0,58 frente a 0,70) según el instrumento genérico de calidad de vida EQ-5D, lo que indica una peor CVRS.</li> <li>• En el estudio de Chouaid et al. (Chouaid 2012) se observó que la utilidad en pacientes con CPNM disminuye a medida que aumenta el número de líneas de tratamiento, según la EQ-5D Escala Visual Analógica (EVA). En pacientes con enfermedad progresiva, la puntuación EVA es diez puntos inferior a la de pacientes con enfermedad estable.</li> <li>• Trippoli et al. (Trippoli 2001) describieron que las puntuaciones de los 8 dominios del cuestionario de calidad de vida SF-36 son entre un 8% y un 73% inferiores en los pacientes con CPNM comparados con la población sana. Según los mismos autores, la presencia de metástasis es el factor que más afecta a la utilidad de los pacientes con CPNM.</li> </ul> <p>El coste directo por paciente con CPNM avanzado o metastásico depende del número de líneas de tratamiento recibidas. Se ha estimado que el coste medio del tratamiento farmacológico (€ del año 2012) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico es de 36.656€ (Herder 2011). En España, el coste estimado desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento de los pacientes oscila entre los 11.301€ y 32.754€, dependiendo del número de líneas de tratamiento recibidas (€ del año 2009) (Isla, 2011).(11)</p>			

### **3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

El tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón dependerá en gran medida de la histología, el estadio tumoral, las características moleculares, y una evaluación del estado de salud general del paciente.

Los pacientes con estadio I, II o III de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) son generalmente tratados con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia (RT), o un enfoque combinado.

La terapia sistémica se indica generalmente para los pacientes que debutan con enfermedad avanzada, incluyendo los que presentan metástasis (estadio IV) o recaen después del tratamiento inicial.

En el momento del diagnóstico, alrededor del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) son localmente avanzados o en fase metastásica, donde ya no es posible un tratamiento quirúrgico y donde se intenta buscar una alternativa al tratamiento meramente sintomático, ya que la supervivencia con el mejor tratamiento de soporte es de 4 – 5 meses .(10)

Los objetivos del tratamiento son por tanto, prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, así como reducir al mínimo los efectos secundarios debido al tratamiento, reconociendo así un enfoque puramente paliativo del tratamiento.

#### **Tratamientos en primera línea:**

En esta situación los regímenes de quimioterapia basada en platino siguen siendo el estándar de tratamiento.

En pacientes que tienen enfermedad avanzada, con un estado funcional de 0-1 e histología de CPNM escamosa, se les debe ofrecer la combinación Cisplatino / Carboplatino y un agente de tercera generación (Docetaxel, Gemcitabina, Paclitaxel o Vinorelbina).

Este doblete de platino se debe dar en 4-6 ciclos.

Además de esto, los inhibidores de tirosina quinasa en monoterapia pueden utilizarse en pacientes con CPNM que presenten una mutación EGFR sensible, siendo la adición de estos a terapia combinada desaconsejado por no presentar beneficios.

En el caso del cáncer de pulmón no microcítico de tipo escamoso, las mutaciones EGFR y KRAS no está claro que sean predictivas de buena respuesta por su escasa incidencia dentro de este grupo de pacientes.(12)(13)

#### **Tratamientos en segunda línea del CPNM de células escamosas:**

Debe considerarse, sobre todo, en aquellos pacientes que hayan presentado respuesta al tratamiento de primera línea y que mantengan un buen estado general.

El agente preferido es Docetaxel, ya que prolonga la supervivencia global en monoterapia en pacientes previamente tratados.

Además de Docetaxel, también estaría indicado en segunda línea Erlotinib.(14) La elección del agente también debe tener en cuenta el régimen de quimioterapia específico utilizado en el tratamiento inicial del paciente.

- Docetaxel: La eficacia como agente único en pacientes tratados previamente, se demostró inicialmente en un ensayo en el que 104 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> o 75mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) o mejor cuidado de apoyo. Los pacientes asignados a Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) tenían significativamente más tiempo de supervivencia global (mediana de 7,5 frente a 4,6 meses y una tasa de supervivencia a un año del 37% frente al 19%).

Además, los pacientes tratados con Docetaxel habían mejorado el control del dolor y presentaban significativamente menos deterioro en la calidad de vida.

- Erlotinib: se trata de un fármaco efectivo contra el CPNM localmente avanzado o metastásico utilizado tras fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previa y también como tratamiento de mantenimiento del CPNM localmente avanzado o metastásico, en pacientes que no han progresado después de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea.

La terapia dirigida con un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una opción para los pacientes que no quieren o no pueden tolerar la toxicidad de la quimioterapia y con mutaciones activadoras de EGFR. Su eficacia en pacientes con histología escamosa es controvertida, ya que no presentan mutación activadora del EGFR. Su eficacia comparativa se comentará más adelante.

-Otra combinación aprobada por la FDA para el tratamiento del CPNM escamoso metastásico en segunda línea de tratamiento, es Ramucirumab + Docetaxel (Ensayo REVEL).

Ramucirumab, es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); es el único agente que ha demostrado aumentar la supervivencia global en conjunto con Docetaxel en segunda línea.

El beneficio de supervivencia de la combinación Ramucirumab + Docetaxel frente a Docetaxel en monoterapia es de muy dudosa relevancia clínica (SG mayor para Docetaxel + Ramucirumab; mediana 10,5 vs. 9,1, HR 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,98); SLP también mayor (mediana 4,5 frente a 3 meses, HR 0,76; IC 95%: 0,68 a 0,86); la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor en el grupo de combinación (23% frente a 14%); se incrementó la incidencia global de toxicidad grado 3 o 4 (79% frente a 72%).

Además de estos agentes y según una revisión publicada en marzo de 2015 por el NICE, Gefitinib y Crizotinib no estarían recomendados en CPNM escamoso, por no presentar evidencia suficiente. (15)

-Por último destacar Pembrolizumab: Actualmente se encuentra aprobado por la FDA para CPNM pero no dispone de aprobación por parte de la EMA. Ha demostrado mayor SG frente a docetaxel en pacientes con CPNM (adenocarcinoma y escamoso), a las dosis de 2mg/kg (10,4 meses) y 10mg/kg (12,7 meses) (con docetaxel la SG fue 8,5 meses), con un mejor perfil de efectos adversos. (16)

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Nivolumab (Opdivo®) (17)	Docetaxel (Taxotere®) (18)	Erlotinib (Tarceva®) (19)
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vial 40 mg/4 ml .</li> <li>Vial 100 mg/10 ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vial 20 mg/0,5ml concentrado y disolvente para solución para perfusión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimidos recubiertos 25 mg, 100 mg y 150 mg.</li> </ul>
Posología	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión IV cada 21 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>150mg/día vía oral.</li> </ul>
Indicación aprobada en FT	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoterapia Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adulto</li> <li>Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama tratamiento adyuvante.</li> <li>Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente tratamiento.</li> <li>En monoterapia contra cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica.</li> <li>Cáncer pulmón no microcítico metastásico o</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.</li> <li>También en CPNM con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en compuestos de platino.</li> <li>En CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo al menos, a un tratamiento</li> </ul>

		<b>localmente avanzado tras fracaso de quimioterapia previa.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de próstata.</li> <li>• Adenocarcinoma gástrico.</li> <li>• Cáncer de cabeza y cuello escamoso localmente avanzado.</li> </ul>	<b>quimioterápico anterior.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinación con Gemcitabina está indicado en tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.</li> </ul>
Efectos adversos	Reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes con CPNM escamoso fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución apetito, tos, náuseas y estreñimiento.	Neutropenia (que fue reversible y no acumulativa), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. Reacciones de hipersensibilidad, neurotoxicidad periférica grave, reacciones cutáneas reversibles, reacciones en el lugar de la perfusión.	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo como rash, trastornos gastrointestinales destacando diarrea, infecciones, trastornos respiratorios como disnea o tos, trastornos oculares, anorexia, fatiga.
Utilización de recursos	Enfermería	Enfermería	-
Conveniencia	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Dispensación ambulatoria
Otras características diferenciales	Administración iv.	Administración iv.	Administración oral.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG4, que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la vía PD-1 que media la inhibición de la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumor.

La inhibición de PDL1 por Nivolumab, permite la activación de los linfocitos T, restaurando de este modo su capacidad para detectar y atacar de forma eficaz a las células tumorales.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA (18): Opinión positiva para su aprobación. [21/05/2015]

FDA: Aprobado para las siguientes indicaciones:

- Melanoma no resecable o metastásico en combinación con Ipilimumab para pacientes BRAF V600 no mutados. [01/10/2015]
- Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino. [04/03/2015]

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Nivolumab es de 3 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

- Pediatría: La seguridad y eficacia de Nivolumab no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

- Mayores de 65 años: Los estudios clínicos de Nivolumab no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más, para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.
- Insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática: No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### 4.5 Farmacocinética.

La farmacocinética de Nivolumab se estudió en pacientes con un intervalo de dosis de 0,1 a 20 mg/Kg administrados en una sola dosis o como dosis múltiples cada 2 o 3 semanas.

Basado en una farmacocinética poblacional, utilizando datos de 909 pacientes, la media geométrica (coeficiente de variación %) del aclaramiento (Cl) es 9,5mL/ h (49,7%), la media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es 8,0 L (30,4%), y la media geométrica de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es 26,7 días.

Las concentraciones en estado de equilibrio de Nivolumab se alcanzaron a las 12 semanas cuando se administra a 3mg/Kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 3 veces. La exposición a Nivolumab aumenta con la dosis proporcionalmente en el rango de dosis de 0,1 a 10 mg / kg administrados cada 2 semanas.

El análisis de farmacocinética poblacional sugiere que los siguientes factores no presentan un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de Nivolumab: edad (29 a 87 años), sexo, raza, LDH al inicio del estudio, la expresión de PD-L1, el tipo de tumor, el tamaño del tumor, insuficiencia renal y la insuficiencia hepática leve.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (05/2015) (20) y de informe CDER de la FDA (03/2015). Ambos, se basan en el ensayo pivotal de fase III (CheckMate 017), haciendo también mención a un ensayo de fase II (CheckMate 063). (21)(22)

En fecha 02/06/2015 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos MeSH "Nivolumab AND NSCLC". Se dispone de 3 ensayos clínicos fase 1, un ensayo fase 2 y un ensayo pivotal fase 3, además de 10 artículos de revisión del tratamiento con anti-PD1.

De los ensayos encontrados, el ensayo pivotal de fase III compara Nivolumab con Docetaxel y el ensayo de fase II presenta un solo brazo en el que se buscaba evaluar seguridad y eficacia del fármaco.

Se han consultado también páginas web y recursos como: European Agency of Medicines (EMA), Food and Drug Administration (FDA), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO).

#### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico: **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small Cell-Lung-Cancer (CheckMate 017).**

**Referencia:** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 de mayo de 2015;0(0):null.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte.	Final
Variable secundaria a	Tasa de respuesta	Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor	Intermedia

	Objetiva (ORR)	respuesta global desde el inicio es o bien una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.	
Variable secundaria b	Supervivencia libre de progresión(SLP)	SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria c	Resultados reportados por los pacientes(Calidad de vida)	Se evaluó con el uso de las siguientes escalas: Lung Cancer Symptom Scale and the European Quality of Life–5 Dimensions questionnaire.	Final
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Seguridad	La seguridad se evaluó por medio de evaluaciones de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Efectos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparon según categorías preestablecidas.	Final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

#### Tabla nº 2. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small Cell-Lung-Cancer (CheckMate 017)

**Referencia:** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2015;0(0):null.

**-Nº de pacientes:** 272, de los que se aleatorizaron 260 pacientes para recibir tratamiento (131 con Nivolumab y 129 con Docetaxel).

**-Diseño:** Ensayo de fase III, internacional, aleatorizado 1:1, no ciego.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

- **Brazo Experimental:** Nivolumab 3mg/Kg vía intravenosa cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada, interrupción debido a la toxicidad, revocación del consentimiento o finalización del estudio.
- **Brazo control:** Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada, interrupción debido a la toxicidad, la revocación del consentimiento o finalización del estudio.

**-Criterios de inclusión:**

1. Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad.
2. Estado funcional medido por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1.
3. Los pacientes con diagnóstico histológico o documentado citológicamente de CPNM de células escamosas que se presentan con enfermedad en estadio IIIB / IV o con enfermedad recurrente o progresiva después de la terapia multimodal (radioterapia, resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva para la enfermedad localmente avanzada).
4. Recurrencia o progresión de la enfermedad durante / después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino para la enfermedad avanzada o metastásica.
  - a) Pacientes que recibieron Erlotinib como terapia de mantenimiento y progresen son incluidos (no progresores con la quimioterapia basada en doblete de platino). Sin embargo, sujetos que recibieron un inhibidor de la tirosina quinasa tras el fracaso de un régimen de platino están excluidos.
  - b) Los sujetos que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con un doblete de platino (después de cirugía y / o radioterapia) y desarrollan una recurrencia o enfermedad metastásica dentro de los 6 meses tras terminar la terapia son incluidos.
  - c) Los sujetos con enfermedades recurrentes más de 6 meses después de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante basada en platinos, que también progresaron posteriormente durante o después de un doblete de platinos para tratar la recurrencia, son incluidos.
5. Enfermedad medible mediante tomografía computarizada (TC) / imágenes de resonancia magnética (MRI) por Criterios RECIST 1.1; la evaluación radiográfica del tumor se realiza dentro de los 28 días de la aleatorización.
6. Deben enviar tejido del tumor para la evaluación de biomarcadores. Las muestras deben ser recibidas por el laboratorio central antes de la aleatorización.

**-Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con metástasis en el SNC activas. Los sujetos son incluidos si las metástasis en el SNC tienen tratamiento adecuado y vuelven a su estado neurológico basal (excepto si tienen signos o síntomas residuales relacionados con el tratamiento del SNC) durante al menos 2 semanas antes de la inscripción. Además, los pacientes deben haber abandonado los corticoides, o tomarlos a dosis estables o decrecientes de ≤ 10mg de prednisona al día (o

equivalente).

2. Pacientes con meningitis carcinomatosa.
3. Pacientes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada. Pacientes con vitíligo, DM tipo I, hipotiroidismo residual debido a tiroiditis autoinmune que sólo requieren reemplazo hormonal, o condiciones que no se espera que se repitan en ausencia de un desencadenante externo, están autorizados a inscribirse.
4. Los sujetos con una condición que requiera tratamiento sistémico con corticoides (> 10 mg/día o equivalente de prednisona) u otros medicamentos inmunosupresores en los 14 días previos de la aleatorización. Los esteroides inhalados o tópicos, y las dosis de esteroides para reemplazo suprarrenal > 10 mg diarios, se permiten en ausencia de enfermedad autoinmune activa.
5. Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti-CTLA-4 (Incluyendo Ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a células Tco-estimulación o vías de control).
6. El tratamiento previo en el estudio de primera línea CA184104.
7. El tratamiento previo con Docetaxel.
8. Los sujetos con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.
9. Otra malignidad activa que requiera de intervención concurrente.
10. Los sujetos con enfermedades malignas anteriores (excepto el cáncer de piel no melanoma, y los siguientes cánceres in situ: vejiga, estómago, colon, endometrio, cervical / displasia, melanoma, o de mama) se excluyen a menos que se lograra una remisión completa al menos 2 años antes del ingreso en el estudio. Y no se requiera de ningún tratamiento adicional durante el período de estudio.
11. Todas las toxicidades atribuidas a la terapia anti-cáncer previa, distinta de alopecia y fatiga, deben haber remitido a grado 1 (NCI CTCAE versión 4) o al estado basal antes de la administración del fármaco del estudio.
12. Los pacientes deben haberse recuperado de los efectos de la cirugía mayor o lesión traumática significativa al menos 14 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.
13. Tratamiento con cualquier agente de investigación dentro de los 28 días de la primera administración del tratamiento en estudio.

**-Pérdidas:** Se inscribieron 352 pacientes de los cuales se aleatorizaron 272; 135 en el brazo de Nivolumab y 137 en el brazo de Docetaxel; En el brazo de Nivolumab, 131 recibieron tratamiento y 4 quedaron fuera, y en el brazo de Docetaxel, 129 recibieron tratamiento, quedando fuera 8.

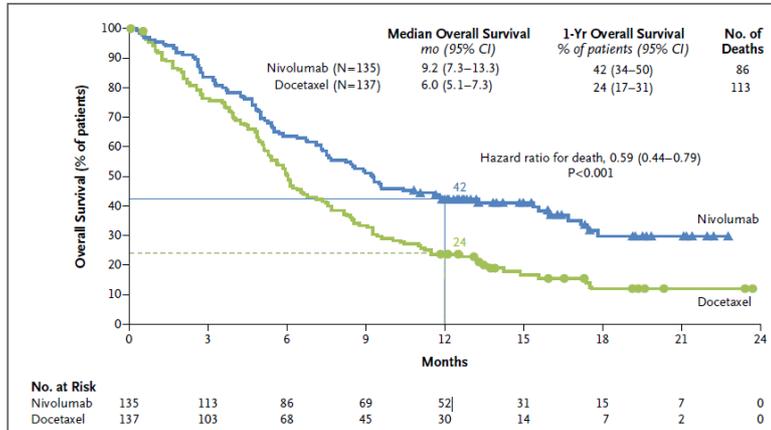
**- Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

**- Cálculo de tamaño muestral:** El tamaño de la muestra del estudio presenta dos variables de eficacia co-primaria: la ORR (*overall response rate*) y OS. La ORR será evaluada con un alfa global de 0,01, con una potencia de al menos 90%. OS será evaluado con un alfa global de 0,04 con una potencia del 90%. El cálculo de muestra se realizó para detectar una diferencia significativa de OS, con un HR de 0,74 o menos, correspondiente a 2,5 meses o más de aumento en la mediana de OS (7 vs. 9,5 meses).

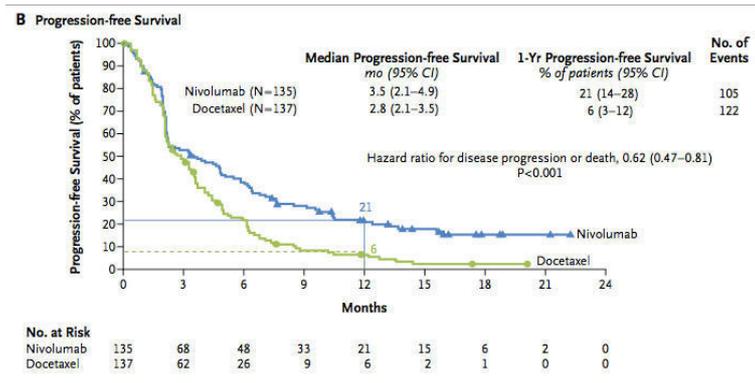
<b>Resultados</b>						
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Nivolumab (n= 135)</b>	<b>Docetaxel (n=137)</b>	<b>Diferencia medianas (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>Resultado principal</b> • <i>Supervivencia global</i>	9,2 meses (IC95%, 7,3 – 13,3)	6,0 meses (IC 95%, 5,1- 7,3)	3,2 meses HR=0,59; (IC 95%, 0,44- 0,79)	P<0,001	-	
<b>Resultados secundarios de interés:</b>						
• <i>Tasa de respuesta objetiva</i>	20% (IC95%, 14- 28)	9% (IC 95%, 5- 15)	11 % (IC 95% 2,8%- 19, 9%)	P=0,008	9 IC95%(6-34)	
• <i>Supervivencia libre de progresión</i>	3,5 meses (IC 95%, 2.1-4.9)	2,8 meses (IC 95%, 2.1-3.5)	0,7 meses HR= 0,62 (IC95%, 0,47- 0,81)	P<0,001	-	
• <i>Mediana del tiempo de respuesta</i>	2,2 meses (rango 1,6- 11,8)	2,1 meses (rango 1,8-9,5)	0,1 meses	-	-	
• <i>Mediana de duración de la respuesta</i>	NA (2,9 a 20,5)	8,4 meses (1,4 a 15,2)	-	-	-	

Se dispone de una comunicación que presenta los datos de seguimiento a 18 meses de los ensayos Checkmate 017 y Checkmate 063 (16 world conference on lung cáncer). El estudio de extensión a 18 meses Checkmate 017 mostró que las tasas de SG de Nivolumab y Docetaxel fueron del 28% y del 13% respectivamente, la mediana de SG fue de 9,2 meses para Nivolumab y de 6 meses para Docetaxel con HR=0.62 (0.48, 0.81) P=0.0004.

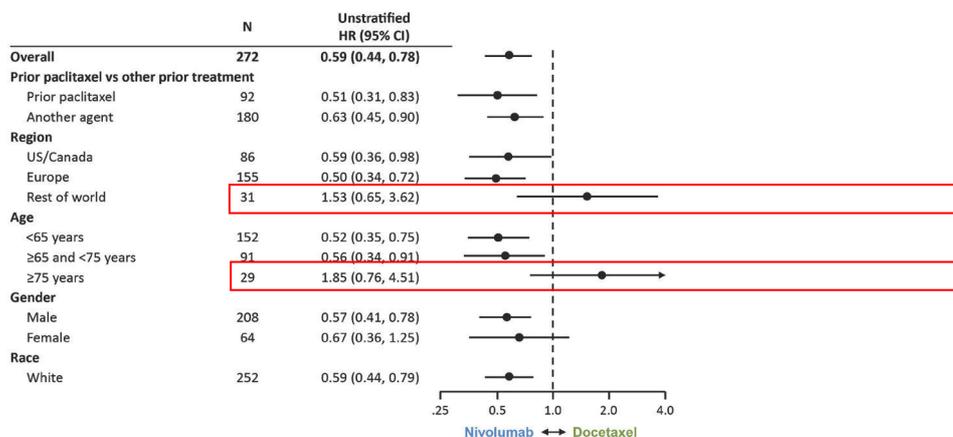
**Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.** Gráficas de Brahmer J, et al., N Engl J Med. 2015 (21)

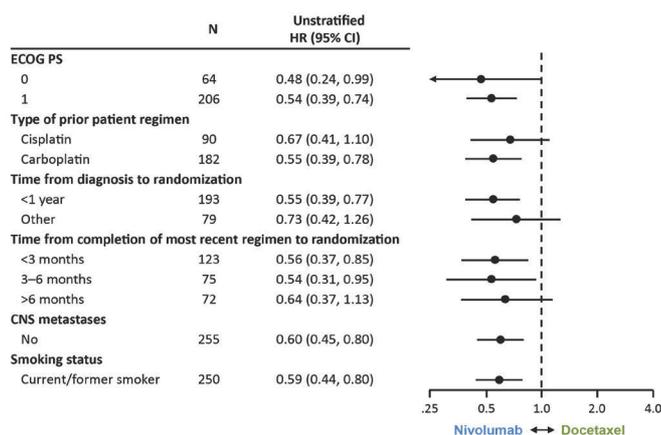


**Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.**  
 The analysis included all the patients who underwent randomization. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year.

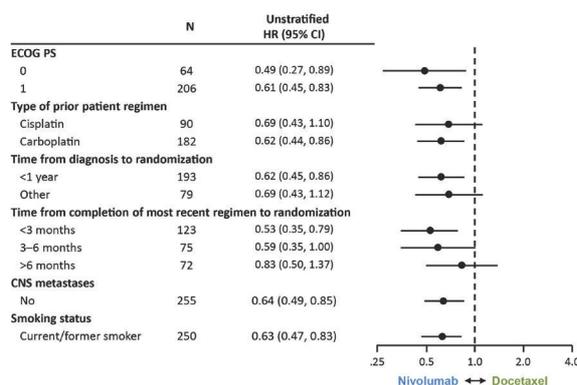
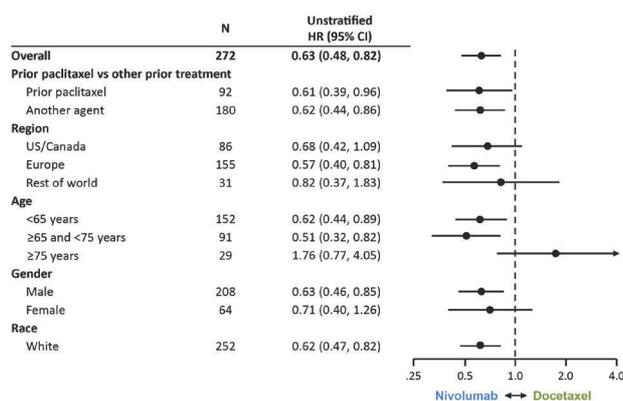


**Supervivencia global por subgrupos.** Figura tomada del apéndice del ensayo CheckMate 017.(23)





Supervivencia libre de progresión por subgrupos. Figura tomada del apéndice del ensayo CheckMate 017. (23)



### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

- El estudio CheckMate 017 es un ensayo de fase III, internacional, aleatorizado para recibir Nivolumab o Docetaxel en proporción 1:1, ambos fármacos administrados intravenosamente.

- Los grupos preestablecidos son por región geográfica y según si recibieron previamente Paclitaxel o no.
- Uno de los posibles inconvenientes de este ensayo, es que se trata de un ensayo no enmascarado. Posiblemente sea así por la dificultad de manejo de los fármacos citostáticos o por la diferente periodicidad de administración de ambos brazos del ensayo (cada 2 semanas en el caso de Nivolumab y cada 21 días en el caso de Docetaxel). Pero al considerar como variable principal del ensayo la supervivencia global, no parece que esto vaya a influir de manera considerable en los resultados del mismo. Además de esto, los resultados son revisados tanto por el investigador, como por un comité independiente, disminuyendo así la posibilidad de sesgos en la medición de la progresión.
- El tipo de análisis utilizado es por intención de tratar, considerándose todos los pacientes incluidos en el ensayo.

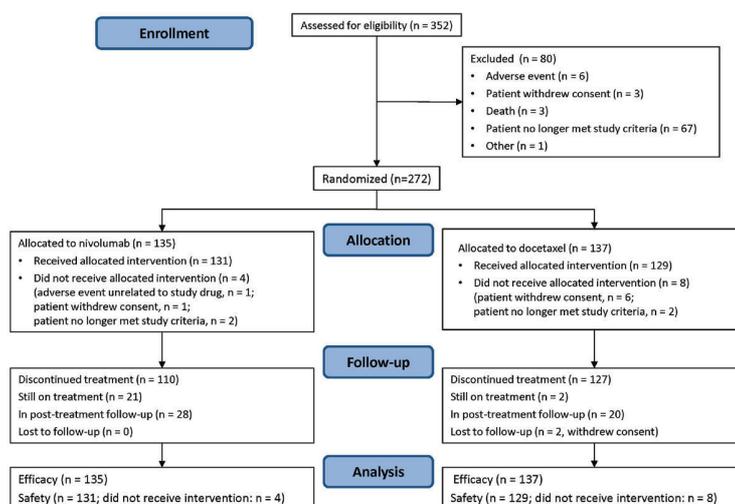


Figura tomada del apéndice del ensayo CheckMate 017. (23)

- En el ensayo CheckMate 017 se comentan pequeños desequilibrios en varios subgrupos: pacientes de sexo femenino y pacientes mayores de 75 años, que aparecen en el ensayo en mucho menor número y pacientes con un ECOG de 1, que son mayoría en el ensayo.
- Otra cuestión a comentar del ensayo es que su diseño original contempla tener dos co-variables: SG y tasa de respuesta objetiva, pero posteriormente se decide dejar una única variable principal (SG) y la otra como una de las variables secundarias.
- Además, tras la discontinuación del tratamiento, el 36% de los pacientes en el grupo experimental y el 30% en el grupo control, recibieron terapia sistémica posterior. En el grupo Nivolumab el 24% recibió Docetaxel y el 2% en el grupo Docetaxel recibió posterior inmunoterapia (anti-PDL1, anti-CTLA4 y Tremelimumab). Según esto los pacientes del grupo Nivolumab pueden verse beneficiados con un tratamiento posterior efectivo, mientras que el grupo de Docetaxel aunque reciba tratamiento posterior no será tan efectivo como en el brazo experimental.
- Otro punto a tratar es que en el ensayo CheckMate 017 se puede concluir que no se dispone de biomarcador, ya que la presencia o expresión de PD-L1 no es predictiva de buena respuesta del tratamiento con Nivolumab.
- En cuanto a la calidad de vida, en el ensayo principal, se nombra como variable secundaria, especificando los cuestionarios que se utilizan para ello, pero no se proporcionan datos, por continuar en estudio. No obstante, se dispone de datos sobre calidad de vida de este ensayo, que se presentaron en el Congreso Mundial en Septiembre de 2015 mostrando resultados más favorables para el brazo de Nivolumab que para el de Docetaxel (24).

Se estima que más del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón mueren dentro de un período de 1 año, asuntos relacionados con la calidad de vida cobran especial importancia en

esta población(9) y será un elemento importante a la hora de evaluar si la ganancia de supervivencia global es lo suficientemente importante.

### Análisis por subgrupos

En cuanto al análisis por subgrupos de supervivencia global, podemos observar que nivolumab no presenta diferencias que muestren interacción, exceptuando el subgrupo de “**Rest of world**” (Argentina, Australia, Chile, México y Perú) con un HR de 1,53 (0,65-3,62) y una n=31 y a los **mayores de 75 años**, cuyo HR fue de 1,85 (0,76-4,51) y una n=29. Estos subgrupos parecen no beneficiarse del tratamiento. En el artículo se comenta que puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra y a que los pacientes con mayor edad del grupo Docetaxel presentan mejor PS (91% en Nivolumab ECOG 1 y 61% en Docetaxel), lo que beneficiaría a Docetaxel. Sin embargo, no conocemos la distribución de otros factores relevantes en este subgrupo.

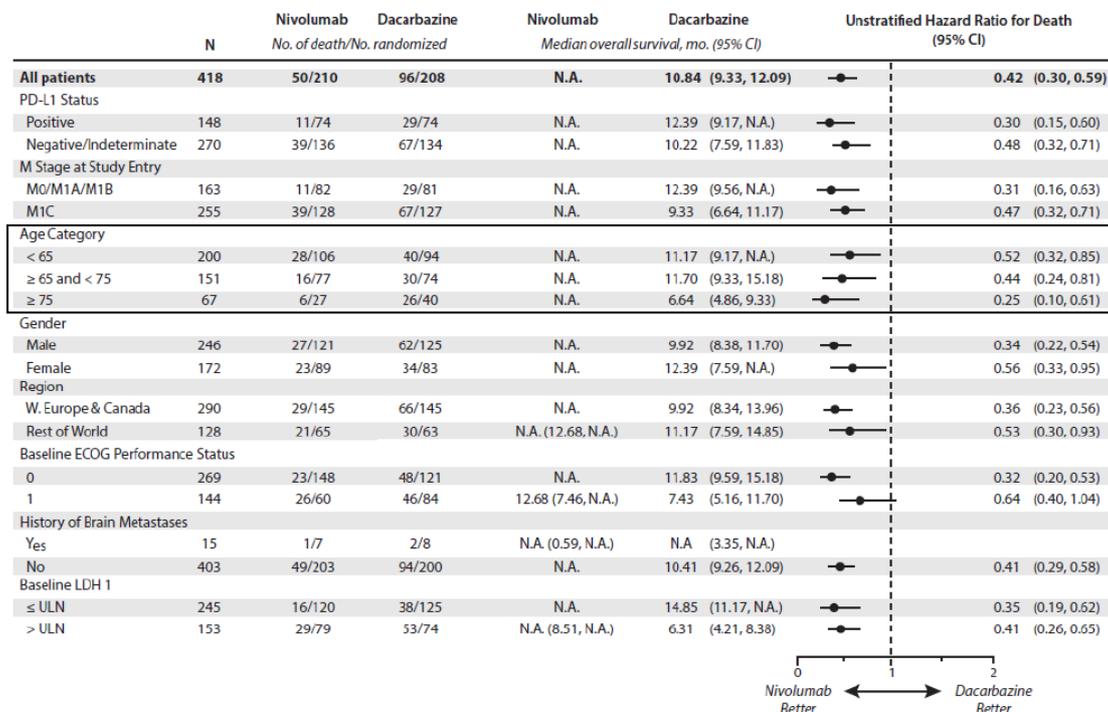
El resultado del subgrupo de “*rest of the world*” presenta menos interés en nuestro medio. No presenta interacción cuando lo que medimos es la SLP. En cambio, en el subgrupo de mayores de 75 años, se mantiene. Esto representa un problema, ya que los pacientes más ancianos están poco representados en este estudio, quizá porque pocos de ellos podían ser candidatos a docetaxel. Sin embargo, por esa misma razón, muchos de ellos podrían optar a nivolumab en la práctica clínica. Por tanto, merece la pena evaluar a continuación las características de este análisis:

1. Aunque se trate de pocos pacientes, la diferencia de efecto es muy elevada y el número es suficiente para mostrar una **interacción estadísticamente significativa**.
2. El análisis de este subgrupo no es “post-hoc”, sino que se encuentra **preespecificado**.
3. Una **hipótesis plausible** para este supuesto efecto sería el deterioro inmunológico propio de los ancianos, que no se caracteriza por una menor expresión de PD-1, pero sí por una pérdida de la expresión de CD28 en el grupo de linfocitos T CD8. El CD 28 es un receptor de activación del linfocito T, célula cuya activación es esencial para el efecto antitumoral de nivolumab. (25) (26)
4. La interacción es consistente en las dos variables (SG, SLP).  
Se dispone de resultados en un ensayo en fase III CA209-057, que compara eficacia y seguridad de Nivolumab en pacientes previamente tratados con CPNM no escamoso. Este estudio muestra que el comportamiento para la población anciana con más de 75 años (20 pacientes, 7%), no difiere de los resultados obtenidos para la población general, no obstante es muy bajo el número de pacientes.

En melanoma metastásico, patología en la que Nivolumab ha mostrado elevada eficacia, la interacción no es consistente en el estudio de Nivolumab vs. Dacarbazina en no pretratados (27), como se observa en la figura. En el resto de estudios comparativos en melanoma metastásico no se analiza ese subgrupo (28)(29)(30).

**Supervivencia global por subgrupos en el tratamiento del melanoma.** Gráfica disponible en el apéndice suplementario de: Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.

**Figure S2** Forest plot for overall survival by pre-defined patient subgroups. Significantly improved overall survival was observed in nivolumab-treated vs dacarbazine-treated patients across pre-defined patient subgroups.



Por tanto, resulta controvertido si la falta de eficacia mostrada en el subgrupo de pacientes con 75 años o más podría ser tenida en consideración en la práctica clínica.

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- El comparador utilizado en este ensayo, Docetaxel, sería adecuado para el tratamiento del CPNM de células escamosas metastásico en segunda línea. Docetaxel se utiliza en la práctica clínica habitual a las mismas dosis y pauta que el brazo control del ensayo (75mg/m<sup>2</sup> cada 21 días). (31)
- También aparece en las guías clínicas el Erlotinib en esta misma indicación, aunque los datos de SG sean favorables con respecto a sus comparadores, se discute su relevancia clínica
- En cuanto a las dosis y pautas del fármaco en experimentación (Nivolumab), la pauta utilizada en el ensayo es la misma que finalmente se ha aprobado por la FDA y que ha recibido opinión positiva para autorización por la EMA (3mg/Kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas). Por otro lado, la variable evaluada como principal en el ensayo es SG, variable de tipo final utilizada en la práctica clínica. Otras variables estudiadas secundariamente son SLP, tasa de respuesta objetiva, reacciones adversas y calidad de vida.
- En cuanto a los criterios de inclusión /exclusión, podemos comentar que en el ensayo se excluyen a pacientes con un performance status (ECOG) mayor de 1, algo que habrá que tener en cuenta, ya que muchos pacientes con CPNM de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento, pueden presentar un ECOG>1 en la realidad, y más difícilmente podrían ser candidatos a Docetaxel, por su importante toxicidad.
- Además, la mayoría de pacientes incluidos en este ensayo son 65 años o menos, mientras que más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón en nuestro medio tienen más de 70 años, según el estudio de Sánchez De Cos(6).

- En la práctica clínica real, la mayoría de pacientes más ancianos (>75 años) pueden no ser candidatos a recibir Docetaxel por su elevada toxicidad, recibiendo en ese caso Nivolumab. Sin embargo es difícil de determinar el efecto del fármaco en este grupo de pacientes por su baja representatividad.
- Por último, en cuanto al seguimiento clínico y los cuidados, los que se exponen en el ensayo son reproducibles en la práctica clínica diaria.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

De acuerdo con los resultados del estudio CheckMate 017, Nivolumab alcanza una SG de 9,2 meses vs. 6,0 meses, con una diferencia de medianas de SG de 3,2 meses, HR 0,59 (IC 95%, 0,44-0,79) y  $p < 0,001$ .

La diferencia de medianas de supervivencia libre de progresión, aun siendo favorable a Nivolumab, es bastante pequeña, con 0,7 meses, presentando un HR=0.62 (IC95%, 0,47-0,81) y  $p < 0,001$ .

En el caso de la SLP, no podemos decir que sea un resultado clínicamente relevante. Sin embargo, en el caso de los resultados obtenidos en SG y según la ASCO, una ganancia en SG de entre 2,5 y 3 meses en CPNM escamoso, puede considerarse como una ganancia clínicamente relevante. (32)

Parece que los resultados en calidad de vida, en los datos presentados hasta el momento, son favorables para Nivolumab, aunque su nivel de evidencia es escaso, ya que solo disponemos de los resultados presentados en una comunicación oral del congreso mundial de Septiembre de 2015. Este hecho es importante ya que en el CPNM de células escamosas metastásico, una mala calidad de vida podría relativizar el beneficio obtenido en cuanto a la ajustada ganancia en supervivencia global que presenta Nivolumab.

Si analizamos las curvas de supervivencia global en el estudio pivotal, observamos el mismo fenómeno que se puso de manifiesto con ipilimumab –otro agente inmunooncológico- en melanoma metastásico: los pacientes con mal pronóstico (progresión rápida) no se benefician del tratamiento, a diferencia de una población de largos respondedores que se encuentran entre los pacientes con mejor pronóstico. Sería bueno disponer de una forma de detectar estos pacientes de buen pronóstico para predecir la utilidad del fármaco. En el análisis preespecificado por subgrupos, no parece encontrarse la clave para ello. Quizá otros factores, como la respuesta o la progresión rápida o lenta tras la primera línea de quimioterapia, podrían ser determinantes.

#### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede.

#### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

De acuerdo con la ficha técnica y los datos de aprobación de la FDA, no está disponible en el caso de Nivolumab la realización de ningún tipo de prueba de cribado que permita seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar más del tratamiento con Nivolumab que con Docetaxel, ya que se ha comprobado que la expresión o no de PD-L1 no afecta a los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia global o supervivencia libre de progresión.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No procede.

### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Para realizar la comparación indirecta entre Nivolumab y Erlotinib, se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos *erlotinib AND lung cáncer AND Docetaxel*, encontrándose 22 resultados en la búsqueda, de los que 10 son artículos sobre el tema tratado: 4 son ensayos de fase II, uno corresponde a una revisión sobre el tratamiento del CPNM, y el resto son ensayos en fase III.

De los ensayos en fase II, uno analiza el coste-efectividad de Docetaxel frente a quimioterapia en primera línea, otro compara Docetaxel vs. Docetaxel + Erlotinib en segunda línea tras fracaso a platino, otro compara monoterapia con Erlotinib frente a Erlotinib más Docetaxel (en carcinoma escamoso) o Pemetrexed (en no escamoso) y en el último se analizan dos grupos de Docetaxel + Erlotinib: A (Erlotinib previo a Docetaxel) y B (Docetaxel y posteriormente Erlotinib).

En cuanto a los ensayos en fase III; estos son los estudios encontrados:

- Ensayo TITAN, en el que se incluyen pacientes con CPNM en segunda línea tras QT con platino, enfrentando a Erlotinib vs. QT (Docetaxel o Pemetrexed). Este artículo no se utiliza para la comparación ya que hubo pacientes con CPNM de células escamosas que recibieron Pemetrexed, no eficaz en este grupo. La mediana de SG fue 5,3 meses (IC95% 4,0–6,0) con Erlotinib y 5,5 meses (4,4–7,1) con la QT de control (HR 0,96, IC95% 0,78–1,19;p=0,73). (33)
- Ensayo DELTA. En este ensayo se enfrenta Erlotinib vs. Docetaxel en segunda línea. Se trata de un ensayo realizado en pacientes asiáticos, por lo que no se podría comparar con el ensayo Checkmate 017 en el que ningún grupo de pacientes era asiático. Además la variable principal fue SLP en lugar de SG. (34)
- Ensayo PROSE. En este ensayo, los grupos de tratamiento fueron Docetaxel y QT (Docetaxel o Pemetrexed). Se investigaba el valor predictivo de determinados biomarcadores. No sería adecuado para la comparación. (35)
- Ensayo EUTARC. Es un ensayo en el que se compara Erlotinib con quimioterapia en primera línea de tratamiento; por esta razón no se utiliza para la comparación indirecta. (36)
- Ensayo TAILOR. el estudio se realizó en población caucásica (italiana), con SG como variable principal y enfrentando Erlotinib vs. Docetaxel en segunda línea tras regímenes de platino. La mediana de SG encontrada en este ensayo fue de 8,2 meses con Docetaxel frente a 5,4 meses con Erlotinib (HR 0,73, IC 95%, 0,53-1,00,p=0,05). En cuanto a SLP fue de 2,9 meses vs 2,4 meses con Erlotinib( HR 0,71, IC 95%, 0,53-0,95,p=0,02). Este ensayo sí puede utilizarse para la comparación indirecta. (37)

Por otra parte, en el estudio SATURN, que enfrenta Erlotinib vs. placebo, en el subgrupo escamoso no se puede concluir que mejore la supervivencia global con Erlotinib ( p=0,2369). (38)

Tabla nº 3. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	BRAZO EXPERIMENTAL	BRAZO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	p
NIVOLUMAB. Mediana SG Nivolumabvs Docetaxel	9,2 meses (IC 95%, 7.3 - 13.3)	6,0 meses (IC 95%, 5,1- 7,3)	3,2 meses HR=0,59; (IC 95%, 0,44-0,79)	P<0,001
Ensayo TAILOR Mediana SG Docetaxel vs Erlotinib	8,2meses(IC95%, 5,8-10,9)	5,4 meses(IC 95% 4,5-6,8)	2,8 meses HR 0,73 (IC95% 0,53-1,00) Global HR 0,90 (IC95% 0,49-1,65) Subgrupo escamoso*	P=0,05
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
SG Nivolumab vs Erlotinib	HR 0,431 (IC 95 % 0,28 - 0,663) Global HR 0,531 (IC 95% 0,271-1,042) Subgrupo escamoso			

\*El HR en el caso del ensayo TAILOR es referente a Docetaxel vs Erlotinib.

Para esta comparación, podríamos considerar como resultado clínicamente relevante (delta), el HR de 0,74 para SG, que es el considerado por el ensayo Checkmate 017 para el cálculo de muestra.

### Valoración de alternativas terapéuticas equivalentes (Nivolumab y Erlotinib)

La evidencia de eficacia en tumor escamoso es considerablemente superior para nivolumab, puesto que incluso ha mostrado superioridad a docetaxel, a diferencia de lo que ocurre con erlotinib. Por consiguiente, no se pueden considerar alternativas terapéuticas equivalentes en eficacia según la Guía ATE (39). Adicionalmente, en análisis de la comparación indirecta ajustada muestra una elevada probabilidad de que exista entre ambos tratamientos una diferencia clínicamente relevante a favor de nivolumab, en una variable de la más elevada significación clínica, como es la supervivencia global (HR 0,53; IC95% 0,27-1,04).

### Análisis de validez interna de una comparación indirecta

Referencia de la comparación indirecta evaluada:

Tabla 5.2.b.1.2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta? Rechazar comparaciones "naïve" realizadas con estimaciones puntuales derivadas de diferentes ensayos controlados o de los brazos activos de diferentes ensayos controlados	SI	
-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?	SI	
-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia? Manejo de sesgos	SI	
-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos? Todo los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados	SI	
-¿Existe concordancia de los resultados? El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo	SI	
-Si existe una comparación directa ¿se observa consistencia en los resultados?	-	
-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras? Analizar diferencias significativas en los riesgos basales y las respuestas en el grupo placebo	NO	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Se toma del ensayo TAILOR un subgrupo de pacientes, mientras que en Checkmate 017 es toda la población estudiada.

### Análisis de Aplicabilidad de la comparación indirecta

Tabla 5.3.b.1.3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	

Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Se toma del ensayo TAILOR un subgrupo de pacientes, mientras que en Checkmate 017 es toda la población estudiada.
---	----	---

Existe otro fármaco anti-PD-1, pembrolizumab, actualmente aprobado por la FDA para CPNM pero que aún no dispone de aprobación por parte de la EMA. Ha demostrado mayor SG frente a docetaxel en pacientes con CPNM (adenocarcinoma y escamoso), a las dosis de 2mg/kg (10,4 meses) y 10mg/kg (12,7 meses) (con docetaxel la SG fue 8,5 meses), con un mejor perfil de efectos adversos. Además, los datos de este estudio validan el uso del PD-L1 como biomarcador para identificar a los pacientes que más se beneficiarán de este tratamiento. Cuando se disponga del informe de la EMA se podrá incluir este fármaco en la comparación indirecta y establecer su lugar en terapéutica. (16)

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

-Guías de Práctica clínica

- NCCN16: La versión 1.2016 de la guía para cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Nivolumab es el único anti-PD-1 con categoría A1 de evidencia. Nivolumab incrementa la supervivencia vs Docetaxel independientemente de la expresión de PD-L1 (40)
- Guía de práctica clínica ESMO de 2012: recomiendan agentes en monoterapia ya que mejoran síntomas y la supervivencia. Como opciones comparables en la terapia de segunda línea se citan Pemetrexed (para histología no escamosa) o Docetaxel [I, B]. Erlotinib ha demostrado mejorar la supervivencia global en segunda o en tercera línea de pacientes con CPNM de todas las histologías que no eran candidatos a quimioterapia, incluyendo pacientes con PS 3. Erlotinib ha demostrado ser equivalente a Pemetrexed o Docetaxel en casos refractarios (progresión durante los cuatro ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino estándar). Gefitinib se demostró no inferior a Docetaxel, con un mejor perfil de toxicidad y calidad de vida. (41)(2)(42)

##### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

El IPT de Nivolumab en Cáncer de Pulmón no microcítico, publicado en Febrero de 2016, concluye que Nivolumab se posiciona como una opción de tratamiento superior a Docetaxel en CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico previamente tratado, con un perfil de seguridad diferente, pero manejable desde el punto de vista clínico

En las guías citadas a continuación no se ha discutido aún el posicionamiento de Nivolumab.

###### A nivel nacional

- Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Cáncer de Pulmón, realizado por la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la CA Andaluza, 2014.(5)
- Guía de práctica clínica en cáncer de Cataluña. Actualización 2008. La actualización de esta Onco-Guía se ha desarrollado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud, mediante convenio suscrito con el Departament de Salut y en colaboración con la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. (43)
- La SEOM ha elaborado un informe de evaluación de Nivolumab en escamoso, donde se concluye, que recomienda la aprobación de Nivolumab en el carcinoma escamoso de

pulmón localmente avanzado, metastásico o recurrente tras el fallo de una primera línea de quimioterapia convencional basada en platino. (44)

#### Otros países

- NICE guidelines [CG121]: Abril de 2011. La monoterapia con Docetaxel se debe considerar en el tratamiento de segunda línea para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en quienes se ha producido una recaída después de la quimioterapia previa.(15)
- NICE [GID-TAG506] publicación anticipada en mayo de 2016, aún en desarrollo sobre “Lungcancer (non-small-cell, advanced, metastatic) - Nivolumab (afterplatinumchemotherapy) [ID811]”.
- SIGN 137: Management of lung cancer (febrero 2014). En segunda línea se recomienda con grado evidencia A, Docetaxel o Erlotinib para pacientes con ECOG de 0-2. (45)

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

No se han consultado.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

- Se han realizado búsquedas en páginas web como Uptodate, P and T Community, Cancer Care Ontario, etc. No se ha encontrado información relevante sobre Nivolumab en esta indicación.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En cuanto a la búsqueda realizada para describir la seguridad, nos apoyamos en el ensayo pivotal del fármaco en cuestión (CheckMate 017) y en el ensayo de fase II (CheckMate 063). (21)(22) Ambos ensayos son los utilizados como base de la autorización por la FDA. Además, se utilizan los datos incluidos en el informe CDER de la FDA (17) y en el informe EPAR de la EMA

#### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

- Los efectos adversos relacionados con el tratamiento, tanto de tipo hematológico como no hematológico, ocurren con menos frecuencia en el grupo de Nivolumab que en el grupo de Docetaxel, distribuyéndose de la siguiente manera:
  - En el grupo de Nivolumab, el 58% de los pacientes tuvo eventos de cualquier grado, 7% tuvo eventos de grado 3 o 4, y ninguno tuvo eventos de grado 5.
  - En el grupo de Docetaxel, el 86% de los pacientes sufrió eventos de cualquier grado, 55% tuvo eventos de grado 3 o 4 y 2% tuvo eventos de grado 5.
- Entre los **efectos adversos más frecuentes** relacionados con el tratamiento se encuentran los siguientes:
  - En el grupo de Nivolumab: fatiga (16%), disminución del apetito (11%), y astenia (en 10%).
  - En el grupo de Docetaxel: neutropenia (33%), fatiga (33%), alopecia (22%), náuseas (23%) y diarrea (20%).

- En cuanto a los **efectos adversos graves**, éstos son menos frecuentes en el brazo de Nivolumab que con Docetaxel.
  - En el grupo de Nivolumab, 7% de los pacientes tuvieron acontecimientos de cualquier grado, 2% tuvieron eventos de grado 3 o 4, y ninguno tuvo eventos de grado 5.
  - En el grupo de Docetaxel, 24% de los pacientes presentaron acontecimientos de cualquier grado, 19% tuvo sucesos de grado 3 o 4, y 2% eventos de grado 5 (enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar y sepsis).
- **Los efectos adversos de cualquier grado, potencialmente relacionados con el fármaco por causa inmunológica**, informados con mayor frecuencia en los pacientes (en  $\geq 3\%$  de los pacientes) fueron hipotiroidismo: (4% con Nivolumab vs. 0% con Docetaxel), diarrea (8% vs. 20%), pneumonitis (5% vs 0%), aumento del nivel de creatinina en sangre (3% vs. 2%) y rash (4% vs. 6%).
- Los **efectos adversos** que condujeron a la **interrupción** del tratamiento se dieron con menor frecuencia en el grupo Nivolumab que en el grupo Docetaxel (en 3% vs. 10% de los pacientes).
- No se registraron muertes que se atribuyeran a Nivolumab, en comparación con tres muertes que se atribuyeron a Docetaxel (por enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar y sepsis).

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco Nivolumab en 131 pacientes para la indicación NSCLC metastásico en segunda línea de tratamiento. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos señalados en rojo.

**Tabla nº 4 . Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017)**  
 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 de mayo de 2015.

*Efectos adversos más frecuentes(al menos 5% de los pacientes)*

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Nivolumab N (131)	Docetaxel N (129)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
<b>De cualquier grado</b>					
-Cualquier evento	58%	86%	28,03% (18,15% a 38,76%)		4 (3 a 6)
-Fatiga	16%	33%	16,53% (6,52% a 26,93%)		6 (4 a 15)
-Descenso apetito	11%	19%	8,69% (-0,05% a 17,43%)		
-Astenia	10%	14%	4,03% (-4,07% a 12,05%)		
-Nauseas	9%	23%	14,1% (5,22% a 23,02%)		7 (4 a 19)
-Diarrea	8%	20%	12,52% (4,05% a 20,91%)		8 (5 a 25)
-Artralgia	5%	7%	1,63% (-4,73% a 7,84%)		
-Pirexia	5%	8%	3,17% (-3,25% a 9,31%)		
-Pneumonitis	5%	0%	-4,58% (-8,38% a 0,47%)		
-Rash	4%	6%	2,38% (-3,58% a 8,06%)		
-Vómitos	3%	11%	7,8% (1% a 14,03%)		13 (7 a 100)
-Inflamación de la mucosa	2%	9%	7,01% (0,58% a 12,76%)		14 (8 a 173)
-Edema periférico	2%	6%	4,67% (-0,99% a 9,59%)		
-Dolor abdominal	2%	5%	3,9% (-1,56% a 8,66%)		
-Estreñimiento	2%	6%	4,67% (-0,99% a 9,59%)		
-Mialgia	2%	10%	8,55% (2,05% a 14,18%)		12 (7 a 49)
-Mareo	2%	5%	3,9% (-1,56% a 8,66%)		
-Parestesia	2%	5%	3,9% (-1,56% a 8,66%)		
-Anemia	2%	22%	20,18% (12,23% a 27,52%)		5 (4 a 8)
-Neuropatía periférica	1%	12%	10,86% (4,16% a 16,49%)		9 (6 a 24)
-Leucopenia	1%	6%	5,44% (-0,16% a 10,02%)		
-Neutropenia	1%	33%	31,79% (23,28% a 40,03%)		3 (2 a 4)
-Neutropenia febril	0%	11%	10,85% (4,31% a 15,99%)		9 (6 a 23)
-Alopecia	0%	22%	22,48% (14,54% a 29,44%)		4 (3 a 7)
-Descenso del recuento de neutrófilos	0%	6,2%	6,2% (0,64% a 10,36%)		16 (10 a 156)
-Descenso del recuento de células blancas.	0%	5,4%	5,43% (0,08% a 9,4%)		18 (11 a 1330)

<b>Grado 3-4</b>				
-Cualquier evento	7%	55%	48,17% (39,25% a 58,48%)	2 (2 a 3)
-Fatiga	1%	8%	6,99% (1,02% a 11,88%)	14 (8 a 98)
-Descenso apetito	1%	1%	0,01% (-3,53% a 3,5%)	
-Astenia	0%	4%	3,88% (-1% a 7,48%)	
-Nauseas	0%	2%	1,55% (-2,38% a 4,61%)	
-Diarrea	0%	2%	2,33% (-1,96% a 5,56%)	
-Artralgia	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Pirexia	0%	1%	0,78% (-2,71% a 3,69%)	
-Pneumonitis	1%	0%	-0,76% (-3,72% a 2,67%)	
-Rash	0%	2%	1,55% (-2,38% a 4,61%)	
-Vómitos	0%	1%	0,78% (-2,71% a 3,69%)	
-Inflamación de la mucosa	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Edema periférico	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Dolor abdominal	0%	1%	0,78% (-2,71% a 3,69%)	
-Estreñimiento	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Mialgia	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Mareo	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Parestesia	0%	0%	0% (-2,89% a 2,85%)	
-Anemia	0%	3%	3,1% (-1,5% a 6,52%)	
-Neuropatía periférica	0%	2%	2,33% (-1,96% a 5,56%)	
-Leucopenia	1%	4%	3,11% (-1,8% a 7,2%)	
-Neutropenia	0%	30%	29,46% (21,09% a 37,18%)	3 (3 a 5)
-Neutropenia febril	0%	10%	10,08% (3,68% a 15,06%)	10 (7 a 27)
-Alopecia	0%	1%	0,78% (-2,71% a 3,69%)	
-Descenso del recuento de neutrófilos	0%	5%	4,65% (-0,47% a 8,44%)	
-Descenso del recuento de células blancas.	0%	4%	3,88% (-1% a 7,48%)	

Por otro lado, según el informe CDER de la FDA y según el resumen de opinión de la EMA, con Nivolumab, al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial para la inmunogenicidad, presentando reacciones adversas relacionadas como son: anomalías de tipo endocrino (hipotiroidismo), gastrointestinales (diarrea/colitis), hepatitis(aumento de transaminasas y bilirrubina en sangre), pulmonares (pneumonitis, infiltración pulmonar), renal (nefritis, aumento de creatinina), reacciones en la piel (rash, prurito, eritema, etc.) y reacciones hipersensibilidad o reacciones a la infusión.

Reacciones que ocurren en menos del 2% son: insuficiencia suprarrenal, uveítis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio motor ocular externo, desmielinización, neuropatía autoinmune, disfunción motora y vasculitis.

### 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponibles.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

#### Precauciones embarazo y lactancia:

Basándose en su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, Nivolumab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración produjo un aumento del aborto y muerte infantil prematura. Al tratarse de una IgG4, Nivolumab tendría capacidad potencial para atravesar la barrera placentaria, siendo estos efectos mayores durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Por todo esto, las mujeres en edad fértil deberían tomar medidas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con Nivolumab y durante al menos 5 meses después de la última dosis del mismo.

Se desconoce si Nivolumab está presente en la leche materna, pero debido a que muchas drogas, incluyendo anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de

reacciones adversas graves en lactantes, se aconseja a las mujeres evitar la lactancia durante el tratamiento con Nivolumab.

**Precauciones en pediatría:**

La seguridad y eficacia de Nivolumab no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

**Precauciones en ancianos:**

De los 272 pacientes aleatorizados para Nivolumab, en el Ensayo CheckMate 017, 35% de los pacientes eran mayores de 65 años o más y el 15% tenían 75 años o más.

De los 117 pacientes tratados con Nivolumab en el ensayo de fase II CheckMate 063, el 50% de los pacientes eran de 65 años o más y el 14% tenían 75 años o más.

La ficha técnica de la FDA refiere que no se tienen datos suficientes para determinar si los pacientes mayores de 65 años responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

**Precauciones en Insuficiencia Renal:**

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Precauciones en Insuficiencia Hepática:**

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se ha estudiado Nivolumab.

**Contraindicaciones:** Ninguna.

**Interacciones:** No hay estudios de interacción realizados con Nivolumab.

**Monitorización de efectos adversos:** monitorización de signos y síntomas de pneumonitis, monitorización de colitis, hepatitis (cambios en la función hepática, como aumento de las transaminasas, bilirrubina, etc), nefritis/ disfunción renal (cambios de la función renal y creatinina) y monitorizar la función tiroidea (utilizando el reemplazo en caso necesario).

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

Tabla nº 5. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Nivolumab (Opdivo®) Vial 40mg/4mL Vial100mg/10mL	Docetaxel Vial 160mg/16ml	Erlotinib (Tarceva®) 150mg,30 comprimidos recubiertos
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	Vial 40 mg 650,95€ Vial 100 mg 1.540,15 €	27 €/vial	63 €/comprimido
<b>Posología</b>	3 mg/kg perf IV cada 2 semanas	75 mg/m2 en perf IV cada 21 días	150mg/día vía oral
<b>Coste día*</b>	-	27 €	63 €
<b>Coste/ciclo*</b>	3.244,64 €** 3.731,25€***	27 €	1.889 €
<b>Duración del tto (mediana de dosis recibidas)</b>	8	3	2
<b>Coste tratamiento/completo</b>	25.957,12€** 29.850€***	81 €	3778 €
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	REFERENCIA	-29.769 €	-26.072€

. \* Se supone una SC de 1,7m2 y un peso de 70kg para el cálculo de la dosis.  
 \*\* Aprovechando los restos de los viales.  
 \*\*\* Utilizando frascos completos.

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos MEDLINE/PubMed con lenguaje libre utilizando los términos “nivolumab” AND “cost-effectiveness” sin resultado alguno.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Tabla nº 6. Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variable evaluada	Eficacia de nivolumab	Eficacia de docetaxel	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
SG	9,2 meses	6 meses	3,2 meses	29.769 €	29.769€/3,2meses= <b>9.302,81 €/mes</b>
			0,27 años		29.769€/0,27años= <b>110.255,55 €/año</b>

\*Con la mediana de SG obtenida en el ensayo “CheckMate 017” de 3,2 meses obtendríamos 0,27 años de vida ganados (AVG). En este caso no podemos calcular los años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC), ya que no disponemos actualmente de los datos de calidad de vida necesarios.

Tabla nº 6. Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Nivolumab vs. Docetaxel	Principal	SG	9,2 meses	6 meses	3,2 meses	8.100€ **	8.100/3,2=2.531,25€/mes ganado
					0,27 años		8.100/0,27=30.000€/año ganado

\*\*Por lo tanto suponiendo que 1 AVAC correspondiera a 30.000 € y suponiendo que la calidad de vida fuera del 100%, tendríamos que el coste aceptable aproximado del tratamiento completo sería de 8100€, para un CEI de 2.531,25 €/mes ganado o los 30.000 €/AVAC.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Con el precio actual, se obtendrían los datos siguientes:

Tabla nº 7. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
24 pacientes CPNM escamoso	29.769 €	0,27 años	24x 29.769 €=714.456€	24x0,27 =6,48

Hemos extraído los datos de incidencia de cáncer de pulmón en Andalucía del PAI de pulmón de 2014, en el que estima unos 3.850 nuevos casos/año. Suponiendo que el 37,7%(6)son CPNM de tipo escamoso nos quedarían 1.451,45 pacientes, siendo el 80% metastásicos (1.161pacientes/año) y además, según el artículo encontrado (46)el 58,2% de los pacientes recibirán una segunda línea, quedándonos así 675,70 pacientes/año en Andalucía.

En el caso de un hospital de 500 camas y según los datos encontrados, se estima que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes.

Andalucía cuenta con una población aproximada de 8.402.305 habitantes en 2014, por lo que un hospital de 500 camas atendería unos 24,13 pacientes por año con CPNM de tipo escamoso.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 24 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional para el hospital de 714.456 €. El número años de supervivencia adicionales será de 6,48.

Si el precio se ajustara a lo que antes se ha calculado, se obtendrían los datos siguientes:

<b>Tabla nº 7. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
24 pacientes CPNM escamoso	8100€	0,27 años	24x8100 €=194.400€	24x0,27 =6,48

#### **7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede.

#### **7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

En el caso de la comunidad autónoma de Andalucía, los pacientes con CPNM de tipo escamoso en segunda línea metastásico serán 675,70 pacientes/año, como hemos visto en el apartado anterior.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 676 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional para Andalucía de 20.123.844€. El número estimado de AVGs obtenidos durante el periodo de un año sería de 182,52.

<b>Tabla nº 8. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
676 pacientes CPNM escamoso	29.769 €	0,27 años	676x 29.769 €= 20.123.844€	676x0,27 =182,52

El número de habitantes de España en 2015 es de 46.439.864 (47), si extrapolamos los datos de Andalucía tenemos que en España se producirán aproximadamente 3.734,62 nuevos casos/año de CPNM de células escamosas metastásicos en segunda línea.

Estimándose que durante un año serán tratados un total de 3.735 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional a nivel estatal será de 111.187.215 €. El número estimado de AVACs obtenidos será de 1008,45.

<b>Tabla nº 9. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
3.735 pacientes CPNM escamoso	29.769 €	0,27 años	3.735x 29.769 €= €=111.187.215 €	3.735x0,27 =1008,45

## **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

### **8.1 Descripción de la conveniencia**

En el caso de Nivolumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 60 minutos cada dos semanas.

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso, dadas las alternativas, no estimamos que la forma de administración de Nivolumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínicos-terapéuticos:

En el caso del CPNM de células escamosas metastásico, las opciones de tratamiento en segunda línea son bastante pobres, contemplándose tan solo como opciones terapéuticas Docetaxel, o Erlotinib en casos en los que la quimioterapia no pueda utilizarse por el estado funcional del paciente (PS).

En este contexto aparece Nivolumab, un nuevo anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la vía PD-1 que media la inhibición de la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumoral.

La inhibición de PDL1 por Nivolumab, permite la activación de los linfocitos T, restaurando de este modo su capacidad para detectar y atacar de forma eficaz a las células tumorales.

En cuanto a los resultados de eficacia obtenidos en el estudio pivotal (ensayo CheckMate 017), la variable principal (SG) obtuvo una diferencia de medianas de 3,2 meses con un HR de 0,59 (IC95% 0,44-0,79) y con una  $p < 0,001$ . Este resultado es estadística y clínicamente relevante, aunque lamentablemente no se dispone de los resultados de calidad de vida.

Por otro lado, los resultados de las variables secundarias son: en SLP la diferencia de medianas es de 0,7 meses con un HR de 0,62 (IC95% 0,47-0,81) y una  $p < 0,001$ . Resulta estadísticamente significativo pero no clínicamente relevante, al ser una ganancia muy escasa de SLP. Este resultado prácticamente carece de importancia por sí solo, a causa del mejor resultado de SG, variable final y clínicamente relevante.

La diferencia de tasas de respuesta objetiva fue del 11% (IC95% 2,8%-19,9%) con una  $p = 0,008$  y NNT de 9.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de Docetaxel que en el de Nivolumab.

Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento, se encuentran los siguientes: en el grupo de Nivolumab, fatiga (16%), disminución del apetito (11%), y astenia (en 10%); en el grupo de Docetaxel, neutropenia (33%), fatiga (33%), alopecia (22%), náuseas (23%) y diarrea (20%).

Los **efectos adversos graves**, fueron menos frecuentes en el brazo de Nivolumab que en el de Docetaxel y en cuanto a efectos adversos debidos al tratamiento de cualquier grado, que se informaron con mayor frecuencia en los pacientes (en  $\geq 3\%$  de los pacientes) fueron hipotiroidismo (4% con Nivolumab vs. 0% con Docetaxel), diarrea (8% vs. 20%), pneumonitis (5% vs 0%), aumento del nivel de creatinina en sangre (3% vs. 2%) y rash (4% vs. 6%).

Los **efectos adversos** que condujeron a la **interrupción** del tratamiento, se dieron con menor frecuencia en el grupo Nivolumab que en el grupo Docetaxel (en 3% vs. 10% de los pacientes) y no se registraron muertes que se atribuyeran a Nivolumab, frente a tres muertes que se atribuyeron a Docetaxel).

Un dato importante de este ensayo es que presenta como criterio de exclusión pacientes con un performance status (ECOG)  $\geq 1$ , algo que habrá que tener en cuenta, ya que numerosos pacientes con CPNM de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento, podrían presentar estados funcionales ECOG  $\geq 1$ . Tampoco se incluyen pacientes con carcinoma avanzado no metastásico, ni en el estudio, ni en la indicación.

Un dato importante es la representatividad de pacientes ancianos en el ensayo pivotal, donde el porcentaje de pacientes mayores de 65 años era de un 44%, sin embargo según el estudio de

Sánchez De Cos(6) la edad media de diagnóstico del cáncer de Pulmón ronda los 70 años y el 50% de los pacientes es mayor de 70 años. En la práctica clínica real, la mayoría de pacientes mayores (>75 años) pueden no ser candidatos a recibir Docetaxel por su elevada toxicidad, siendo candidatos a Nivolumab. Sin embargo, el análisis de subgrupos permite albergar dudas sobre su eficacia en estos pacientes: existe interacción significativa con aparente falta de beneficio en este subgrupo; se trata de un análisis preespecificado, presenta plausibilidad biológica por la senilidad del sistema inmunitario, pero no es consistente con los resultados en melanoma, donde el efecto se mantiene en mayores de 75 años.

En el caso de Nivolumab parece que los pacientes que progresan más lentamente en su enfermedad son los que se benefician de una supervivencia global mayor, por tanto quizás sería conveniente utilizar este fármaco en este tipo de pacientes, pero de momento no disponemos de marcadores biológicos o epidemiológicos para seleccionarlos.

Otro dato destacable del ensayo es que la presencia o expresión de PD-L1 no es predictiva de buena respuesta del tratamiento con Nivolumab.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario.

Para la realización del coste eficacia incremental hemos tomado los datos de mediana de SG obtenida en el ensayo "CheckMate 017" que es de 3,2 meses, obteniendo 0,27 años de vida ganados (AVG). En este caso no podemos calcular los años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC), ya que no disponemos actualmente de los datos de calidad de vida necesarios.

Por lo tanto suponiendo que 1 AVAC correspondiera a 30.000€ y suponiendo que la calidad de vida fuera del 100%, tendríamos que el coste del tratamiento completo aceptable sería de aproximadamente 8.100€.

En el apartado de impacto presupuestario hemos visto que, para un hospital de 500 camas, se estima que durante un año serán tratados un total de 24 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional para el hospital, de 714.456 €. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 6,48.

En el caso del impacto presupuestario para la Comunidad Autónoma de Andalucía, se estima que durante un año serán tratados un total de 676 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional, de 20.123.844€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 182,52.

Y por último, en el caso del impacto presupuestario a nivel nacional, estimando que durante un año serán tratados un total de 3.735 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional a nivel estatal sería de 111.187.215 €. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio, sería de 1.008,45.

El precio notificado parece estar por encima del coste por AVG, encontrándose por encima de todos los umbrales establecidos a nivel internacional y de las referencias utilizadas habitualmente en nuestro país. Esta relación puede verse sobreestimada si se confirma la superioridad de supervivencia a largo plazo puesto que afectaría a la media al alza, sin embargo esta hipótesis no se puede aceptar con los datos actuales.

## 9.2 Decisión

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Nivolumab está aprobado para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino.

Los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos, basados en los criterios de inclusión del ensayo:

- Pacientes  $\geq$  18 años.
- ECOG menor o igual a 1.
- Diagnóstico CPNM de células escamosas en estadio IV (enfermedad metastásica).
- Enfermedad recurrente o progresiva después de quimioterapia basada en platinos.

Esquema de tratamiento:

- Dosis: 3mg/Kg en perfusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o la suspensión debida a la toxicidad.

#### 9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. de Castro Carpeño J. Cáncer de pulmón. [citado 24 de junio de 2015]; Recuperado a partir de: [http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/cancer\\_de\\_pulmon](http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/cancer_de_pulmon)
2. Anticancer Fund / European Society for Medical Oncology .Cáncer de Pulmón de células no pequeñas CPCNP: una guía para pacientes. [citado 24 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.esmo.org/Patients/Patient-Guides/Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico - IPT-afatinib-giotrif.pdf [Internet]. [citado 6 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf>
4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2010;127(12):2893-917.
5. Mínguez Castellanos A, Gil C, Ana M, García Caballos M, García Robredo B, Ras Luna J, et al. Enfermedad de Parkinson: proceso asistencial integrado. 2015 [citado 24 de junio de 2015]; Recuperado a partir de: <http://www.repositoriosalud.es/handle/10668/1870>
6. Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. julio de 2009;45(7):341-8.
7. Sánchez Hernández I, et al. Situación epidemiológica y pronóstica del cáncer de pulmón en nuestro medio. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(11):594-9
8. Jurestche MA, López-Encuentra Á, López-Ríos F, López A, Madrigal L, de Nicolás JLM, et al. Dr. José Ramón Donado. Guía clínica. Diagnóstico y tratamiento. Cáncer de pulmón. [citado 24 de junio de 2015]; Recuperado a partir de: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia\\_clinica\\_oncosur\\_cancerpulmon.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf)

9. Krikorian A, Bringas S. Aspectos psicosociales del cáncer de pulmón. *Psicooncología*. 2006;3(2):347-57.
10. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón. Comité Central de Tumores. Subcomité de Cáncer de Pulmón. H. Universitario Reina Sofía. Córdoba, abril de 2005. [citado 30 de junio de 2015] Recuperado a partir de : [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_medica/comite\\_tumores/cancer\\_pulmon.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/cancer_pulmon.pdf)
11. Ginés, J. AFATINIB (GIOTRIF®) en CPNM y mutaciones del EGFR. Informe Génesis. [Internet]. [citado 6 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/AFATINIB\\_CPNM\\_CFTA\\_Balears\\_11\\_11\\_2014.doc](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/AFATINIB_CPNM_CFTA_Balears_11_11_2014.doc)
12. Fiala O, Pesek M, Finek J, Benesova L, Bortlicek Z, Minarik M. 73P GENE MUTATIONS IN SQUAMOUS-CELL NSCLC: INSIGNIFICANCE OF EGFR, KRAS AND PIK3CA MUTATIONS IN PREDICTION OF EGFR-TKI TREATMENT EFFICACY. *Lung Cancer*. Mayo de 2013;80:S33.
13. Ameratunga M, Pavlakis N, Gebiski V, Broad A, Khasraw M. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in advanced squamous cell carcinoma of the lung: A meta-analysis: EGFR-TKIs in advanced lung SCC: Meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. Septiembre de 2014;10(3):273-8.
14. Ang YL, Tan H-L, Soo RA. Best practice in the treatment of advanced squamous cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;1753465815581147.
15. Treatment for non-small-cell lung cancer. NICE, National Institute for health and Care Excellence. Pathway last updated: 26 March 2015. [Internet]. [citado 24 de junio de 2015]. Recuperado a partir de : <http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>.
16. Herbst, Roy S et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD- L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* , Volume 387 , Issue 10027 , 1540 - 1550
17. Ficha técnica Opdivo®.FDA, Approved Drug Products [Internet]. [citado 6 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)
18. Ficha técnica Taxotere®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 24 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf)
19. Ficha técnica Tarceva® .European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 24 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf)
20. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/392114/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 May 2015. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf)
21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 de mayo de 2015;150617133829002.

22. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* marzo de 2015;16(3):257-65.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. Supplementary Appendix. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2015;150617133829002.
24. M. Reck et al. Evaluation of Overall Health Status in Patients with Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab or Docetaxel in CheckMate 017. Comunicación oral. 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress. September 25-29 2015. Vienna, Austria.
25. Dennett NS, Barcia RN, McLeod JD. Age associated decline in CD25 and CD28 expression correlate with an increased susceptibility to CD95 mediated apoptosis in T cells. *Exp Gerontol.* 2002;37(2):271-83.
26. Grabmeier-Pfistershammer K, Steinberger P, Rieger A, Leitner J, Kohrgruber N. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(2):118-24.
27. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* 22 de enero de 2015;372(4):320-30.
28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 de julio de 2015;373(1):23-34.
29. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 21 de mayo de 2015;372(21):2006-17.
30. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.
31. NEW DRUG FUNDING PROGRAM (NDFP) & EVIDENCE BUILDING PROGRAM (EBP). Approved Drugs and Eligibility Criteria. Cancer Care Ontario. [Internet]. [citado 30 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=341502>
32. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2014;32(12):1277-80.
33. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):300-8.
34. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2014;32(18):1902-8.

35. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):713-21.
36. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–46
37. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):981-8.
38. Assessment report for Tarceva .European Medicines Agency, 2010. London, 27 April 2010 Doc. Ref No.EMA/CHMP/298837/2010 [Internet]. [citado 24 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000618/WC500090680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000618/WC500090680.pdf)
39. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clínica.* julio de 2014;143(2):85-90.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Nons-Small Cell Lung Cancer. Versión 1.2016. 23 Octubre 2015.
41. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2013;24(suppl 6):vi89-98.
42. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2012;23(suppl 7):vii56-64.
43. Oncoguía de pulmón. Actualización 2008.Generalitat de Catalunya. Departament de salut. [Internet]. [citado 30 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/oncoguia\\_pulmon.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/oncoguia_pulmon.pdf)
44. Informe SEOM de evaluación de Nivolumab (Opdivo®). Septiembre de 2015. [Internet]. [citado 9 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: [http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/Informe\\_SEOM\\_de\\_Nivolumab\\_Pulmon.pdf](http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Nivolumab_Pulmon.pdf)
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Management of lung cancer: a national clinical guideline. 2014.
46. Liao B-C, Shao Y-Y, Chen H-M, Shau W-Y, Lin Z-Z, Kuo RN, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Platinum-Based Chemotherapy Regimens for Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lung Cancer.* marzo de 2015;16(2):137-43.
47. INEbase / Demografía y población / Cifras de población y censos demográficos / Cifras de Población [Internet]. [citado 29 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp\\_inicio.htm](http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm)

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

- **Nombre y apellidos:** Emilio Jesús Alegre del Rey
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario de Puerto Real
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA. SAFH.

Participación en el informe de evaluación como:

- X 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

#### A- Intereses personales(En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informe "Área bajo la curva" (ipilimumab)</li> <li>- Consenso en Inmuno-oncología</li> </ul>	BMS  BMS	Diciembre 2014  2014-2015
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

#### B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

#### C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

**FECHA**  
 5.8.2015

**FIRMA**  
 Emilio Alegre

- **Nombre y apellidos:** Isabel Castañeda Macías
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen Macarena
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA. SAFH.

Participación en el informe de evaluación como:

- X 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales**(En caso afirmativo especificar):

SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):

SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA**  
 5.8.2015

**FIRMA**  
 Isabel Castañeda

- **Nombre y apellidos:** Inmaculada Martínez-Brocal Ogayar
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Xanit Benalmádena
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA. SAFH.

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- X 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales**(En caso afirmativo especificar):

SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):

SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA**  
 14/04/2016

**FIRMA**  
 Inmaculada Martínez-Brocal Ogayar





# **9. PEGINTERFERON BETA 1A en Esclerosis múltiple recidivante remitente.**

## **AUTORES**

Beatriz García Robredo  
M<sup>a</sup> José Gimeno Jordá.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# PEGINTERFERÓN beta 1a

## Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Septiembre 2014  
(Revisado junio 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	2
3.1 Área descriptiva del medicamento (1) .....	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA (1) .....	9
4.1 Mecanismo de acción. ....	9
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	10
4.5 Farmacocinética.....	10
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	12
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	13
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	16
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	16
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	16
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	17
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	18
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	18
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	18
5.4.3 Opiniones de expertos .....	18
5.4.4 Otras fuentes.....	18
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	19
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	19
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	19
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	20
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	21
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1) .....	21
7. AREA ECONÓMICA .....	25
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	25
7.2.a Coste eficacia incremental. Datos propios .....	26
7.2.b Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	26

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	26
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	26
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	26
10. BIBLIOGRAFÍA .....	27

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** García Robredo B, Gimeno Jordá MJ. PEGINTERFERÓN beta 1<sup>a</sup> en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Septiembre 2014 (Revisado junio 2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Peginterferón beta-1a

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.

**Autores / Revisores:** Beatriz García Robredo, María José Gimeno Jordá.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento (1)

**Nombre genérico:** Peginterferón beta-1a solución inyectable en jeringa precargada.

**Nombre comercial:** Plegridy®

**Laboratorio:** Biogen Idec, Ltd.

**Grupo terapéutico:** Denominación: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; inmunoestimulantes; interferones, código ATC: L03AB13

**Vía de administración:** Subcutánea.

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Información de registro:** Centralizado

**Tabla 1. Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA	Coste por unidad PVL + IVA
----------------------------	---------------------------	--------	----------------------------	----------------------------

Peginterferón beta-1a 63 mcg en 0,5 mL jeringa precargada + Peginterferón beta-1a 94 mcg en 0,5 mL jeringa precargada (Envase para inico)	1 + 1	704870.1	*	551,35 €
Peginterferón beta-1a 63 mcg en 0,5 mL pluma precargada + Peginterferón beta-1a 94 mcg en 0,5 mL pluma precargada (Envase para inico)	1 + 1	704870.1	*	551,35€
Peginterferón beta-1a 125 mcg en 0,5 mL jeringa precargada	2	704872.5	*	877,94€
Peginterferón beta-1a 125 mcg en 0,5 mL pluma precargada	2	704873.2	*	877,94€

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

##### Descripción del problema de salud (2)

Definición	Enfermedad crónica, inflamatoria, impredecible, desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizada por presentar placas (áreas) de tejido endurecido en el cerebro o en la médula espinal que ocasiona trastornos sensoriales y del control muscular.
Principales manifestaciones clínicas	Generalmente se manifiesta con una disfunción neurológica que abarca trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, parestesias, espasticidad, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y deterioro cognitivo leve.
Incidencia y prevalencia	La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son mujeres, mientras que el 30% restante son hombres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes. (3)
Evolución / Pronóstico	Puede evolucionar a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica con o sin brotes añadidos.

Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR): con exacerbaciones claramente definidas con recuperación total o con secuelas residuales y sin progresión de la enfermedad durante el periodo entre exacerbaciones</li> <li>- esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP): se alternan exacerbaciones y remisiones con progresión gradual de la enfermedad</li> <li>- esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP): con progresión de la enfermedad desde el inicio sin exacerbaciones claras</li> <li>- esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR): con progresión de la enfermedad desde el inicio y exacerbaciones claras</li> </ul> <p>Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin brotes (episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).</p>
Carga de la enfermedad	<p>No se dispone de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad. La evolución es sumamente variada e imprevisible. En la mayoría de los pacientes, sobre todo cuando la EM comienza con una neuritis óptica, las remisiones pueden durar desde meses a más de 10 años. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los hombres de mediana edad, al inicio de la enfermedad tienen ataques frecuentes y quedan rápidamente incapacitados. La esperanza de vida disminuye sólo en los casos muy graves.</p>

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

A continuación se clasifican los fármacos utilizados para EMRR según la evidencia clínica en cuanto a su eficacia. La calidad de la evidencia está estratificada según las directrices del grupo de trabajo GRADE. Los datos se han obtenidos de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con Esclerosis Múltiple de la Agencia de Información, Evaluación y Calidad de Salud del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya (2).

**INTERFERÓN BETA:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el IFN beta (INFB) ha mostrado eficacia en la reducción de la tasa de recaídas a los 2 años de tratamiento (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 y PRISMS4 2001). Los ensayos mostraron una reducción del número de pacientes que presentaron incremento de la discapacidad a los 2 años (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998). No obstante, hay importantes pérdidas de seguimiento y si se analizaran los resultados de los pacientes que abandonaron los diferentes ensayos, el efecto del IFN en la reducción del número de pacientes con progresión desaparecería. Cabe señalar que no existen indicadores válidos de respuesta al tratamiento observándose gran variabilidad interindividual tanto en la respuesta como en el curso de la enfermedad.

**ACETATO DE GLATIRÁMERO:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En los pacientes con EMRR, el tratamiento con Acetato de Glatirámero (AG) en comparación con placebo mostró una reducción significativa en el número de brotes o recaídas y en el porcentaje de pacientes libres de brotes, así como una disminución en la media de la puntuación de la EDSS (Expanded Disability Status Scale). No obstante, no se modificó el riesgo de progresión de la enfermedad a los 24 ni a los 35 meses.

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG comparado con IFN beta-1a no mostró diferencias significativas en el tiempo hasta el primer brote, ni en el número y volumen de lesiones activas en T2 o en el volumen de lesiones que realzan con gadolinio. Los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron significativamente un menor número de lesiones que realzaron con gadolinio.

El AG comparado con IFN beta-1b tampoco mostró diferencias en la tasa anual de recaídas, ni en el porcentaje de pacientes libres de recaídas o en la progresión de la discapacidad a los 2 años. Sí se detectaron diferencias a favor de IFN beta-1b en el número acumulado de nuevas lesiones en T2, así como en el cambio de volumen de lesiones en T2 y en el volumen de lesiones que realzaron con gadolinio.

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG mostró una mayor proporción de nuevas lesiones cerebrales en el primer año que evolucionaron a agujeros negros a los 2 años comparado con IFN beta-1b a dosis de 500 mcg, sin diferencias para la dosis de 250 mcg.

**NATALIZUMAB:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada/alta:** En los pacientes con EMRR, el natalizumab a una dosis de 300 mg cada 4 semanas redujo el número de pacientes que tuvieron al menos un recaída durante los 2 años de tratamiento y el número de pacientes que progresaron a los 2 años, en comparación con el placebo. El tratamiento con natalizumab también disminuyó el número de pacientes que mostraron una lesión que realza con gadolinio y la carga lesional en T2.

**FINGOLIMOD:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, fingolimod a dosis de 1,25 y 0,5 mg vía oral ha mostrado una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas, así como un mayor porcentaje de pacientes libres de progresión a los 24 meses, en comparación con placebo. Respecto al efecto en la inflamación medida por Resonancia Magnética, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio y en el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o aumentadas.

**Calidad moderada:** Comparado con IFN beta-1a, fingolimod oral presentó una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas a los 12 meses. No hubo diferencias en relación con el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, aunque sí se observaron variaciones en las puntuaciones EDSS y MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Asimismo, se encontraron diferencias en el número de lesiones que realzan con gadolinio y en el número de lesiones nuevas o que aumentan de volumen; así como en el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio para ambas dosis y en porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o que aumentaron de volumen, solo para fingolimod 0,5 mg.

En el Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple (2013) (18).

Los IFN- $\beta$  1a im (Avonex®), sc (Rebif®) y 1 b (Betaferón®) y el acetato de glatirámero (AG) (Copaxone®) cuentan con recomendación de grado A basada en estudios de nivel I para reducir la frecuencia de las recaídas en la EM recidivante remitente (EMRR), publicados entre 1993 y 1998. Por ello cuentan con la indicación de la EMA y otras agencias reguladoras. Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa, una EDSS inferior a 5,5

(capaz de caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones, como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana y depresión con ideación suicida. El grado A de recomendación sobre la base de ensayos clínicos de nivel I existe asimismo para natalizumab (Tysabri®) y fingolimod (Gilenya®), ensayos efectuados frente a placebo o comparador activo. Sin embargo, debido al perfil de seguridad de estos 2 fármacos, la EMA restringió su uso al tratamiento inicial de casos de EMRR de inicio agresivo, con rápido deterioro de función neurológica y evidencia de actividad inflamatoria, dejando sus otras indicaciones para fracaso de los medicamentos de primera elección (IFN- $\beta$  y AG).

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

En la tabla siguiente se exponen las alternativas disponibles para la misma indicación

Tabla 3. Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	TERIFLUNOMIDA (5)	DIMETILFUMARATO (6)	ALEMTUZUMAB (4)	NATALIZUMAB (7)	FINGOLIMOD (8)	INTERFERÓN β1B (9)	INTERFERÓN β1A	PEGINTERFERÓN β1A (1)	ACETATO DE GLATIRAMERO (12)	
<b>Presentación</b>	AUBAGIO® 14 mg comprimidos recubiertos con película	TECFIDERA® 120mg y 240mg cápsulas duras gastroresistentes	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml (10 mg / ml) solución para infusión	TYSABRI® 300 mg solución para perfusión	GILENYA® 0,5 mg cápsulas duras	BETAFERON®/EXTAVIA® 8MUJ (250mcg) jeringas	REBIF® 44 y 22 mcg jeringas (10)	AVONEX® 6MUJ (30mcg) jeringas (11)	PLEGRIDY® 125mcg jeringa precargada	COPAXONE® jeringas
<b>Posología</b>	14 mg/día	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mantenimiento: 240mg/12h	12 ó 24 mg/24 h durante 5 días en el mes 0 y 12 ó 24mg/24h durante 3 días en el mes 12	300 mg /4 semanas	0,5 mg/día	Dosis inicio: 2MUJ/días 1,3,5 Dosis mantenimiento: 8MUJ/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	125 mcg/ 2 semanas	20 mg/día	
<b>Indicación en FT</b>	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente	Tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de esclerosis múltiple	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen	Tratamiento modificador de la enfermedad en EMRR muy activa para: • Pacientes adultos mayores 18 años con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con AG • Pacientes adultos mayores 18 años con EMRR grave de evolución rápida.	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con EMRR muy activa para: • Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos una terapia modificadora de la enfermedad • Pacientes con EMRR grave de evolución rápida.	Indicado en EMRR en: - Pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 2 años. - Pacientes con un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si fue lo bastante grave como para requerir corticoides intravenosos. - Pacientes con EMSP activa evidenciada con brotes.	Indicado en: -EMRR o EMSP en brotes (al menos 2 brotes en los últimos 2 años). -No en EMSP sin brotes activos	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante	Indicado en: - para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes con EMRR (al menos 2 brotes en últimos 2 años) -Paciente con primer episodio clínico bien definido con riesgo de EM clinicamente definida -No en EM progresiva	
<b>Vía administración</b>	Oral	Oral	i.v.	i.v.	Oral	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.	

<b>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</b> <b>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFF)</b> <b>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</b>		<b>PEG-INTERFERÓN beta 1A</b> <b>Esclerosis múltiple recidivante remitente</b>						
<b>Eventos adversos</b>	<p>Náuseas, infección, fatiga, linfopenia y leucopenia.</p> <p>Efectos secundarios relacionados con la infusión (dolor de cabeza, enrojecimiento, náuseas, urticaria, rash, prurito, fiebrícula), alteraciones glándula tiroideas (incluyendo la glándula hiperactiva o poco activa tiroides o bocio y las condiciones autoinmunes)</p> <p>Aumento de ALT, alopecia, diarrea, y gripe, náuseas, y parestesia.</p> <p>Infecciones tracto respiratorio y urinario.</p> <p>Enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea y náuseas.</p>	<p>Infecciones, Urticaria, Cefaleas, Mareos, Vómitos, Náuseas, Temblores, Fiebre y Fatiga</p> <p>Artralgia</p>	<p>Bradiarritmia, prolongación intervalo Q-T, infecciones, edema macular, diarrea, tos, dolor de cabeza, linfopenia y leucopenia</p> <p>Incremento transaminasas</p>	<p>Síntomas pseudogripales, hiperbilirrubinemia, alopecia, anemia, hipotiroidismo, reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón, decoloración, dolor, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis)</p>	<p>Neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, Elevación de transaminasa, depresión, insomnio, Cefalea, diarrea, vómitos, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales</p>	<p>Síntomas pseudogripales, episodios transitorios de hipertonia y/o debilidad muscular intensa.</p> <p>Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, rubor facial, insomnio, depresión.</p>	<p>Eritema en el lugar de inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de inyección, astenia, prurito en el lugar de inyección y artralgia.</p>	<p>Reacciones en el lugar de inyección</p> <p>.Reacción Inmediata Post-Inyección, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, dolor de espalda.</p>
<b>Características diferenciales</b>	<p>Control niveles de transaminasas al inicio de tratamiento y cada 2 semanas los primeros 6 meses, después cada 2 meses.</p> <p>Controlar presión arterial.</p> <p>Contraindicado en insuficiencia hepática grave.</p> <p>Teratógeno.</p> <p>Contraindicado en embarazo.</p>	<p>Asociado a un incremento del riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p> <p>Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC.</p> <p>Administración mensual</p>	<p>Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis.</p> <p>Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto)</p>	<p>Requiere escalado inicial de la dosis.</p> <p>Realizar pruebas de función tiroidea y hepática</p> <p>Contraindicado en hepatopatía grave descompensada.</p> <p>Contraindicado en depresión grave y/o ideación suicida.</p>	<p>Suspender en pacientes que desarrollen EMSP.</p> <p>Contraindicado en embarazo y en depresión grave activa y/o ideación suicida.</p>	<p>Contraindicado en embarazo y en depresión grave activa.</p> <p>Precaución en pacientes con tratamiento con antiépilepticos.</p>	<p>No en EM progresiva</p> <p>No contraindicado en pacientes con depresión</p> <p>Contraindicado en embarazo</p>	<p>Primera línea</p> <p>Primera línea</p> <p>Primera línea</p> <p>Primera línea</p> <p>Primera línea</p> <p>Primera línea</p>

EMRR esclerosis múltiple recurrente-recidivante, EMSP esclerosis múltiple secundaria progresiva, AG acetato de glatirámero

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA (1)

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Se desconoce el mecanismo de acción definitivo de peginterferón beta-1a en la esclerosis múltiple. Se une al receptor de interferón de tipo I en la superficie de las células y provoca una cascada de fenómenos intracelulares que conduce a la regulación de la expresión de los genes sensibles al interferón. Los efectos biológicos mediados por el fármaco incluyen la regulación aumentando las citocinas antiinflamatorias (p. ej.: IL-4, IL-10, IL-27), disminuyendo las citocinas proinflamatorias (p. ej.: IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica; sin embargo, otros mecanismos pueden estar implicados. Se desconoce si el mecanismo de acción del fármaco en la EM está mediado por las mismas vías que los efectos biológicos descritos anteriormente, ya que la fisiopatología de la EM sólo se entiende parcialmente.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**FDA:** Adults for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (15/08/2014)

**EMA:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (22/05/2014)

**AEMPS:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (18/07/2014)

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La eficacia de peginterferón beta-1a se ha demostrado frente a placebo. No hay disponibles datos comparativos directos de peginterferón beta-1a frente a interferón beta no pegilado o datos de la eficacia de peginterferón beta-1a previo tratamiento con un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

La dosis recomendada es 125 microgramos en inyección subcutánea cada 2 semanas.

Se recomienda que un profesional sanitario instruya al paciente en la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas utilizando la jeringa precargada. Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones subcutáneas. Los sitios habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, brazo y muslo.

Cada jeringa precargada está provista de una aguja. Las jeringas precargadas son de un solo uso y deben desecharse una vez usadas.

Una vez retirado de la nevera, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (unos 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor como agua caliente para calentar el producto.

La jeringa precargada no se debe usar si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la jeringa debe ser transparente e incoloro.

Por lo general se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1, aumenten a 94 microgramos en la dosis 2, alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas. Hay disponible un envase de iniciación que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a paliar los síntomas pseudogripales que pueden aparecer al comienzo del tratamiento con interferones. El uso profiláctico y

simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o paliar estos síntomas pseudogripales que algunas veces aparecen durante el tratamiento con interferón.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado suficientemente la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años debido al número limitado de dichos pacientes en los ensayos clínicos.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio en insuficiencia renal leve, moderada y grave, y la enfermedad renal terminal.

Un estudio de dosis única con sujetos sanos y con sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (insuficiencia renal leve, moderada y grave así como pacientes con enfermedad renal terminal) mostró un aumento fraccional en el AUC (13-62 %) y la  $C_{máx}$  (42-71 %) en sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada de 50 a  $\leq 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (filtración glomerular estimada de 30 a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (filtración glomerular estimada  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en comparación con los sujetos con función renal normal (filtración glomerular estimada  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis 2 ó 3 veces por semana mostraron un AUC y una  $C_{máx}$  similares en comparación con los sujetos con función renal normal. Cada sesión de hemodiálisis redujo la concentración de peginterferón beta-1a aproximadamente un 24 %, lo que sugiere que la hemodiálisis elimina parcialmente el peginterferón beta-1a de la circulación sistémica.

##### Insuficiencia hepática

No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad en la esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

#### 4.5 Farmacocinética.

La semivida plasmática de peginterferón beta-1a es prolongada en comparación con el interferón beta-1a no pegilado. La concentración plasmática de peginterferón beta-1a fue proporcional a la dosis en el rango de 63 a 188 microgramos, como se observó en un estudio de dosis única y de dosis múltiples en sujetos sanos. La farmacocinética observada en los pacientes con esclerosis múltiple fue coherente con la observada en los sujetos sanos.

##### Absorción

Tras la administración subcutánea de peginterferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días tras la administración. La  $C_{máx}$  observada (media  $\pm$  DE) fue de  $280 \pm 79$  pg/ml tras la administración repetida de 125 microgramos cada dos semanas.

La administración de peginterferón beta-1a por vía subcutánea produjo unos valores de exposición ( $AUC_{168h}$ ) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y de  $C_{máx}$  aproximadamente 2, 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) y 188 (18 MUI) microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de beta-1a no pegilado.

##### Distribución

Tras la administración repetida de dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media  $\pm$  DE) fue de  $481 \pm 105$  l.

##### Biotransformación y eliminación

El aclaramiento renal se postula como una vía principal de eliminación para peginterferón beta-1a. El proceso de conjugar covalentemente una porción de PEG a una proteína puede alterar las propiedades in vivo de la proteína no modificada, entre ellas una disminución del aclaramiento renal y una disminución de la proteólisis, prolongando por tanto la semivida circulante. En consecuencia, la semivida ( $t_{1/2}$ ) de peginterferón beta-1a es aproximadamente 2 veces mayor que la del interferón beta-1a no pegilado en voluntarios sanos. En pacientes con esclerosis múltiple,  $t_{1/2}$  (media  $\pm$  DE) de peginterferón beta-1a fue de  $78 \pm 15$  horas en estado estacionario. El aclaramiento medio en estado estacionario de peginterferón beta-1a fue de  $4,1 \pm 0,4$  l/h.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Se dispone del informe EPAR de la EMA (31/07/2014) (13) donde se describen 2 ensayos fase III: el ensayo pivotal (105MS301) y su extensión (105MS302). Ambos estudios son aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de 2 años de duración.

El ensayo pivotal incluye el primer año un brazo placebo. En ambos estudios se evalúan 2 regímenes de administración de peginterferón beta-1a 125 mcg cada 2 semanas o cada 4 semanas.

Los resultados del primer año del ensayo pivotal están publicados (14) y el segundo año continúa en marcha, así como el estudio de extensión con fecha prevista para resultados en septiembre 2015.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 4. Variables empleadas en los ensayos clínicos:			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Índice anualizado de recaídas	Recaída: síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados a fiebre o infección, de al menos 24 h de duración tras, al menos, 30 días de estabilidad clínica, acompañados por nuevos hallazgos neurológicos objetivos tras ser examinado por neurólogo. Las recaídas eran confirmadas por un comité de evaluadores independiente.	Final
Variable secundaria	% pacientes con recaída	Porcentaje de pacientes que recaen en 1 año.	Final
	% pacientes con progresión de la discapacidad medida mediante EDSS	Pacientes con aumento de al menos 1 punto en EDSS desde el valor basal (si EDSS $\geq$ 1), ó 1,5 si EDSS=0; el incremento debía persistir al menos durante 12 semanas. El cambio sobre el valor basal en la EDSS refleja cambios en la discapacidad con el tiempo. Los aumentos sobre el valor basal representan un empeoramiento	Subrogada
	Número de nuevas lesiones hiperintensas en T2	Media ajustada del número de nuevas lesiones hiperintensas en T2 observada por RM en 1 año.  El volumen total refleja la desmielinización inflamatoria y el edema de lesiones activas de EM así como la gliosis esclerótica y placas de EM en estadio terminal y es indicativo de una actividad de la enfermedad acumulativa.	Subrogada
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	
Variable secundaria a	% pacientes con algún evento adverso	Pacientes con al menos un evento adverso	
Variable secundaria b	% interrupción por evento adverso	Cualquier evento adverso que conduce a la interrupción de la medicación del estudio	
Variable secundaria c	% Evento adverso grave	Cualquier evento adverso grave	

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 5. Resultados de eficacia**

Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65. (14)

### Estudio 105MS301

#### Breve descripción

- Nº de pacientes: 1.512 pacientes (71% mujeres, edad media 36,5 años)
  - Diseño: Fase III, multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo durante el primer año.
  - Tratamiento grupo experimental (2 brazos): peginterferón 125 mcg cada 2 semanas ó cada 4 semanas vía SC.
  - Tratamiento grupo control: placebo cada 2 semanas durante las primeras 48 semanas; después los pacientes eran realeatorizados a recibir peginterferón cada 2 ó 4 semanas.
- Para reducir los síntomas pseudogripales, los pacientes tomaban paracetamol, ibuprofeno o naproxeno el día previo a la inyección y las 24 horas siguientes, durante las primeras 26 semanas del estudio.
- Criterios de inclusión: Pacientes 18-65 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente que cumplan los criterios de McDonald 2005, puntuación de EDSS de 5,0 o inferior, al menos 2 recaídas en los 3 años anteriores y al menos una de ellas en los 12 meses previos a la aleatorización.
  - Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con tratamiento previo con interferón (excepto si no excede de 4 semanas y se suspende 6 meses antes del inicio de este ensayo), radioterapia, cladribina, fingolimod, anticuerpos monoclonales. Enfermedades que pudieran afectar a la seguridad o interpretación de los resultados, historia de convulsiones, idea suicida o depresión grave en los 3 meses anteriores, VIH, VHC, VHB.
  - Tipo de análisis: ITT.
  - Duración del estudio: 2 años. Publicación de resultados a las 48 semanas.

#### Resultados

Variable	Placebo (n= 500)	Peginterferón beta 1a cada 2 semanas (n= 512)	Peginterferón beta 1a cada 4 semanas (n= 500)	Diferencia de medias (IC95%) (cada 2 semanas vs placebo)	p
<i>Resultado principal</i>					
<b>Tasa anual de recaídas</b> (IC 95%)	0,397 (0,328 a 0,481)	0,256 (0,206 a 0,318)	0,288 (0,234 a 0,355)	<b>Razón de tasas (IC95%)</b> 0,644 (0,500-0,831)	P= 0,0007
<i>VARIABLES SECUNDARIAS DE INTERÉS:</i>					
<b>% de pacientes con recaída en el primer año</b> (DE)	29,1% (2,06)	18,7% (1,78)	22,2% (1,91)	<b>Hazard Ratio (IC95%)</b> 0,61 (0,47-0,80)	P= 0,0003
<b>% pacientes con progresión de la discapacidad medida mediante EDSS (DE)</b>	10,5% (1,42)	6,8% (1,19)	6,8% (1,19)	<b>Hazard Ratio (IC95%)</b> 0,62 (0,40-0,97)	P= 0,0383
<b>Media ajustada del número de nuevas lesiones hiperintensas en T2 (IC 95%)</b>	10,9 (9,6 a 12,5)	3,6 (3,1 a 4,2)	7,9 (6,9 a 9,0)	<b>Tasa media de lesiones (IC95%)</b> 0,33 (0,27-0,40)	P< 0,0001

**Tabla 6. Resultados de eficacia**

### Estudio 105MS302

#### Breve descripción

Estudio de extensión, multicéntrico, ciego en cuando a dosis-frecuencia, con el objeto de determinar la seguridad y eficacia a largo plazo.

Los sujetos que completaban el estudio 301 eran incluidos en este estudio recibiendo peginterferón beta-1a en el mismo régimen que habían seguido en el segundo año del estudio 301.

Duración del periodo de extensión: 2 años (en marcha).

A fecha octubre de 2012, 17 pacientes con peginterferón beta-1a cada 4 semanas y 13 pacientes con peginterferón beta-1a cada 2 semanas han completado 1 año de exposición en el estudio de extensión, y por tanto, llevan 3 años expuestos al fármaco.

#### **Resultados del análisis intermedio (13):**

En el año 1, la tasa anualizada de recaídas es de 0,410 con el esquema de peginterferón beta-1a cada 4 semanas y 0,203 con el esquema de peginterferón beta-1a cada 2 semanas.

La proporción de sujetos con recaída a la semana 36 es de 0,186 y 0,104 con el esquema de 4 semanas y 2 semanas, respectivamente.

La progresión de la discapacidad se confirma para el 8,5% de los pacientes en el brazo de peginterferón beta-1a cada 4 semanas y el 6,1% de los pacientes con peginterferón beta-1a cada 2 semanas.

## **5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

### **A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Debido a que peginterferón beta-1a es una nueva formulación dentro de una clase de productos utilizados en el manejo de la EM (los interferones beta) con amplia experiencia de uso, el CHMP permitió un diseño más laxo, por ejemplo en duración del estudio y duración del placebo.

La duración del estudio es de 2 años, tal y como se recomienda en los estudios de EM, sin embargo, el objetivo principal de eficacia se sustenta en los datos obtenidos en el primer año cuando existía el brazo control con placebo.

Los datos de eficacia a 2 años no están publicados pero, tal y como consta en el EPAR, tras un análisis post hoc, el CHMP los considera suficientes para demostrar que el efecto se mantiene.

En la Fig. 1 se observa que en el año 2, la tasa de recaídas se mantiene con peginterferón beta-1a cada 4 semanas y es más baja que en el año 1 con peginterferón beta-1a cada 2 semanas. También para los pacientes que reciben placebo durante el año 1 y son aleatorizados a recibir peginterferón beta-1a en el año 2, se observa una tasa de recaídas más baja que en el año 1.

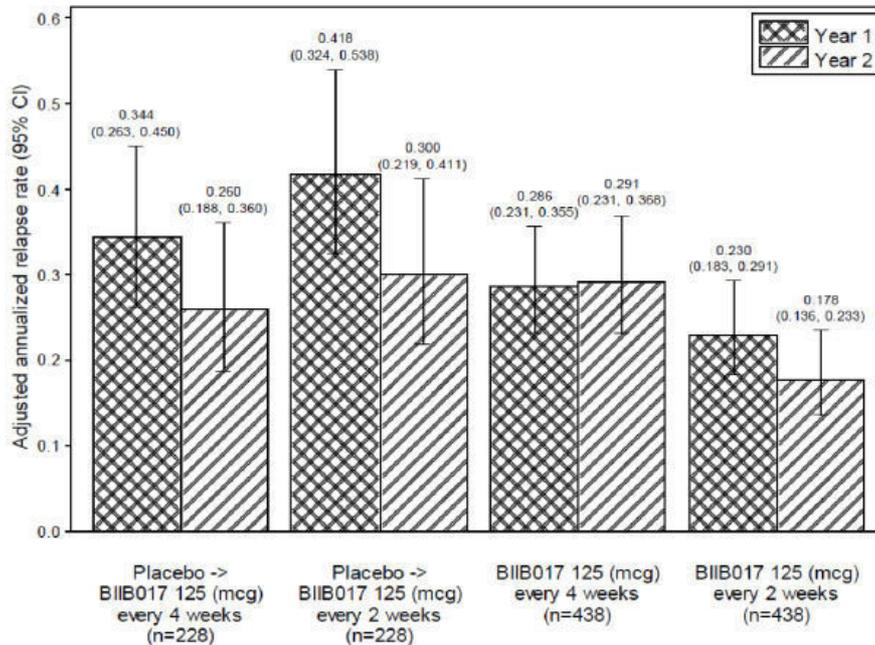
En la Fig. 2 se representa mediante curvas de Kaplan-Meier el tiempo hasta la primera recaída, revelando una separación de las curvas de los 2 brazos activos a partir de la semana 36 que se mantiene en el tiempo.

La eficacia también se estudió en términos de progresión de la discapacidad en 1 año. La definición de progresión de la discapacidad no es la habitual y no está en línea con las recomendaciones para estudios en EM, valorando el incremento en la puntuación EDSS y la duración o persistencia de este empeoramiento durante 3 meses, en lugar de durante 6 meses.

En el análisis post hoc a petición del CHMP aplicando la definición de persistencia a las 24 semanas, el efecto es más pequeño que en el análisis primario (régimen con peginterferón beta-1a cada 2 semanas HR= 0,59 IC 95% 0,36-0,98), y en el régimen con peginterferón beta-1a cada 4 semanas no se alcanza la significación estadística. Por tanto, la prevención de la progresión de la discapacidad en 1 año, aunque en menor magnitud, se confirma para el régimen de peginterferón beta-1a cada 2 semanas, pero no para el régimen de peginterferón beta-1a cada 4 semanas.

En las curvas de Kaplan-Meier representando el tiempo hasta la progresión de la discapacidad (Fig. 3 y 4) se observa una separación entre las líneas del grupo placebo y del tratamiento activo a partir de la semana 12 y hasta la semana 48, tanto en la definición original como en la corregida.

No obstante, cuando se calcula la progresión de la discapacidad (persistencia 24 semanas) a 2 años, sólo el régimen de peginterferón beta-1a cada 2 semanas se muestra mejor que el placebo; el régimen de peginterferón beta-1a cada 4 semanas no muestra diferencias significativas frente a placebo.



NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.  
 2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.  
 3: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<4 vs. >=4), baseline relapse rate and age (<40 vs. >=40).

Fig. 1. Tasa anualizada de recaídas por año de estudio (análisis post hoc).

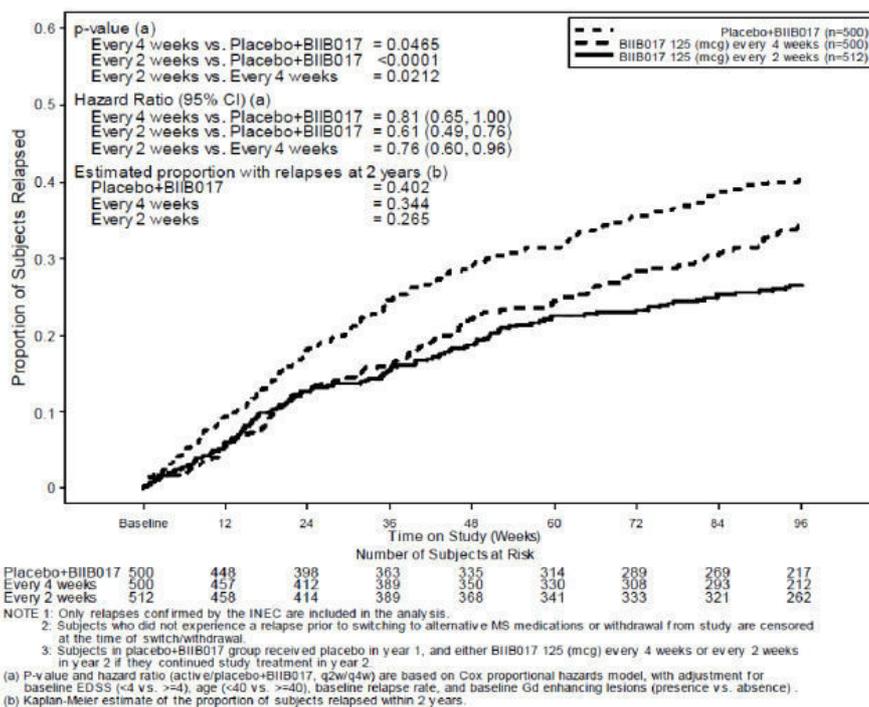


Fig. 2. Tiempo hasta la primera recaída. Estimación Kaplan-Meier de la proporción de pacientes con recaída a los 2 años.

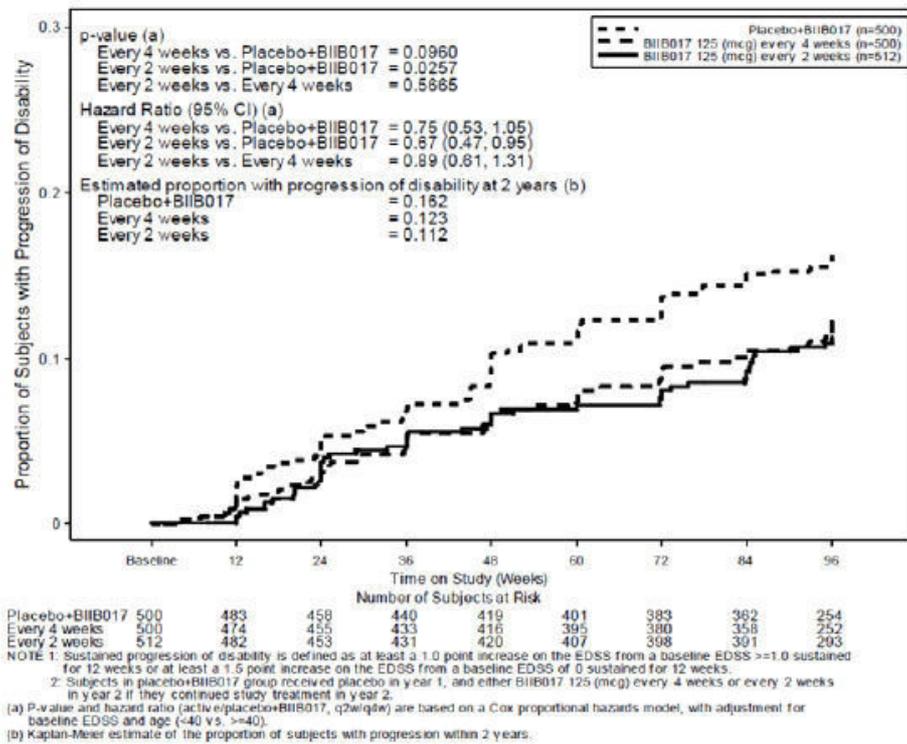


Fig.3. Tiempo hasta progresión de la discapacidad a 2 años. Análisis primario (definición original).

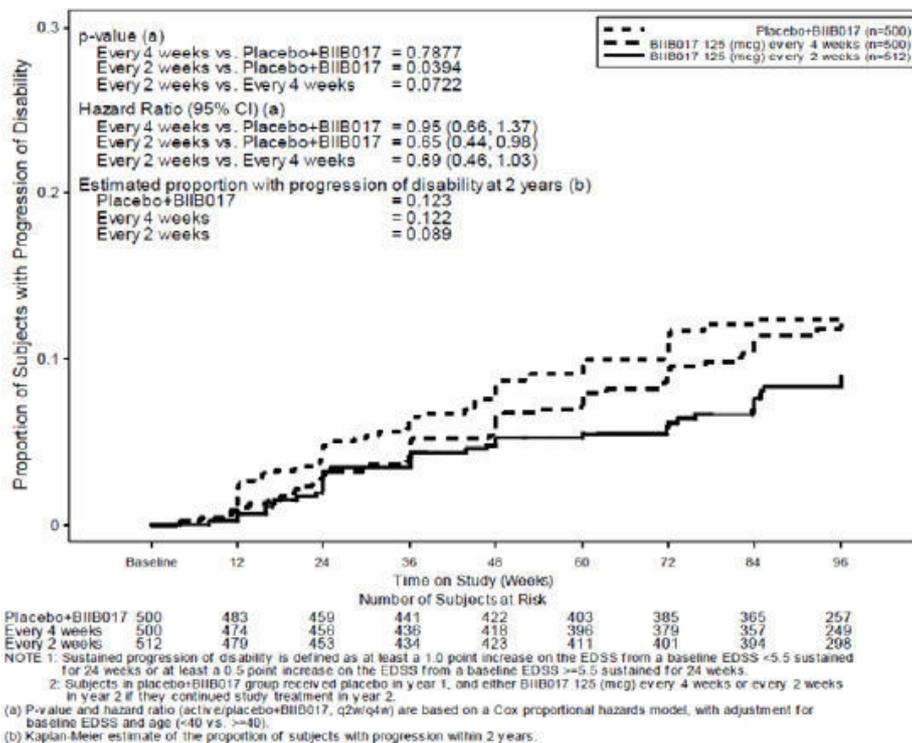


Fig. 4. Tiempo hasta progresión de la discapacidad a 2 años. Análisis post hoc (definición corregida a persistencia hasta 24 semanas).

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La población de estudio en cuanto a características demográficas y de la enfermedad, es similar a la esperable en la práctica para el uso de interferones. Cabe señalar que:

- Los datos son limitados en pacientes mayores de 59 años.
- El 61% de los pacientes no presentaron lesiones realizadas con Gd en el momento basal, y comparado con el brazo placebo y el brazo de administración cada 4 semanas, el grupo de administración cada 2 semanas tuvo más pacientes sin lesiones (59%, 59% y 65%, respectivamente).
- El número medio de brotes en los 3 últimos años fue de 2,5 y el 47% de los pacientes había tenido 2 ó más brotes en el año anterior.
- La puntuación media basal en EDSS fue de 2,4; un 16% de los pacientes presentó EDSS mayor o igual que 4.
- La mayoría de los pacientes no habían sido tratados para EM previamente (83% paciente naive). Los medicamentos más frecuentemente empleados antes del ensayo fueron glatiramer, corticoides, interferón beta-1b y azatioprina.
- Tras el primer año, 1% de los pacientes solicitó cambiar a otra alternativa de tratamiento aprobada para EM, siendo las más comunes: interferón beta-1a, glatirámico e interferón beta-1b.

El ensayo no incluye comparador activo lo cual dificulta concluir si la eficacia de peginterferón beta-1a es comparable a la de otros interferones beta.

Tal y como consta en el EPAR, la comparación indirecta con datos históricos resulta problemática por las diferencias en los pacientes incluidos en los ensayos, tratamientos previos, definición de variables, duración de los estudios, etc. Aún así, el CHMP está de acuerdo en que la reducción relativa en la tasa de recaídas y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad observado con peginterferón beta-1a y otros interferones beta no pegilados están en rangos comparables, lo cual aporta cierta confianza para no considerar esencial un comparador activo.

La eficacia en términos de tasa anualizada de recaídas se ha demostrado con ambos esquemas de administración pero el tamaño del efecto es modesto. No obstante, una reducción relativa del 30% en tasa de recaídas respecto a placebo es comparable con el efecto de otros interferones, lo cual se considera clínicamente relevante.

La falta de datos comparativos debe ser considerada a la hora de intercambiar interferones pegilados y no pegilados. La pérdida de eficacia podría ser difícil de detectar en la práctica clínica, especialmente en pacientes con EM en estadios iniciales donde las recaídas son poco frecuentes, incluso transcurren años entre una recaída y otra.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No se han encontrado revisiones sistemáticas o metanálisis que incluyen peginterferón beta-1a entre los medicamentos considerados.

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

La última evaluación comparada de eficacia y seguridad de los fármacos empleados en el tratamiento de EMRR que se encuentra disponible es de la Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH) en julio de 2013. (15, 16).

Incluye ensayos clínicos comparativos de los siguientes fármacos: interferón beta-1a y 1b, glatiramero, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab. Se realizaron comparaciones indirectas mediante comparaciones en red usando métodos Bayesianos. En los casos en los que fue posible se realizaron metanálisis directos.

Los resultados de la comparación indirecta para las variables tasa anualizada de recaídas y progresión de la discapacidad, se muestran en la Fig. 5.

Todos los tratamientos dieron como resultado una reducción de la tasa de recaídas en comparación con placebo, a excepción de interferón beta-1a 60 mcg.

Se identificaron tres segmentos de tratamientos con diferente nivel de actividad en términos de reducción de la TAR:

- Alemtuzumab 24 mg (RR 0,17, IC95% 0,10 a 0,26), alemtuzumab 12 mg (RR 0,30, IC95% 0,25 a 0,37) y natalizumab (RR 0,32, IC95% 0,26 a 0,38), resultaron los tratamientos más activos en términos de reducción de la TAR.
- El siguiente nivel de actividad lo conforman: fingolimod (RR 0,44, IC95% 0,37 a 0,53) y dimetilfumarato 240 mg (RR 0,50, IC95% 0,42 a 0,59).
- En el último escalón de actividad están: teriflunomida, acetato de glatiramero y los interferones (a excepción de IFN beta-1a 30 y 60 mcg) que parecen tener una eficacia similar, con las razones de tasas que van de 0,67 a 0,71 en comparación con el placebo.

**En base a esta categorización, podríamos incluir peginterferón beta-1a en el último escalón de actividad junto con teriflunomida, glatiramero e interferones (a excepción de IFN beta-1a 30 y 60 mcg), al presentar una razón de tasas de 0,644 (IC 95% 0,500 a 0,831) en comparación con placebo.**

En cuanto a la progresión de la discapacidad, tan solo alemtuzumab, dimetilfumarato e IFN beta-1b 250 mcg demostraron ser más activos que placebo, siendo superior alemtuzumab en la comparación indirecta con dimetilfumarato (RR 0,76, IC95%, 0,61 a 0,89) e IFN beta-1b 250 mcg (RR 0,75, IC95%, 0,64 a 0,89).

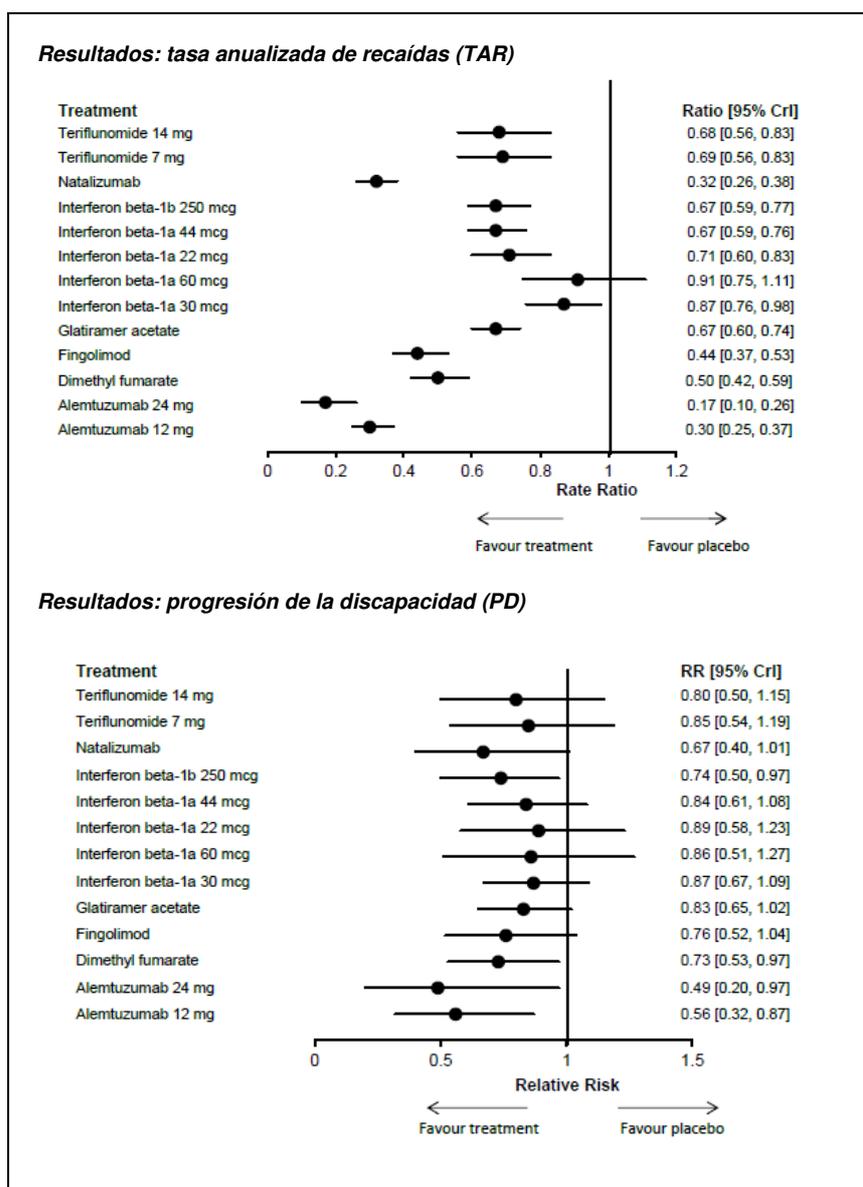


Fig. 5. tasa anualizada de recaídas y progresión de la discapacidad. Resultados de comparación indirecta de CADTH.

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**5.4.1 Guías de Práctica clínica**

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

**5.4.3 Opiniones de expertos**

**5.4.4 Otras fuentes.**

No se han encontrado.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para elaborar este apartado, se ha utilizado la información contenida en ficha técnica (1) y EPAR (13).

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el sitio de inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia y que dio lugar a la suspensión del tratamiento fue enfermedad pseudogripal (<1 %).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Síntomas pseudogripales:

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y el 13 % de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad pseudogripal. La incidencia de síntomas pseudogripales (p. ej.: enfermedad pseudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses.

De los pacientes que notificaron síntomas pseudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas pseudogripales.

##### Reacciones en el lugar de inyección:

El 66 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas notificó reacciones en el lugar de inyección (p. ej.: eritema en el lugar de inyección, dolor, prurito o edema), en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el lugar de inyección fue la reacción comunicada con mayor frecuencia.

De los pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de inyección, el 95 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Un paciente de 1468 pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en los estudios clínicos experimentó necrosis en el lugar de inyección que remitió con el tratamiento médico habitual.

##### Alteraciones en las aminotransferasas hepáticas:

La incidencia de aumento de las aminotransferasas hepáticas fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en comparación con el placebo. La mayoría de los aumentos de las enzimas eran <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se notificó un aumento de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa (>5 veces el LSN) en el 1 % y <1 % de los pacientes tratados con placebo y en el 2 % y <1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a, respectivamente. Se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas en plasma combinado con un aumento de la bilirrubina en dos pacientes que ya presentaban anomalías en las pruebas de la función hepática antes de recibir peginterferón beta-1a en los ensayos clínicos. Ambos casos remitieron tras suspender el tratamiento.

##### Trastornos hematológicos:

Se observó una disminución en los recuentos de leucocitos de <3,0 x 10<sup>9</sup>/L en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves.

La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de linfocitos ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) ( $<1 \%$ ), recuentos de neutrófilos ( $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) ( $<1 \%$ ) y recuentos de plaquetas ( $\leq 100 \times 10^9/L$ ) ( $\leq 1 \%$ ) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a: un paciente ( $<1 \%$ ) presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas  $<10 \times 10^9/L$ ) y otro paciente ( $<1 \%$ ) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento.

Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ( $<3,3 \times 10^{12}/L$ ) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

#### Reacción de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 16 % de los pacientes tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y en el 14 % de los pacientes que recibieron placebo.

Menos del 1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a presentó una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej.: angioedema, urticaria) y se recuperaron pronto con un tratamiento antihistamínico y/o de corticoesteroides.

#### Depresión y pensamientos suicidas

La incidencia global de acontecimientos adversos relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue del 8 % para ambos grupos tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y con placebo.

La incidencia de acontecimientos graves relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue similar y baja ( $<1 \%$ ) tanto en el grupo tratado con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas como con placebo.

#### Crisis epilépticas

La incidencia de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ( $<1 \%$  en cada grupo).

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Los datos de seguridad clínica se han obtenido del estudio pivotal fase III y su extensión. En la fecha de presentación de los datos, ambos estudios estaban en marcha: 1.249 pacientes se habían expuesto a peginterferón beta-1a más de 6 meses, 1.093 pacientes se habían expuesto más de 1 año, y 415 pacientes más de 2 años. Un total de 1.468 pacientes habían recibido al menos 1 dosis de peginterferón beta-1a.

**Tabla 8. Resultados de seguridad**

Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014; 13: 657-65. (14)

Estudio 105MS301

#### Breve descripción (ver Tabla 5)

Resultados publicados a las 48 semanas de tratamiento.

#### Resultados

Variable	Placebo (n= 500)	Peginterferón beta 1a cada 2 semanas (n= 512)	Peginterferón beta 1a cada 4 semanas (n= 500)	RAR (IC95%) (cada 2 semanas vs placebo)	p
----------	---------------------	--	--	---	---

% pacientes con algún evento adverso (excluido recaída de EM)	79%	93%	94%	14,4% (10,2 a 18,6%)	
% pacientes con algún evento adverso relacionado con la medicación	53%	90%	90%	36,4% (31,3% a 41,6%)	
% interrupción por evento adverso	1%	5%	5%	3,5% (1,4% a 5,6%)	
% evento adverso grave (excluido recaída de EM)	5%	5%	5%	0,1% (-2,5% a 2,7%)	NS

Calculadora utilizada para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95%. CASPe.

No existe una comparación directa de la seguridad entre peginterferón beta-1a y otros interferones beta. Basándose en la revisión de los datos extraídos del ensayo pivotal de peginterferón beta-1a y los datos disponibles de ensayos clínicos controlados para otros productos con interferón beta-1a, el CHMP concluye que el perfil de seguridad es consistente y comparable con el de otras terapias no pegiladas ya aprobadas.

Los resultados del estudio ATTAIN (estudio de extensión de ADVANCE) sugieren que peginterferón beta-1a es seguro y efectivo para un máximo de 6 años (19).

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

No se han encontrado.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1)

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.
- Pacientes con depresión grave activa y/o pensamientos suicidas.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Lesión hepática:

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de peginterferón beta-1a. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

##### Depresión:

Se debe administrar peginterferón beta-1a con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe advertir a los pacientes que informen inmediatamente a su médico ante cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas.

Se debe controlar estrechamente durante el tratamiento a aquellos pacientes que muestren signos de depresión y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con peginterferón beta-1a.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como una complicación rara del tratamiento con interferón beta. Se debe suspender el tratamiento con peginterferón beta-1a si se producen reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el lugar de inyección:

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, incluida necrosis en el lugar de inyección, con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección se debe instruir a los pacientes en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración por el paciente se debe revisar periódicamente, especialmente si se producen reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente experimenta una herida abierta en la piel, que puede ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido del lugar de inyección, se debe advertir al paciente que consulte con su médico. Un paciente incluido en los ensayos clínicos con peginterferón beta 1a experimentó necrosis en el sitio de inyección. La decisión de interrumpir el tratamiento tras la presencia de necrosis en un solo lugar dependerá del grado de la necrosis.

Disminución de los recuentos de células en sangre periférica:

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de todas las líneas celulares en sangre periférica, incluyendo casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferón beta-1a. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Síndrome nefrótico:

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes momentos durante el tratamiento y se pueden producir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda realizar controles periódicos para detectar signos o síntomas incipientes, p. ej.: edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferón beta-1a.

Insuficiencia renal grave:

Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales con medicamentos con interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes momentos durante el tratamiento y se pueden producir desde varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que orientan a MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en plasma y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento temprano con intercambio de plasma y se recomienda suspender inmediatamente peginterferón beta-1a.

Anomalías de laboratorio:

El uso de interferón se asocia con alteraciones analíticas. Además de las pruebas analíticas que se realizan normalmente en el control de los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda llevar a cabo un recuento hematológico completo y diferencial, recuento de plaquetas y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (p. ej., aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferón beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más estrecha del recuento hematológico completo, con diferencial y recuento de plaquetas. Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de medicamentos con interferón beta. Se recomienda realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

#### Crisis epilépticas:

Se debe administrar peginterferón beta-1a con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y a los que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, en particular si la epilepsia no está adecuadamente controlada con antiepilépticos.

#### Enfermedad cardíaca:

Se ha notificado un empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares fue similar entre el grupo de peginterferón beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y el grupo de placebo (7 % en cada grupo). No se notificaron eventos cardiovasculares graves. No obstante, se debe monitorizar a los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria o arritmia, por si empeora la afección cardíaca, especialmente al comienzo del tratamiento.

#### Inmunogenicidad:

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a peginterferón beta-1a. Los datos obtenidos de pacientes tratados hasta dos años sugieren que menos del 1 % (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a del peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes tienen el potencial de reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de interferón del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica, aunque el análisis estaba limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3 % de los pacientes (18/681) desarrolló anticuerpos persistentes a la porción de PEG del peginterferón beta-1a. En el estudio clínico realizado, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de PEG del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica (incluida la tasa anualizada de brotes, lesiones detectadas en la RM y progresión de la discapacidad).

#### Insuficiencia hepática:

Se debe tener precaución y considerar un control estrecho cuando se administre peginterferón beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática y tener precaución cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferón beta-1a y corticoesteroides durante los brotes. Se ha notificado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y en animales. Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a en combinación con medicamentos con un estrecho margen terapéutico y muy dependientes del sistema citocromo P450 hepático para su eliminación, p. ej.: antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los datos relativos al uso de peginterferón beta-1a en mujeres embarazadas son limitados. Los datos disponibles indican que puede haber un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Está contraindicado iniciar el tratamiento durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el tratamiento con peginterferón beta-1a, debe ser informada de los posibles riesgos y considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento.

En pacientes con una tasa elevada de brotes antes del inicio del tratamiento, hay que sopesar el riesgo de un brote grave después de interrumpir la administración de peginterferón beta-1a en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Se desconoce si peginterferón beta-1a se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con peginterferón beta-1a.

No hay datos disponibles sobre los efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad humana. En animales se observaron efectos anovulatorios con dosis muy altas. No hay datos disponibles sobre los efectos de peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina en animales.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados al uso de interferón beta (p. ej.: náuseas) pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

**Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otros/s alternativa/s**

	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película TERIFLUNOMIDA	LEMTRADA® 12 mg vial ALEMTUZUMAB	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD	TYSABRI® 300 mg vial NATALIZUMAB	BETA FERON®/ EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas INTERFERÓN β1B	REBIF® 44 mcg 12 jeringas INTERFERÓN β1a	REBIF® 22 mcg 12 jeringas INTERFERÓN β1a	AVONEX® 30mcg 4 jeringas INTERFERÓN β1a	PLEGRIDY® 125 mcg 2 jeringas/plumas PEGINTERFERÓN β1a	COPAXONE® 20 mg 28 jeringas ACETATO DE GLATIRAMERO
<b>*Precio unitario (PVL+IVA-7.5%)</b>	1012,97 €	<b>7215 €</b>	1.539,20 €	1.574 €	876,47 €	1.122,87 €	748,58 €	804,06 €	811,23 €	<b>686,74 €**</b>
<b>Posología</b>	14mg / día	Dosis carga: 12mg/día x 5 días Dosis segundo año: 12mg/día x 3 días	0,5 mg / día	300 mg iv/4 semanas	8 MUI / 48 horas	44 mcg / 3 veces semana	22 mcg / 3 veces semana	30 mcg / semana	Dosis 1 : 63 mcg Dosis semana 2: 94 mcg Dosis semana 4 y cada 2 semanas: 125 mcg	20 mg / día
<b>Coste día</b>	36,18 €	79,07 €	54,97 €	56,06 €	29,22 €	40 €	26,66 €	28,64 €	48,9 €	<b>24,52 €</b>
<b>Coste tratamiento /año</b>	13.204,79 €	Primer año: 36.075 € Segundo año: 21.645 € Coste/año: 28.860 €	20.064,57 €	20.462 €	10.663,48 €	14.597,31 €	9.732,54 €	10.452,78 €	Primer año: 16.224,6 € Segundo año: 19.469,52 € Coste/año: 17.847,06 €	<b>8.952,12 €</b>
<b>Coste incremental</b>	-15.655,21 €	Referencia	-8.795,43 €	-8.398 €	- 18.196,52€	-14.262,7 €	- 19.127,46€	-18.407,22 €	-11.012,94 €	<b>- 19.907,88 €</b>

\*Los costes mostrados son el PVL (BOT) +IVA (4%) (menos el 7.5% del RD 8/2010) \*\* menos 15% actualización abril 2016

## 7.2.a Coste eficacia incremental. Datos propios

## 7.2.b Coste eficacia incremental. Estudios publicados

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

La pegilación permite una administración cada 2 semanas, ofreciendo una administración más cómoda para el paciente que requiere terapia con interferones.

Según IPT MSSSI de julio 2015, PegIFN  $\beta$ -1<sup>a</sup> representa una alternativa más para el tratamiento de pacientes con EMRR, que ha mostrado eficacia frente a placebo, con una base de evidencia similar a la disponible para los IFN beta 1-a no pegilados actuales<sup>17</sup>.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos.

La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son mujeres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes (3).

En el tratamiento actual de la EM se dispone de fármacos que pueden considerarse de primera línea, IFN y acetato de glatiramer, y fármacos de segunda línea, fingolimod y natalizumab. Se encuentran próximos a su comercialización algunos fármacos cuyo posicionamiento en la patología está por definir: teriflunomida, dimetilfumarato y alemtuzumab.

Peginterferón beta-1a se ha estudiado en pacientes con EMRR en un ensayo clínico fase III de 2 años de duración, controlado con placebo durante el primer año, en el que se evaluaban dos esquemas de administración (cada 2 semanas y cada 4 semanas). Peginterferón beta-1a administrado cada 2 semanas mostró una reducción del 35% en la tasa anualizada de recaídas (variable principal) comparado con placebo. También se mostró eficaz en prevención de la progresión de la discapacidad y aunque los datos publicados se refieren a resultados tras 1 año de tratamiento, las curvas de Kaplan-Meier muestran que el efecto se mantiene en el tiempo.

Ante la falta de un comparador activo, no se puede establecer la eficacia relativa comparada con interferones no pegilados o con otros fármacos. No obstante, a través de comparaciones indirectas puede estimarse que la actividad de peginterferón beta-1a, en cuanto a reducción de tasa de recaídas, es comparable a la de otros interferones, glatirámico y teriflunomida.

En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección y síntomas pseudogripales, ambos efectos adversos comunes con otros interferones.

En el estudio de extensión se observó que durante 6 años, el porcentaje de recaídas anuales (ARRS) mejoró significativamente con el régimen de peginterferon  $\beta$ -1a cada 2 semanas en comparación con el de cada 4 semanas (0.188 vs 0.263; rate ratio, 0.714; IC: 95%, 0.563 - 0.904; p = 0,0052). El ARR ajustado año por año se redujo en el grupo del régimen de administración de cada 2 semanas.

Período estudio	ARR
año 0 – 1	0.241 (vs 0.418 con placebo)
año 1 – 2	0.179
año 2 – 3	0.203
año 3 – 4	0.129
año 4 – 5	0.055

**Tabla. ARR ajustado**

**B) Aspectos relacionados con la evaluación económica.**

**Posicionamiento:**

Categoría **C-2**. Peginterferon  $\beta$ -1a es de una eficacia y seguridad comparable en la indicación propuesta a las opciones existentes interferones, glatirámero y teriflunomida. La forma y esquema de administración le aporta ventajas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 EMA. Ficha técnica Plegridy [Internet]. 2014 [consultada 8 septiembre de 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf)
2. Arévalo Navinés. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [Internet]. 2012 [consultada el 16 Septiembre 2013]. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc\\_esclerosis\\_multiple\\_aiaqs2012es\\_completa.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf)
3. Fundación de Esclerosis Múltiple. Observatorio de Esclerosis Múltiple [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://observatorioesclerismultiple.com/esp/trabajar\\_con\\_la\\_em\\_cuales\\_son\\_mis\\_derechosij/realidad\\_de\\_la\\_esclerosis\\_multiple\\_en\\_espana\\_necesidades\\_y\\_calidad\\_de\\_vida/detalle.html#.UbHNV-dlj6s](http://observatorioesclerismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em_cuales_son_mis_derechosij/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_calidad_de_vida/detalle.html#.UbHNV-dlj6s)
4. EMA. Ficha técnica Alemtuzumab [Internet]. 2013 [consultada 5 Octubre 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf)
5. FDA. Ficha técnica AUDAGIO FDA [Internet]. 2012 consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf)
6. FDA. Ficha técnica Dimetil-fumarato (TECFIDERA) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204063lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204063lbl.pdf)

7. EMA. Ficha técnica Natalizumab [Internet]. 2011 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)
8. EMA. Ficha técnica Fingolimod [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
9. EMA. Ficha técnica interferón beta 1b (EXTAVIA) [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf)
10. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (REBIF) [Internet]. 2008 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf)
11. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (AVONEX) [Internet]. 2007 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)
12. EMA. Ficha técnica acetato de glatirámero (COPAXONE) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS>
13. EMA. Public Assessment report Plegridy. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Internet]. 2014 [consultado 8 septiembre de 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002827/WC500170303.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf)
14. Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (**ADVANCE**): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH THERAPEUTIC REVIEW July 2013 Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 24 de Septiembre de 2013] Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_Draft\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_Draft_e.pdf)
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). C A D T H T H E R A P E U T I C R E V I E W July 2013 Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Revised DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 24 de Septiembre de 2013] Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_Draft\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_Draft_e.pdf)
17. Informe Posicionamiento Terapéutico de peginterferon beta-1a. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 30 julio 2015.
18. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28(6):375—378
19. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01332019

## ANEXO 1 APARTADO 1 del informe modelo completo

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/ REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: Beatriz García Robredo, María José Gimeno Jordá  
 Octubre de 2014

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

## ANEXO 2

### Ensayo evaluado:

Referencia del ensayo evaluado: Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	No se ha comparado frente a fármaco activo. Lo ideal sería disponer de una comparación directa frente a interferón beta 1a no pegilado.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se observa una reducción del 30% en la tasa anual de recaídas, lo cual se considera comparable a otros interferones y clínicamente relevante.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La tasa anual de recaídas es una variable final. Recomendada en estudios de medicamentos para EMRR.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Similar a la población que se encontrará en la práctica.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Es factible.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Necesidad de resultados más a largo plazo.





# **10. POMALIDOMIDA en Mieloma múltiple refractario.**

## **AUTORES**

Blanca Prieto Callejero  
Emilio J. Alegre del Rey  
Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# POMALIDOMIDA en Mieloma Múltiple Refractario

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Septiembre 2013  
(Revisado enero 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento .....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud .....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción.....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	8
4.5 Farmacocinética. ....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	10
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	11
5.2. b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	13
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones ...	16
5.3. a Revisiones sistemáticas publicadas.....	16
5.3. b Comparaciones indirectas (CCII) .....	16
5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	16
5.3. b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia .....	16
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	17
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	17
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	17
5.4.3 Opiniones de expertos.....	17
5.4.4 Otras fuentes. ....	17
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	17
6.1. a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	17
6.1. b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	18
6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	19
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad .....	19
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....	19

7. AREA ECONÓMICA .....	22
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	22
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....	23
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	23
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	24
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	25
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	25
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	25
8.1 Descripción de la conveniencia .....	25
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	25
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	25
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas...26	
9.2 Decisión .....	29
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	29
9.4 Plan de seguimiento .....	29
10. BIBLIOGRAFÍA .....	30

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Prieto Callejero B, Alegre del Rey E, Martínez-Brocal Ogáyar I. POMALIDOMIDA en Mieloma Múltiple Refractario. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Septiembre 2013 (Revisado enero 2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Pomalidomida.

**Indicación clínica solicitada:** En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**Autores / Revisores:** Blanca Prieto Callejero, Emilio J. Alegre del Rey, Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

#### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Pomalidomida

**Nombre comercial:** Imnovid® (antes, Pomalidomida Celgene®).

**Laboratorio:** Celgene

**Grupo terapéutico.** Agente inmunomodulador                      Código ATC: L04 AX06

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Medicamento de uso hospitalario. Medicamento huérfano.

**Información de registro:** Centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y Dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad Precio para el SNS + IVA
Cápsulas duras, 3 mg	21	701016.6	416,80 euros
Cápsulas duras, 4 mg	21	701017.3	423,13 euros

#### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

##### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	Tipo de cáncer de la médula ósea que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula. Las células plasmáticas forman parte del sistema inmune. En el mieloma, las células anormales del plasma producen solamente un tipo de anticuerpos llamados paraproteínas (proteína M) que impiden la formación de anticuerpos normales, con lo que el paciente es más propenso a las infecciones. La medida de estas paraproteínas proporciona información para el diagnóstico y control del mieloma.
Principales manifestaciones clínicas	Los problemas más comunes son dolor óseo, fracturas de los huesos, cansancio (debido a la anemia), infecciones frecuentes o recurrentes (tales como neumonías, o infecciones de la zona urinaria), daños del riñón e hipercalcemia.
Incidencia y prevalencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias.</li> <li>• Representa un 10% de todas las neoplasias hematológicas.</li> <li>• Es la segunda neoplasia hematológica en Estados Unidos.</li> </ul>
Evolución / Pronóstico	El mieloma múltiple es sumamente tratable pero rara vez curable. En Europa, hay unos 27.800 nuevos casos cada año. El promedio de edad de los pacientes al diagnóstico es de 65 años y la enfermedad tiene un curso típico caracterizado por una fase crónica dura varios años y una fase terminal agresiva. La mediana de supervivencia en la era anterior a la quimioterapia era de cerca de 7 meses. Después de la introducción de la quimioterapia, el pronóstico mejoró significativamente, con una mediana de supervivencia de 24

	<p>a 30 meses y una supervivencia a 10 años de 3%. Aún hubo más mejoras en el pronóstico debido a la introducción de terapias más nuevas, como corticosteroides, talidomida, lenalidomida, bortezomib y trasplante autólogo y alogénico de células madre, con medianas de supervivencia que ahora sobrepasan de 45 a 60 meses.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Los diferentes tipos de mieloma se basan en el tipo de inmunoglobulina (paraproteína) producida en la célula del mieloma. El 65% de los pacientes de mieloma tienen el tipo IgG. El segundo tipo más común es el mieloma IgA. Los tipos IgM, IgE, e IgD tienen una incidencia bastante menor.</p> <p>La clasificación más común es la de Durie y Salmon que clasifica el mieloma en tres estadios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estadio I:</b> engloba a pacientes con hemoglobina mayor de 10 o normal, un calcio normal, una serie ósea normal y una cantidad de proteína relativamente alta.</li> <li>• <b>Estadio II:</b> engloba a los pacientes que no cumplen los criterios ni del Estadio I, ni del Estadio III; es decir, tienen lesiones óseas, pero tienen nada de lo demás y las lesiones no son muy avanzadas.</li> <li>• <b>Estadio III:</b> presentan anemia, hipercalcemia, lesiones óseas avanzadas o tienen la proteína alta.</li> </ul> <p>Cada uno de estos tres estadios se pueden sub-clasificar en A o B en función de la alteración renal, si presenta una creatinina mayor de 2mg será B, y si no será A.</p> <p>A pesar de la utilidad de este sistema de estadiaje, éste no tiene en cuenta algunos factores importantes como la <math>\beta 2</math> microglobulina. Se ha desarrollado un nuevo sistema internacional de estadiaje, el índice Pronóstico Internacional para mieloma en el que se observan dos parámetros, la <math>\beta 2</math> microglobulina y la albúmina. En función de cómo esté cada una de estas se clasifican en I, II y III.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estadio I</b> <math>\beta 2M &lt; 3.5</math> mg/dl / ALB <math>&gt; 3.5</math> g/dl</li> <li>• <b>Estadio II</b> <math>\beta 2M &lt; 3.5</math> mg/dl / ALB <math>&lt; 3.5</math> g/dl o <math>\beta 2M 3.5-5.5</math> mg/dl</li> <li>• <b>Estadio III</b> <math>\beta 2M &gt; 5.5</math> mg/dl</li> </ul>
Carga de la enfermedad	<p>En el año 2011, en España, hubo 1756 defunciones por mieloma múltiple (datos del Instituto Nacional de Estadística).</p>

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

#### Finalidad del tratamiento: Paliativo

Los tratamientos actuales para el mieloma múltiple consisten en las siguientes seis clases de agentes: inhibidores del proteosoma (bortezomib), medicamentos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), corticoesteroides, alquilantes, antraciclinas, nitrosoureas (en menor medida), además de altas dosis de quimioterapia y trasplante para aquellos que son candidatos. El objetivo es controlar la enfermedad tanto como sea posible, puesto que ningún tratamiento es curativo.

El ensayo aleatorizado fase III VISTA (1) demostró una eficacia superior con bortezomib más melfalán y prednisona (VMP) versus melfalán y prednisona (MP) en pacientes no tratados previamente con mieloma múltiple no candidatos a trasplante.

Los pacientes que recaen más de un año después de la quimioterapia probablemente responderán a un curso de repetición de la terapia anterior. Finalmente, este régimen fracasará y el paciente desarrollará la enfermedad progresiva, momento en el que se necesitarán otros regímenes. El

tratamiento de rescate podrá diferir dependiendo de la velocidad a la que están aumentando los niveles de proteína monoclonal y la condición clínica del paciente. Hay una gran cantidad de agentes que han demostrado actividad en mieloma múltiple refractario o recidivante.

La mayoría de los pacientes con enfermedad recidivante responden a la quimioterapia adicional, pero la duración y la calidad de la respuesta son generalmente inferiores a los de la respuesta inicial y se acortan progresivamente con cada régimen sucesivo.

Para los pacientes que recaen después del tratamiento inicial, UpToDate recomienda politerapia que incorpora la talidomida, lenalidomida y bortezomib. La elección entre estos agentes se hace en base a las terapias que el paciente ya ha probado y perfiles de efectos secundarios. Como ejemplos:

- Talidomida y la lenalidomida son ambos inmunomoduladores. Para los pacientes que no responden a un régimen que contiene uno de estos agentes, iniciar el tratamiento con un régimen que contiene el bortezomib (inhibidor del proteasoma) puesto que tiene un mecanismo diferente de acción.
- Pacientes que han progresado a pesar de terapia inicial con bortezomib pueden tratarse con un régimen que contiene cualquier inmunomodulador. La elección entre estos agentes puede basarse en el perfil de efectos secundarios. Como ejemplo, usamos lenalidomida basado en la terapia para los pacientes con una neuropatía preexistente debido al riesgo de neuropatía con el tratamiento de la talidomida.
- Una alternativa para sustituir un régimen existente con nuevos fármacos es añadir nuevos medicamentos al régimen existente. Así, los pacientes que progresan con inmunomoduladores también pueden responder a la adición de otros fármacos activos a su régimen de tratamiento existente. Por ejemplo, los pacientes que progresan con lenalidomida y dexametasona pueden responder a la adición de bortezomib. Del mismo modo, los pacientes que progresan con bortezomib y dexametasona pueden responder a la adición de ciclofosfamida.
- Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de un inmunomodulador y bortezomib son candidatos para carfilzomib o múltiples combinaciones.

La talidomida, lenalidomida, bortezomib y carfilzomib todos tienen actividad como agentes únicos, pero tienen mayores tasas de respuesta cuando se administra en combinación con otros agentes activos como la dexametasona.

Carfilzomib es un inhibidor del proteosoma de nueva generación, estructuralmente distinto de bortezomib. En julio 2012, la FDA aprobó carfilzomib basándose en los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, monobrazo de 266 pacientes con mieloma múltiple recidivante que habían recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador (talidomida o la lenalidomida). En septiembre de 2015, el Comité para productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) adoptó una opinión positiva, recomendando la autorización para la comercialización de carfilzomib.

Pomalidomida pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes inmunomoduladores que también incluye la talidomida y la lenalidomida con aparente resistencia cruzada limitada dentro de la clase y con el potencial para mejorar el resultado del paciente en un entorno reincidente y refractario. El mecanismo exacto de acción de pomalidomida es desconocido, pero obtuvo resultados tumorocidas, inmunomodulador, anti-angiogénicos y propiedades antiinflamatorias como otros fármacos de la misma clase. Cuando se usa en combinación con dexametasona se muestra una sinergia en actividad antiproliferativa. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de células del mieloma múltiple resistente a lenalidomida.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares						
Nombre	POMALIDOMIDA Imnovid®	LENALIDOMIDA Revlimid®	TALIDOMIDA Thalidomide Celgene®	BORTEZOMIB Velcade®	BENDAMUSTINA Levact®	DEXAMETASONA Fortecortin®
Presentación	Cáps duras 3 mg Cáps duras 4 mg	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 25 mg	Cáps duras 50 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Viales de 25 y 100 mg polvo para solución inyectable	Comprimidos 1 mg Comprimidos 4 mg Comprimidos 8 mg Viales 40 mg
Posología	Oral, 4 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	Oral, 25 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	Oral, 200 mg/día durante ciclo de 6 semanas	IV / SC, 1,3 mg/m <sup>2</sup> días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	IV, 120-150 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días	Oral, IV; 40 mg/24h, días 1-4, 9-12,17-20 cada ciclo de 28 días
Indicación aprobada en FT	Mieloma Múltiple 3ª línea (que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib).	Mieloma Múltiple 1ª línea en pacientes no candidatos a trasplante.	Mieloma Múltiple 1ª línea.	Mieloma Múltiple 1ª línea en pacientes candidatos y no candidatos a trasplante, recaída y 2ª línea.	Mieloma Múltiple 1ª línea en pacientes con neuropatía clínica de base que impide el tratamiento con bortezomib o talidomida.	Procesos que requieren tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.
Efectos adversos	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, dolor óseo, neumonía, infecciones del tracto respiratorio, hipercalcemia, pérdida de apetito, fatiga, vómitos, diarrea y cardiopatía.	Neutropenia, fatiga, astenia, estreñimiento, calambres musculares, trombocitopenia, anemia, diarrea, erupción cutánea.	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la neurólisis epidérmica tóxica), síncope, bradicardia y mareos.	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), dolor neuropático, cefalea, parestesia, pérdida de apetito, disnea, exantema.	Leucopenia, trombopenia, neutropenia, náuseas, vómitos, inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia, reacciones alérgicas, disminución de la proporción CD4/CD8, herpes zoster, reducción de la hemoglobina, aumento de creatinina, urea y fiebre.	Leucocitosis moderada, linfopenia, esosinopenia y policiglobulia, cataratas, úlceras gastrointestinales, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, atrofia muscular y debilidad, osteoporosis, supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing, aumento de peso, hipercolesterolesmia y

<b>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</b> <b>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</b> <b>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</b>	<b>POMALIDOMIDA</b> <b>Mieloma múltiple refractario</b>
--	--

				herpes zóster, mialgia.			hipertrigliceridemia, retención de sodio con edema.
Utilización de recursos	No requiere de hospital de día.	No requiere de hospital de día.	No requiere de hospital de día.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	No requiere de hospital de día, excepto la presentación IV.
Conveniencia	Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.	Vía intravenosa y subcutánea.	Vía intravenosa.	Vía intravenosa.	Administración oral o vía intravenosa (presentación IV).
Otras características diferenciales	-	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.	-	-

Es posible que un tratamiento previo con lenalidomida se haya suspendido tras conseguir una buena respuesta, y meses después aparezca progresión, sin que se considere como refractariedad al tratamiento. En tal caso, se podría reintroducir lenalidomida, y por eso la incluimos entre las alternativas.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS (7): Pomalidomida, en combinación con dexametasona, está indicada en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante y refractario en pacientes adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo tratamientos con lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad ha progresado con el último tratamiento.

EMA (8): 05/08/2013 y AEMPS (7): 20/12/13. En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

FDA (9): 08/02/2013. Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluida la lenalidomida y bortezomib y han demostrado la progresión de la enfermedad en o dentro de 60 días de la finalización de la última terapia.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Pomalidomida está disponible en cápsulas (3 y 4 mg) y se administra en ciclos de 4 semanas de tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día, tomados a la misma hora cada día, durante las primeras 3 semanas del ciclo, seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg una vez al día, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

En la ficha técnica del medicamento se describen los ajustes de dosis recomendados de pomalidomida durante el tratamiento y el reinicio del mismo, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3-4, u otra toxicidad de grado 3-4 relacionada con el fármaco. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, el paciente debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No existe una recomendación de uso específica para pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación del mieloma múltiple.

Mayores de 65 años: No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida. En pacientes >75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Insuficiencia renal: Actualmente se están llevando a cabo estudios de pomalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <45 ml/min) se excluyeron de los estudios clínicos pivotaes. El análisis post hoc, de los datos de eficacia y seguridad del ensayo pivotal en pacientes con aclaramientos menores y mayores a 60 ml/min (insuficiencia renal moderada), no mostró diferencias. La ficha técnica contempla que los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente.

Insuficiencia hepática: No se ha realizado ningún estudio sobre el uso de pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática. Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total >2,0 mg/dl se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas.

#### 4.5 Farmacocinética.

##### ABSORCIÓN:

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) a las 2 o 3 horas y, por lo menos, un 73 % se absorbe después de administrar una dosis única por vía oral. El área bajo la curva (AUC) de pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, pomalidomida tiene un ratio de acumulación del 27 al 31 % en el AUC.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la C<sub>máx</sub> plasmática en, aproximadamente, un 25 %, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8 % en el AUC. Por tanto, pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

##### DISTRIBUCIÓN:

Pomalidomida tiene un volumen aparente de distribución (V<sub>d</sub>) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen de sujetos sanos, pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente T<sub>máx</sub>) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración.

##### ELIMINACIÓN:

En sujetos sanos pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas y de unas 7,5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene un aclaramiento total medio del organismo (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Tras una dosis única por vía oral de pomalidomida (2 mg) en sujetos sanos, aproximadamente el 73 % y el 15 % de la dosis radioactiva se eliminó por la orina y las heces, respectivamente, con aproximadamente el 2 % y el 8 % del radiocarbono administrado eliminado como pomalidomida en orina y heces.

Pomalidomida se metaboliza ampliamente antes de la excreción, con los metabolitos resultantes eliminados principalmente por la orina. Los tres metabolitos predominantes en la orina (formados mediante hidrólisis o hidroxilación con posterior glucuronidación) representan, aproximadamente, el 23 %, 17 % y 12 %, respectivamente, de la dosis en la orina.

Los metabolitos dependientes del CYP representan aproximadamente el 43 % de la radiactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes del CYP representan el 25 %, y la excreción de pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2013) y del informe CDER de la FDA (2013). En los mismos se describen 1 ensayo pivotal fase III y 2 ensayos fase II.

En fecha 09/09/2013 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros *Clinical Queries (broad)* para ensayos clínicos, utilizando como descriptor [pomalidomide AND multiple mieloma], obteniéndose 71 resultados en la categoría de estudios clínicos. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III, que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico 1			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la muerte. Abarca a todos los pacientes y ha sido considerada como un marcador sustituto para la duración de la supervivencia global. Es el método recomendado para presentar los resultados del ensayo.	Intermedia
Variable secundaria a	Supervivencia Global		Final
Variable secundaria b	Tasa de Respuesta Global	Proporción de pacientes que lograron al menos una respuesta parcial según el criterio del grupo de trabajo internacional del mieloma o grupo europeo para trasplantes de médula ósea.	Intermedia
Variable secundaria c	Tiempo de Progresión	Es el tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta progresión de la enfermedad. Las muertes debido a causas distintas a la progresión no cuentan. Es un método útil para evaluar discretamente la durabilidad del beneficio del tratamiento.	Intermedia
Variable secundaria d	Duración de la respuesta	Se mide desde el inicio de la consecución de la respuesta parcial hasta el momento de progresión de la enfermedad. Las muertes debido a causas distintas a la progresión no cuentan. Es un método útil para evaluar discretamente la durabilidad del beneficio del tratamiento.	Intermedia
Variable secundaria e	Calidad de Vida	EORTC QLQ-MY20 y QLQ-C30.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Eventos adversos relacionados con el tratamiento		Final
Variable secundaria a	Eventos adversos no hematológicos grado 3-4		Final
Variable secundaria b	Eventos adversos hematológicos grado 3-4		Final

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### ECA pivotal de Pomalidomida en Mieloma Múltiple Refractario

Tabla 2. **MM-003(2)**: Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, et al. [Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma \(MM-003\): a randomised, open-label, phase 3 trial](#). Lancet Oncol. 2013 Sep 2.

-**Nº de pacientes**: fueron aleatorizados 455 pacientes en proporción 2:1, 302 en el grupo de pomalidomida y dosis bajas de dexametasona y 153 en el grupo control de dexametasona a dosis altas.

-**Diseño**: Estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control**: Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral en ciclos de 28 días: Grupo activo: Pomalidomida (4 mg diariamente días 1-21) dosis bajas de dexametasona (40 mg diarios días 1,8,15 y 22); grupo control: altas dosis de dexametasona (40 mg diariamente días 1-4, 9-12, 17-20).  
 Pacientes > 75 años en ambos grupos recibieron dexametasona en una dosis más baja (20 mg).

-**Criterios de inclusión**: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple (proteína M en suero  $\geq 0.5$  g/dL o proteína M en orina  $\geq 200$  mg/24 horas), que hayan recibido tratamiento previo con líneas  $\geq 2$  de terapia anti-mieloma. La terapia de inducción seguida de consolidación y mantenimiento se considerarán como una línea. Los pacientes deben haber fallado al tratamiento (enfermedad progresiva antes de 60 días después de completar su último tratamiento, la enfermedad progresiva  $\leq 6$  meses después de lograr respuesta parcial, o intolerancia al bortezomib) con bortezomib o lenalidomida. Haber recibido al menos 2 ciclos consecutivos de la terapia previa con lenalidomida y bortezomib, solos o en los regímenes de combinación y también habían recibido tratamiento previo de un fármaco alquilante. También se incluyeron los pacientes que desarrollaron intolerancia al tratamiento después de un mínimo de dos ciclos de bortezomib y habían desarrollado la enfermedad progresiva antes de 60 días después de completar su último tratamiento.

-**Criterios de exclusión**: Pacientes candidatos para el trasplante de células madres, aclaramiento de creatinina  $< 45$  ml/min, resistencia a altas dosis de dexametasona utilizada en la última línea de terapia y neuropatía periférica  $\geq$  grado 2.

-**Pérdidas**: 56 pérdidas en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona (26 por efectos adversos, 8 por abandono, 2 por pérdidas de seguimiento y 20 por otras causas), 33 pérdidas en el grupo de dexametasona a altas dosis (16 por efectos adversos, 6 por abandono, 1 por pérdida de seguimiento y 10 por otras causas).

-**Tipo de análisis**: Análisis por Intención de Tratar.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo activo N= 302 resultado (IC95%)	Grupo Control N= 153 resultado (IC95%)	Diferencia de medianas	HR (IC 95%)	P
<b>Resultado principal</b>				0.48 (0.39-0.60)	<0.001
- <b>Supervivencia Libre de Progresión (mediana)</b>	4 meses (3.6-4.7)	1.9 meses (1.9-2.2)	2.1 meses		
<i>Resultados por subgrupos</i>					
- <b>Refractarios a lenalidomida</b>	3.9 meses (3.5-4.6)	1.9 meses (1.9-2.2)	2.0 meses	0.50 (0.40-0.62)	<0.0001
- <b>Refractarios a bortezomib y a lenalidomida</b>	3.7 meses (3.0-4.6)	2.0 meses (1.9-2.2)	1.7 meses	0.52 (0.41-0.68)	<0.0001
- <b>Intolerantes a bortezomib</b>	4.0 meses (2.8-6.7)	2.0 meses (1.9-3.7)	2.0 meses	0.48 (0.28-0.84)	= 0.0073
- <b>Con lenalidomida como su último tratamiento</b>	4.6 meses (3.5-6.0)	1.9 meses (1.1-2.5)	2.7 meses	0.38 (0.26-0.58)	<0.0001
- <b>Con bortezomib como su último tratamiento</b>	3.8 meses (2.8-4.9)	1.9 meses (1.8-2.6)	1.9 meses	0.52 (0.37-0.73)	<0.0001
<b>Resultados secundarios de interés</b>				0.74 (0.56-0.97)	= 0.0285
- <b>Supervivencia global (mediana)</b>	12.7 meses (10.4-15.5)	8.1 meses (6.9-10.8)	4.6 meses		
<i>Resultados por subgrupos</i>					
- <b>Refractarios a lenalidomida</b>	12.7 meses (10.4-15.5)	8.0 meses (6.4-10.1)	4.7 meses	0.73 (0.55-0.96)	=0.0234
- <b>Refractarios a bortezomib y a lenalidomida</b>	11.1 meses (9.2-15.5)	7.7 meses (5.4-10.1)	3.4 meses	0.77 (0.56-1.05)	=0.0957
- <b>Intolerantes a bortezomib</b>	15.5 meses (11.1-19.2)	8.6 meses (5.4-no)	6.9 meses	0.59 (0.29-1.20)	=0.1405

- Con lenalidomida como su último tratamiento	12.3 meses (9.8-16.4)	recogidos) 7.3 meses (4.5-10.1)	5.0 meses	0.53 (0.33-0.87)	=0.0097
- Con bortezomib como su último tratamiento	13.1 meses (10.4-16.4)	12.3 meses (6.2-no recogidos)	0.8 meses	0.87 (0.56-1.36)	=0.5457

• Supervivencia Libre de Progresión (2):

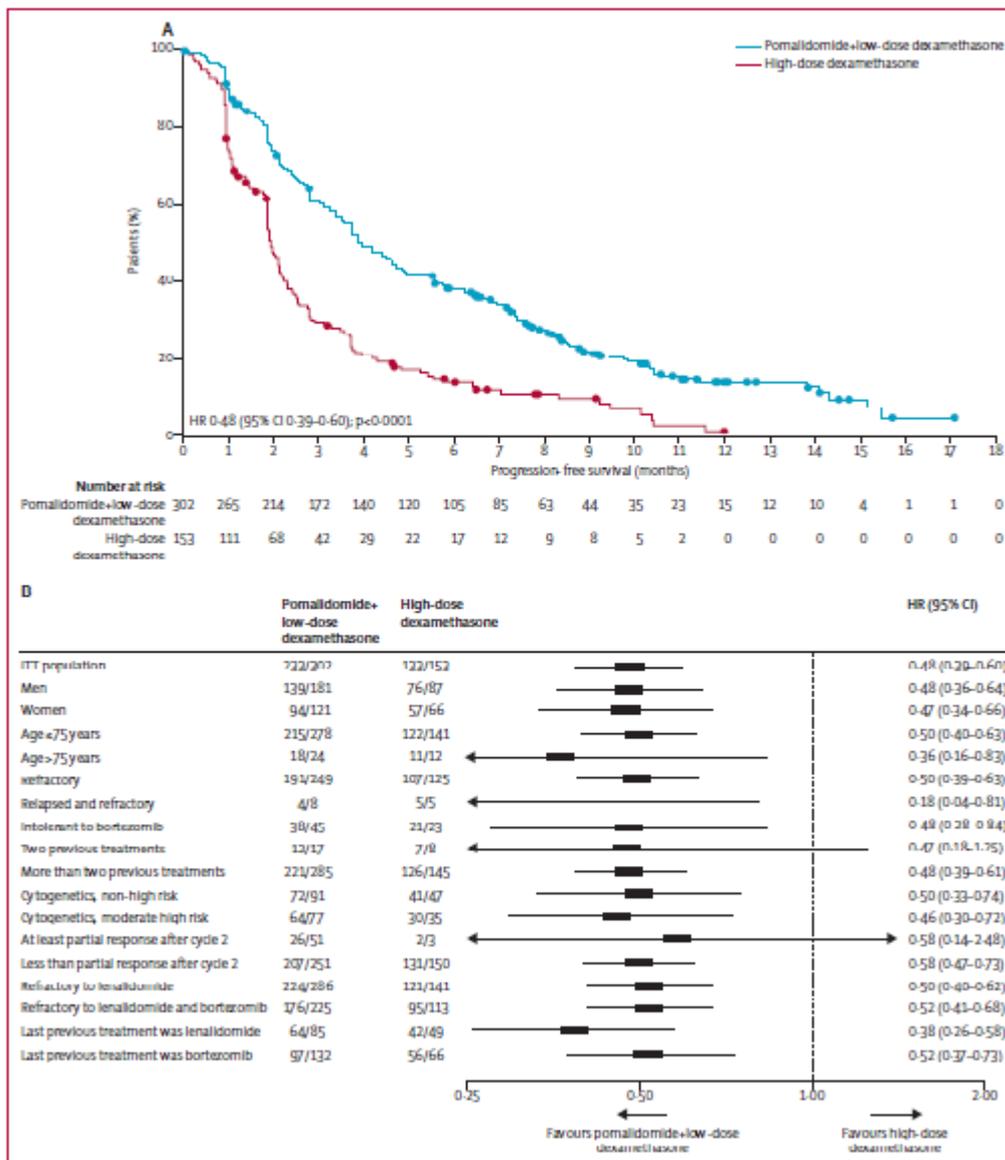


Figure 2: Progression-free survival  
 (A) Kaplan-Meier progression-free survival curves by treatment group in the ITT population. (B) Forest plot for progression-free survival for subgroup analysis by age.

• Supervivencia global (2):

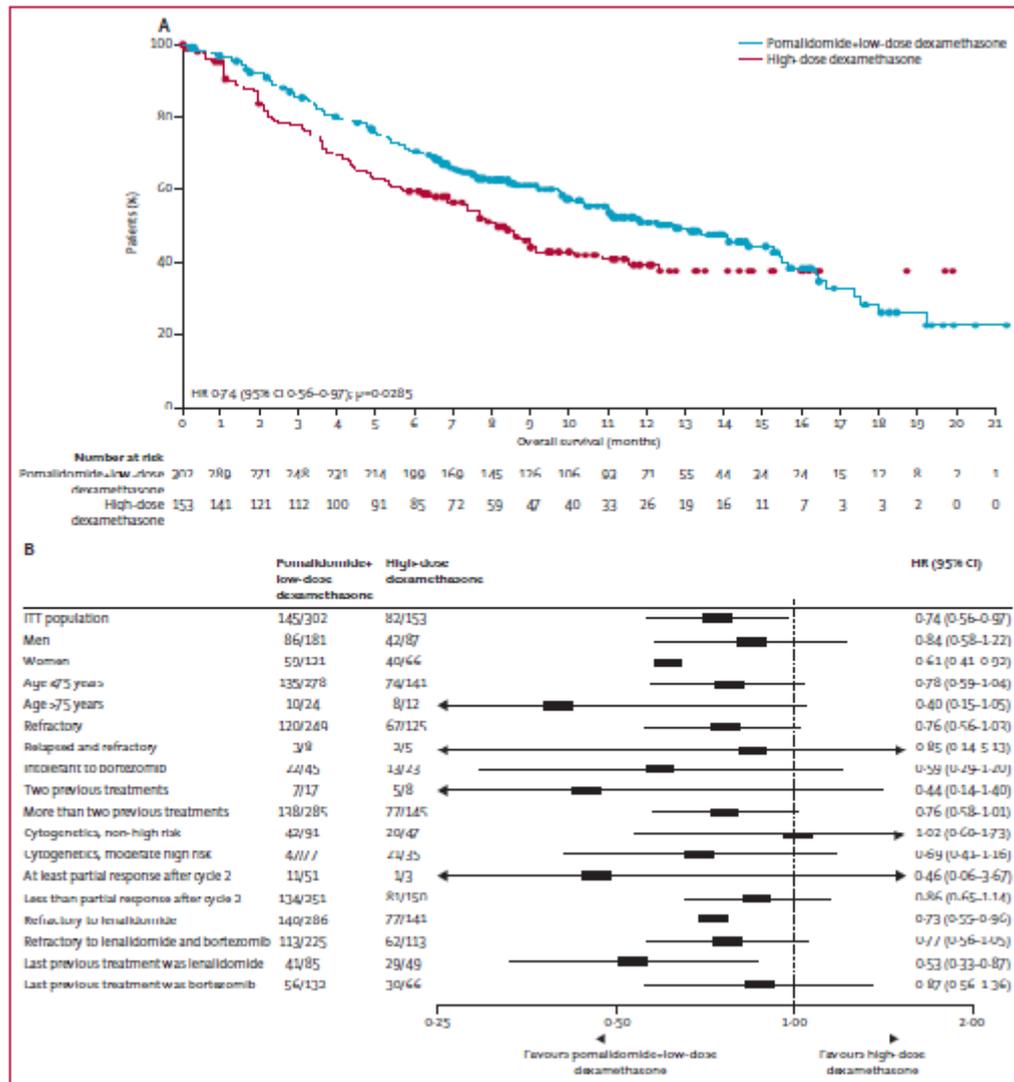


Figure 3. Overall survival  
 (A) Kaplan-Meier overall survival curves by treatment group in the ITT population. (B) Forest plot for overall survival for subgroup analysis by age, sex, and nature of previous treatments. Data are presented until the cutoff date (March 1, 2015). For (B) patients could be included in more than one subgroup. ITT=Intention to treat.

**5.2. b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorizado en una proporción 2:1 para recibir pomalidomida (4 mg/24h) con dexametasona a bajas dosis o dexametasona a altas dosis. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar. La ausencia de enmascaramiento, es una limitación importante a su validez interna, aunque, los datos de eficacia, se revisaron de forma ciega (independientemente de la respuesta notificada por el investigador) y se determinó la respuesta al tratamiento y el tiempo hasta la Progresión de la Enfermedad para cada paciente.

**B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

Hemos observado una discrepancia en los criterios de inclusión que declara la EMA en su informe EPAR con respecto a los encontrados en el artículo publicado. La EMA refiere que los pacientes

tienen que haber sido refractarios a los dos tratamientos (lenalidomida y bortezomib) pero en el artículo publicado refleja que basta con que hayan sido refractarios a uno de ellos. Se comprueba que el correcto es este último ya que en la tabla que muestra la población del estudio aparecen pacientes que sólo fueron refractarios a uno de los fármacos.

Para llevar a cabo este informe, se han empleado los datos obtenidos del artículo publicado por mostrar resultados más maduros de supervivencia global y supervivencia libre de progresión que los que se muestran en el informe EPAR de la EMA.

El ensayo de pomalidomida demostró de forma significativa un aumento en la supervivencia en estos pacientes. Este ensayo tomó como comparador dexametasona. En un principio no estaría justificado dicho comparador por existir alternativas terapéuticas más eficaces empleadas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, teniendo en cuenta que la media del número de tratamientos que los pacientes habían recibido, previo al ensayo clínico, es de 5 y que el 58.46% de los pacientes habían sido tratados previamente con talidomida, podría ser aceptable emplear dexametasona como comparador, por haber agotado prácticamente todas las alternativas terapéuticas empleadas actualmente en la práctica clínica.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo clínico excluye a aquellos pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 y a los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<45$  ml/min. Consideramos esta situación una limitación en su aplicabilidad puesto que muchos pacientes podrían haber sufrido neuropatía periférica tras el tratamiento con bortezomib, lenalidomida o talidomida. Además, creemos necesario tener en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal ya que de esta forma se ajustaría a la realidad de la práctica clínica. Ambas situaciones son habituales en los pacientes que puedan ser beneficiarios del tratamiento con pomalidomida.

En la tabla de resultados por subgrupos, no se mantiene el beneficio significativo en supervivencia para los pacientes que recibieron como último tratamiento bortezomib: HR 0.87, IC95% 0.56-1.36. Sí lo hace, por el contrario, en los pacientes que tuvieron como último tratamiento lenalidomida: HR 0.53; IC95% 0.33-0.87. Sin embargo, no parece existir diferencia significativa entre los resultados de ambos subgrupos; las diferencias pueden ser debidas al azar y no implicarían un comportamiento desigual de estos dos subgrupos. Por otra parte, no encontramos plausibilidad biológica para esta diferencia. El hecho de que los pacientes tengan de media 5 tratamientos previos y el 58,46% hayan recibido talidomida debe ser considerado en el posicionamiento.

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador es adecuado en aquellos subgrupos de pacientes ya retratados y con un perfil de efectos adversos importante. No sería adecuado usar dexametasona como comparador en aquellos pacientes con otras líneas de tratamiento posibles.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La diferencia de medianas de supervivencia global es de 4.6 meses con HR= 0.74 (IC 95%, 0.56-0.97) p= 0.0285.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia libre de progresión es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	No se han tenido en cuenta a los pacientes con neuropatía periférica $\geq$ grado 2 y a aquellos con aclaramiento de creatinina $< 45$ ml/min. Ambas situaciones habituales en los pacientes que pueden ser beneficiarios del tratamiento con pomalidomida.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Habría que comprobar la eficacia y la eficiencia de otras estrategias terapéuticas, como es el uso de talidomida o la reintroducción de bortezomib en los pacientes no refractarios.

Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	El hecho de tener un diseño abierto resta validez a la variable principal del ensayo SLP.
---	----	---

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El ensayo clínico demostró un incremento de la supervivencia global en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona. La diferencia de medianas de supervivencia en el ECA pivotal es de 4.6 meses, resultado que consideramos clínicamente relevante. Sin embargo, es evidente en la gráfica de supervivencia que esta diferencia de medianas sobreestima el beneficio medio del fármaco.

Los autores señalan que 9 personas que tomaban altas dosis de dexametasona podrían cruzarse a tomar pomalidomida antes de que la enfermedad progresase, lo que puede haber afectado a los análisis de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global y reducido el tamaño de la diferencia entre los grupos de tratamiento a favor de altas dosis de dexametasona.

Es posible aplicar un método complementario de estimación que se basa en el área bajo la curva (AUC), y que correlaciona mejor con medidas basadas en el HR que la clásica diferencia de medianas (3). Como muestra la siguiente figura, este método está basado en cuantificar las diferencias entre las áreas y relacionarlas con la superficie total para el cálculo de la supervivencia global expresando los resultados en unidades de tiempo. Con el 61.5% de los pacientes incluidos en este análisis AUC, los resultados de supervivencia global fueron de 7.4 vs. 4.8 meses, con un beneficio de 2.6 meses favorables para pomalidomida. Este resultado discrepa notablemente con el obtenido en el ensayo clínico (4.6 meses) por lo que podría tener implicaciones importantes para la evaluación de pomalidomida en la práctica clínica.

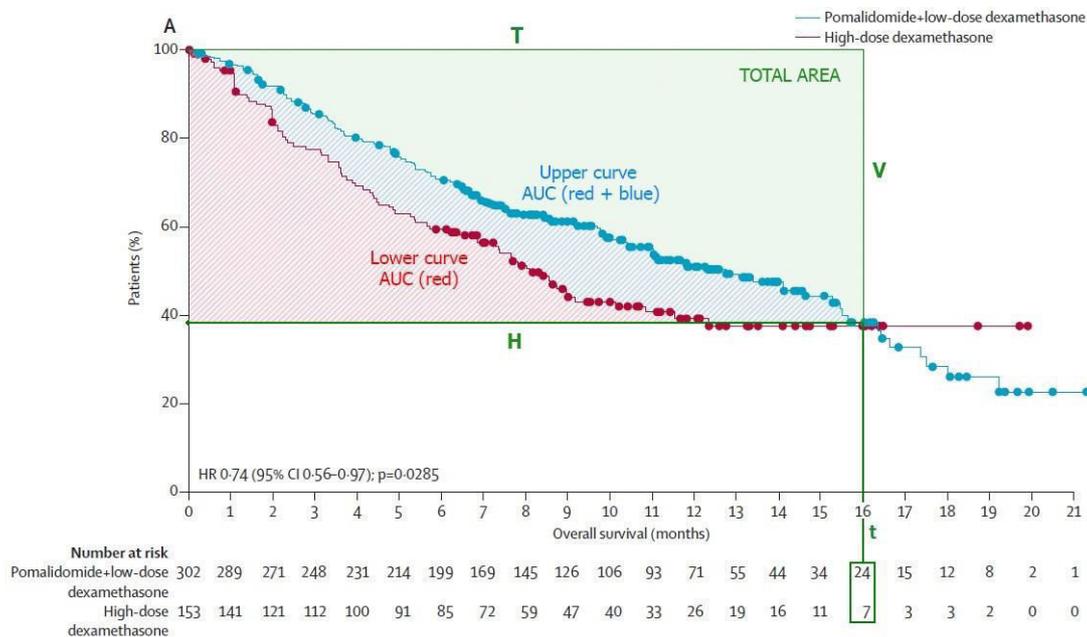


Figura 3. Nuevo análisis de supervivencia general para pomalidomida más dosis bajas de dexametasona vs. dexametasona a altas dosis, utilizando el método basado en AUC.

Por otro lado, la diferencia de medianas en la progresión libre de enfermedad es de 2.1 meses. Es un resultado pobre, si bien la variable de mayor relevancia clínica es la supervivencia global.

### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Actualmente, no se disponen de estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

### 5.3. a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

### 5.3. b Comparaciones indirectas (CCII)

#### 5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

#### 5.3. b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Ante la falta de comparaciones directas vamos a recurrir a comparaciones indirectas realizadas frente a las mejores alternativas en la misma indicación. Como alternativas terapéuticas tenemos talidomida, bendamustina o la reintroducción de bortezomib en los pacientes no refractarios.

#### TALIDOMIDA:

- Estudio del grupo Nórdico (4): fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, donde se compara bortezomib-dexametasona vs. talidomida-dexametasona, en 2ª línea de tratamiento tras primera línea de tratamiento basada en melfalán. La diferencia de medianas libre de progresión fue de 1.8 meses (9 vs. 7.2). La diferencia de mediana en supervivencia global fue de 3.8 meses (22.8 vs. 19.0).
- También se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA (1), que son tratados con terapia basada en talidomida en segunda línea tras primera línea con bortezomib-melfalán-prednisona. El resultado de respuesta completa fue de 3% (N=63).

#### BORTEZOMIB:

- Se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA (1), que son tratados con terapia basada en bortezomib en segunda línea tras primera línea con bortezomib-melfalán-prednisona. El resultado de respuesta completa fue 9% (N=22).
- Estudio APEX (5): fase III, multicéntrico, randomizado, abierto donde se compara bortezomib en monoterapia vs. dexametasona en 669 pacientes con mieloma múltiple que hayan tenido de 1 a 3 tratamientos previos, pero no con bortezomib (corticoides, agentes alquilantes, antraciclinas, talidomida, alcaloides de la vinca, trasplante de células madre u otras terapias). La diferencia de medianas del tiempo hasta progresión fue de 2.7 meses (6.2 vs. 3.5) HR: 0.55, p<0.001.

No se dispone de estudios óptimos para poder llevar a cabo comparaciones indirectas con pomalidomida. El grupo de pacientes empleados en los distintos estudios se alejan notablemente de la realidad de los pacientes tratados con pomalidomida.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

- NCCN Guidelines Version 4.2015 Multiple Myeloma (11): Incluye la combinación de pomalidomida con dexametasona como una nueva opción terapéutica en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo, que hayan incluido un fármaco inmunomodulador y bortezomib, y en los que se haya demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días tras la última dosis (categoría 2A). Para pacientes que no toleran corticoides, se plantea la posibilidad de pomalidomida en monoterapia.
- Multiple myeloma: ESMO (12) clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Agosto 2013: De acuerdo a la guía europea, en caso de recaída, la elección de tratamiento dependerá de múltiples factores como la edad, co-morbilidades, el tipo, eficacia y tolerancia de tratamientos previos, el número de líneas de tratamientos previos, la disponibilidad de las distintas opciones y el tiempo desde el último tratamiento. La guía recoge la opción de tratamiento con lenalidomida más dexametasona y bortezomib en monoterapia o combinado con doxorubicina pegilada o con dexametasona. Pomalidomida y carfilzomib no estaban aprobados por la EMA en el momento de la publicación y solo son mencionados como nuevos fármacos a tener en cuenta en un futuro.

### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Las conclusiones del **Informe de Posicionamiento Terapéutico** (14) (IPT), se encuentran muy en consonancia con la ficha técnica de Pomalidomida, en resumen, establece que para considerar indicado el fármaco, el paciente debe haber recibido al menos dos líneas de tratamiento previo, con un mínimo de dos ciclos cada uno y debe haber sido expuesto de forma necesaria a Lenalidomida, Bortezomib, y a un agente alquilante. Cuando existe progresión el último tratamiento, su uso se considera clínicamente relevante.

Además, señala que en aquellos pacientes que hubiesen obtenido respuesta a Lenalidomida y Bortezomib y la recaída se produjese más allá de los 6 meses tras la finalización del tratamiento, se valorará el tratamiento con el mismo fármaco antes de tratar con Pomalidomida.

### 5.4.3 Opiniones de expertos

No disponible.

### 5.4.4 Otras fuentes.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de pomalidomida se recurrió tanto a su ficha técnica como al ensayo clínico pivotal.

### 6.1. b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona frente a altas dosis de dexametasona son neutropenia (51% vs. 21%), anemia (52% vs. 51%) y trombocitopenia (30% vs. 29%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de gravedad 3-4. De los efectos adversos no hematológicos destacan neumonía (15% vs.11%), dolor óseo (17% vs. 13%) y náuseas (34% vs. 27%), todos ellos clasificados de gravedad 3-4.

<b>Referencia: MM-003(2). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Lancet Oncol. 2013 Sep 2.</b>					
<i>Fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado por altas dosis de dexametasona</i>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (300)</b>	<b>Trat control N (150)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
Neutropenia	51% (152)	21% (31)	30% (21.4-38.6)	<0.05	3 (3 a 5)
Anemia	52% (157)	51% (76)	1% [-8.1%]-11.5%		
Trombocitopenia	30% (90)	29% (44)	1% [-8.3%]-9.6%		
Neumonía	15% (46)	11% (16)	4% [-1.7%]-11.1%		
Dolor óseo	17% (52)	13% (19)	4% [-2.2%]-11.5%		
Náuseas	15% (45)	11% (16)	4% [-2.0%]-10.7%		

La mayoría de las infecciones (cualquier grado) se produjo en ausencia de neutropenia (133 [66%] de 203 vs 68 [86%] de 79, respectivamente).

En el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona la incidencia de grado 3 o peor por neutropenia febril (29 [10%]) era bastante baja; Sin embargo, la tasa fue menor en el grupo de altas dosis de dexametasona (un < 1%, grado < 3).

La tasa de discontinuación de pomalidomida debido a una infección (siete [2%]) fue baja (datos no mostrados en el estudio). Se empleó factor estimulante de colonias de granulocitos en 130 pacientes (43%) en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 19 (13%) en el grupo de altas dosis de dexametasona.

148 (49%) pacientes en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 79 (53%) en el grupo de alta dosis de dexametasona necesitaron transfusiones sanguíneas y 61 (20%) y 32 (21%) pacientes, respectivamente, transfusiones de plaquetas.

46 (15%) de 300 pacientes en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 16 (11%) de 150 pacientes en el grupo de altas dosis de dexametasona presentaron neuropatía periférica de cualquier grado, cuatro (1%) en el primer grupo y dos (1%) en el grupo control desarrollaron neuropatía de grado  $\geq 3$ .

La mediana de tiempo para el inicio de la trombosis venosa profunda o embolia pulmonar fue de 4.0 meses en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y 2.3 meses en el grupo de altas dosis de dexametasona. Se produjo la muerte de un paciente en cada grupo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Cuatro pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y uno en el grupo de altas dosis de dexametasona desarrollaron una segunda malignidad primaria. Además, dos pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona tenían cánceres invasivos sólidos, y dos pacientes de este grupo y uno en el grupo de altas dosis de dexametasona tenían cánceres de piel (células basales) no invasiva.

Se informaron eventos adversos graves (definidos como grado 5, requiriendo hospitalización, o que resulten en invalidez o incapacidad) en 183 (61%) de 300 pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y 80 (53%) de 150 pacientes en el grupo de altas

dosis de dexametasona; 144 (48%) y 80 (53%) pacientes murieron, respectivamente. La causa más común de muerte fue la progresión del mieloma múltiple, que representaron 98 muertes (68%) en el grupo de pomalidomida con bajas dosis dexametasona y 51 (64%) en el grupo de alta dosis de dexametasona. En general, la infección fue la segunda causa más común de muerte, pero representaron más muertes en el grupo de altas dosis de dexametasona que en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona (14 [10%] de 144 muertes vs 15 [19%] de 80).

Hubo 11 muertes (4%) relacionadas con el tratamiento de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona (ocho casos de infecciones, dos casos de fallo multiorgánico o muerte súbita y un trastorno del sistema nervioso) y siete (5%) en el grupo de altas dosis de dexametasona (infecciones).

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se disponen de ellos.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se han encontrado otras fuentes sobre seguridad.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

### Contraindicaciones:

- Embarazo (riesgo de teratogenicidad)
- Mujeres con capacidad de gestación (con la excepción, según ficha técnica, de que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo).
- Pacientes hombres incapaces de seguir o cumplir las medidas requeridas en el Programa de Prevención de Embarazo, según ficha técnica.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

#### Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

#### Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

#### Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre la administración de pomalidomida en niños o adolescentes (<18 años de edad). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pomalidomida en los diferentes grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple.

#### Población de edad avanzada

No existen datos farmacocinéticos disponibles en personas de edad avanzada. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis.

### Insuficiencia renal

Aún no se dispone de datos concluyentes en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio con pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

## **Interacciones**

### Efecto de pomalidomida en otros medicamentos:

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

### Efecto de otros medicamentos sobre pomalidomida:

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [88 % a 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

### Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola. Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

## **Monitorización de efectos adversos**

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser  $\geq 1 \times 10^9/l$  y el recuento de plaquetas debe ser  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

En el caso de otras reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con pomalidomida, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2. Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe interrumpirse el tratamiento con este medicamento.

### Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado. Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

#### Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

#### Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado  $\geq 2$ . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

#### Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

#### Síndrome de lisis tumoral

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

#### Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

#### Reacciones alérgicas

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.

#### Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
	<b>POMALIDOMID A</b> Cápsulas 4 mg (1)	<b>LENALIDOMID A</b> Capsulas 25 mg (2)	<b>TALIDOMIDA</b> Cápsulas 50 mg	<b>BORTEZOMI B</b> Viales 3.5 mg	<b>BENDAMUSTINA</b> Viales 100 mg (3)	<b>DEXAMETASON A</b> Comprimidos 8 mg (4)
<b>Precio unitario (5)</b>	423,13€	229,95 €	13,52 €	937,48 €	284,77 €	0,492 €
<b>Posología</b>	1 cápsula/día durante 21 días de cada ciclo de 28 días	1 cápsula/día durante 21 días de cada ciclo de 28 días	4 cápsulas/día	1,3 mg/m <sup>2</sup> los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	120-150 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días	5 comp. (40 mg) /24h, días 1-4, 9-12, 17-20 cada ciclo de 28 días
<b>Coste día (6)</b>	317,34 €	172,46 €	58,04 €	112,75 €	41,50-51,87 € (10)	1,05 €
<b>Coste tratamiento/4 meses (7)</b>	38.080,8 €	20.695,2 €	6.954,8 €	13.717,92 €	4.980,00-6.224,40 € (10)	126,51 €
<b>Costes directos asociados (Hospital de día) (8)</b>	-	-	-	20 € / adm. SC <b>460 €/4 meses</b>	100 € / adm. IV 1 hora <b>800 €/4 meses</b>	-
<b>Coste global o coste global tratamiento/4 meses</b>	38.080,8 €	20.695,2 €	6.954,8 €	14.177,92 €	5.780,00-7.024,40 € (10)	126,51 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia (9)</b>	<b>REFERENCIA</b>	<b>-17.385,6 € /4 meses</b>	<b>-31.126 € /4 meses</b>	<b>-23.902,88 € /4 meses</b>	<b>Entre -24.300 € /4 meses y -31.056,4 €/4 meses (10)</b>	<b>-37.954,29 € /4meses</b>

1) Dosis recomendada en ficha técnica.

2) Mediana de dosis de lenalidomida en el estudio en pacientes europeos (MM-010) (6).

3) Los viales de bendamustina de 25 mg tienen el mismo precio que los de 100 mg, por lo que se toma como referencia los viales de 100 mg al ser más eficiente.

- 4) Para la realización de la comparación de costes tenemos en cuenta la vía oral por ser la forma farmacéutica más cómoda para el paciente y más coste-efectiva (elimina los costes directos asociados a la administración en hospital de día si fuera la presentación IV).
- 5) Se toma como referencia el Precio notificado + IVA.
- 6) Para el cálculo del coste día en los medicamentos que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m<sup>2</sup>. Además, este coste se calcula considerando el máximo aprovechamiento de dosis de los viales. En el cálculo del coste no se tiene en cuenta los costes adicionales de usar dexametasona, ya que este coste lo tienen todos los tratamientos evaluados.
- 7) Se establece como duración de tratamiento la obtenida en los resultados de supervivencia libre de progresión del grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona del ensayo clínico MM-003(2), que es de 4 meses, ya que se trata de al menos una tercera línea de tratamiento y creemos excesivo valorar los tratamientos por año. Para el resto de los tratamientos no tenemos un valor disponible.
- 8) Tenemos datos muy diferentes de los costes asociados a la administración de medicamentos en hospital de día. Estos costes van desde 13,64€ por administración, que es el coste solo del personal de enfermería hasta los 150-263€ por administración intravenosa y 20€ por administración subcutánea, si tenemos en cuenta los costes oficiales de facturación en Valencia y los costes estimados en Andalucía (ver Diario Oficial de la Comunidad Valenciana 5922/29.12.2008, pág. 93344 y Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, Orden 20 de Julio de 2005, pág. 47). Hemos calculado los costes asociados de la tabla considerando un coste aproximado de 20€ para la administración subcutánea y de 100€ para administración intravenosa.
- 9) Coste Eficacia Incremental calculado para el tratamiento de 4 meses teniendo en cuenta que los resultados de supervivencia libre de progresión en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona del ensayo clínico MM-003 es de 4 meses y que se trata de al menos una tercera línea de tratamiento.
- 10) Límites de costes al utilizar dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> y 150 mg/m<sup>2</sup> de bendamustina.

Pomalidomida supone un coste global de 38.080,8€/4 meses, valor muy superior al resto de alternativas terapéuticas disponibles actualmente.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

NICE (13): el Comité de Evaluación del NICE valoró el análisis coste-efectividad presentado por el laboratorio farmacéutico titular de pomalidomida. La evaluación económica del laboratorio se basó en un modelo semi-Markov con 4 estados de salud: enfermedad libre de progresión con tratamiento o sin tratamiento, progresión de enfermedad y muerte. En este modelo los tratamientos de los pacientes se dividieron en los siguientes regímenes:

- Pomalidomida más dexametasona a dosis bajas
- Bortezomib más dexametasona a dosis altas
- Talidomida más dexametasona a dosis altas y ciclofosfamida
- Bendamustina más talidomida y dexametasona a dosis bajas

El Comité evaluador, califica el tratamiento con pomalidomida no coste-efectivo porque el coste incremental por QALY (años de vida ajustados por calidad) es mayor de 50.000 £ comparado con bortezomib (50.366 £) y mayor de 70.000 £ comparado con bendamustina + talidomida (72.250 £).

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

El CEI de pomalidomida frente a talidomida, bendamustina o bortezomib no se puede calcular, ya que no se dispone de comparaciones directas ni ha sido posible realizar comparaciones indirectas. Nos limitamos en este apartado a calcular el CEI de pomalidomida frente a ausencia de tratamiento.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables continuas							
	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia: Ensayo clínico MM-003	Principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	4.0 meses	1.9 Meses	2.1 meses	38.080,8 €	18.133,714 €/mes SLP
	Secundario	Supervivencia Global (SG)	12.7 meses	8.1 Meses	4.6 meses (0.383 años)	38.080,8 €	99.427,6 €/AVG
	Subgrupo: Refractarios a lenalidomida	Supervivencia global	12.7 meses	8.0 Meses	4.7 meses (0.392 años)	38.080,8 €	97.144,89 €/AVG
	Subgrupo: Refractarios a bortezomib y a lenalidomida	Supervivencia global	11.1 meses	7.7 Meses	3.4 meses (0.283 años)	38.080,8 €	134.561,13 €/AVG
	Subgrupo: Intolerantes a bortezomib	Supervivencia global	15.5 meses	8.6 Meses	6.9 meses (0.575 años)	38.080,8 €	69.237,81 €/AVG
	Subgrupo: Lenalidomida como su último tratamiento	Supervivencia global	12.3 meses	7.3 Meses	5.0 meses (0.417 años)	38.080,8 €	91.320,86 €/AVG
	Subgrupo: Bortezomib como su último tratamiento	Supervivencia global	13.1 meses	12.3 Meses	0.8 meses (0.067 años)	38.080,8 €	568.370,14 €/AVG
	Resultado calculado	SG estimada por AUC	7.4 meses	4.8 Meses	2.6 meses (0.217 años)	38.080,8 €	140.519,55 €/AVG

Este informe considera que el coste eficacia incremental de pomalidomida con respecto al resto de alternativas terapéuticas es muy elevado, por lo que su planteamiento es reservar el uso de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios a bortezomib, lenalidomida y talidomida, y que no sean candidatos a un retratamiento con bortezomib.

El coste/utilidad está muy por encima de los límites generalmente aceptados.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

El protocolo habitual de muchos hospitales es emplear como primera línea de tratamiento bortezomib, melfalan y prednisona, consecuencia del resultado del ensayo VISTA (1). Como segunda línea, es habitual la reintroducción de bortezomib en los casos en los cuales el tratamiento no haya sido refractario.

Y para aquellos pacientes que necesiten una tercera línea, ésta se tratará con lenalidomida hasta progresión o intolerancia. Por tanto, cabría esperar que para estos pacientes pomalidomida se sitúe en una cuarta línea.

Por otro lado, en aquellos hospitales donde se emplea talidomida como línea de tratamiento, ésta lo hará en una segunda línea tras bortezomib, melfalan y prednisona. Tras progresión de talidomida, se emplearía lenalidomida hasta progresión o intolerancia. Por tanto, cabría esperar que para estos pacientes pomalidomida se sitúe en una cuarta línea o incluso una quinta línea (en el caso de la posibilidad de la reintroducción de bortezomib)\*. Lo cual un menor número de pacientes comenzarían tratamiento con pomalidomida.

\*Teniendo en cuenta que el 41% de los pacientes pretratados con bortezomib responden a bortezomib (estudio seguimiento ensayo VISTA), si utilizáramos bortezomib antes que lenalidomida en segunda línea, estimamos que esto supondría un ahorro en Andalucía que podría estar en el rango de unos 3 millones de euros.

Estimamos unos 9 pacientes/año para un hospital medio de 500 camas. Si estos 9 pacientes reciben posteriormente pomalidomida supondría un coste anual máximo de 342.727,2 €.

No ha sido posible calcular el coste incremental por paciente puesto que las diferentes alternativas terapéuticas se sitúan en diferentes líneas de tratamiento.

#### **7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede. Todos los fármacos evaluados son de uso hospitalario.

#### **7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

Según el Instituto Nacional de Estadística, a enero del 2013 Andalucía cuenta con 8.393.159 de habitantes con respecto a los datos del padrón continuo a principios de 2012.

La incidencia de mieloma múltiple en España es de 2.3 casos por cada 100.000 habitantes (10).

Considerando los datos de incidencia de la patología y la población de Andalucía (8.393.159 habitantes), podríamos estimar que en Andalucía cada año se diagnostican 193 casos de mieloma. Sin embargo, no todos ellos alcanzarán líneas avanzadas de tratamiento y serán en algún momento candidatos a recibir pomalidomida según indicación de producto: "pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido lenalidomida, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento".

En un estudio de mercado llevado a cabo en España por Celgene se estimó que, en España, en 2013, había un total de 1505 pacientes que recibían tratamientos en segunda línea para el mieloma y 778 en tercera (498) o cuarta (280). De éstos, habrían recibido bortezomib y lenalidomida en líneas anteriores y serían por lo tanto potencialmente candidatos a recibir pomalidomida un total de 581 pacientes (363 y 218 en tercera y cuarta línea respectivamente).

Considerando que la población de Andalucía (8.393.159 habitantes) supone el 17,97% de la población total española (46.704.314 habitantes, INE, enero de 2013), el número de pacientes candidatos a recibir pomalidomida se podría estimar en 65 pacientes en tercera línea y 39 pacientes en cuarta línea (un total máximo de 104 pacientes).

Teniendo en cuenta el coste incremental de 31.126€ frente a talidomida, el impacto en Andalucía para 104 pacientes tratados sería de 3,23M€ (millones de €) anuales. Si se restringiera a 4ª línea con el uso previo de talidomida, tal como sucedía en muchos pacientes del ensayo pivotal, el impacto se reduciría a 1,33M€ anuales.

### **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

#### **8.1 Descripción de la conveniencia**

Pomalidomida es un tratamiento oral que no presenta diferencias en comodidad con talidomida o dexametasona a altas dosis, pero sí con bortezomib o bendamustina, ya que éstos requieren administración intravenosa en hospital de día.

#### **8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento**

No estimamos que influya de forma apreciable. Para evitar desventajas, es preciso insistir en la adherencia y evitar cualquier polimedicación innecesaria.

### **9. AREA DE CONCLUSIONES.**

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Hasta el momento, no existe un consenso sobre cuál es la mejor terapia tras fracaso a lenalidomida o bortezomib en mieloma múltiple. Las opciones disponibles son reintentar bortezomib, en el caso en el que el paciente no haya sido refractario o intolerante, emplear talidomida o bendamustina y participar en un ensayo clínico. Se podría reintroducir lenalidomida si no se ha hecho una prescripción hasta progresión y se considera que aún no ha presentado fracaso con este fármaco, y otra opción sería usar melfalán más prednisona, si no se ha usado antes, pero esto parece más raro.

### A) Aspectos clínico-terapéuticos

**EFICACIA:** Pomalidomida ha demostrado su superioridad frente a dexametasona a altas dosis. Aumenta tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple que han empleado varias líneas de tratamiento, entre ellas lenalidomida y bortezomib, y que han progresado.

Los resultados de eficacia, obtenidos frente a un comparador como dexametasona, sólo son válidos de reproducirse en una población como la incluida en el estudio, con una media de 5 líneas previas de tratamiento, con el 98% de los pacientes con al menos 3 líneas previas y casi el 60% pretratado con bortezomib, lenalidomida y talidomida. En caso de situarnos en una tercera línea pura, la comparación con dexametasona podría perder validez, y no podríamos tomar como referencia los resultados del estudio MM – 003.

En el análisis de supervivencia de pomalidomida vs. placebo, se observa que la diferencia entre las medianas (4,6 meses) sobreestima la mejora de supervivencia. El método del área bajo la curva, propuesto por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Puerto Real, pone de manifiesto este hecho, mostrando un resultado que discrepa notablemente con el obtenido por la diferencia de medianas (2,6 meses).

Al no tener estudios de comparaciones directas y no poderse llevar a cabo comparaciones indirectas adecuadas, la eficacia de pomalidomida frente al resto de alternativas terapéuticas debe ser comparada en estudios posteriores.

Bendamustina no presenta estudios concluyentes de su eficacia en 2ª línea, por lo que quedaría como última alternativa en términos de eficacia a los otros 3 fármacos, cuando el paciente tenga problemas neurológicos de base o se produzcan durante el tratamiento con estos fármacos, y para utilizarla habría que recurrir a un uso fuera de indicación.

No existen estudios comparativos bien diseñados que valoren la eficacia de retratar con bortezomib en aquellos pacientes no refractarios.

El estudio nórdico (4) señala que no hay diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre talidomida y bortezomib. Sin embargo, tras el cruzamiento de pacientes entre ambas ramas de tratamiento por progresión de la enfermedad, se obtiene una mayor respuesta en los pacientes de la rama talidomida-dexametasona que reciben bortezomib-dexametasona que de forma contraria. Por ello, a pesar de que no existen estudios que demuestren la eficacia de talidomida tras varias líneas de tratamiento, cabría esperar que pudiera ser una alternativa terapéutica de uso previo a pomalidomida. Además, en el ensayo MM-003 el 58.46% de los pacientes habían recibido previamente talidomida. Este hecho apoya la posibilidad de emplear talidomida en líneas previas antes de emplear pomalidomida.

Además, el ensayo MM-003 muestra cómo la media de tratamientos que han recibido los pacientes antes de comenzar el estudio fue de 5 y el 98.50% de los pacientes del ensayo habían recibido más de 2 tratamientos previos. Según este último dato, ya no estaríamos ante una 3ª línea de tratamiento con pomalidomida, sino que el 98,50% de los pacientes habrían

recibido dicho tratamiento como mínimo en una 4<sup>º</sup> línea. Por lo tanto, los resultados que se muestran son prácticamente resultados a partir de una 4<sup>º</sup> línea hacia delante.

Por otro lado, resulta interesante mencionar como aquellos pacientes que recibieron bortezomib en su último tratamiento antes de comenzar el ensayo se diferencian notablemente en sus resultados, tanto de supervivencia libre de progresión como de supervivencia global, con la diferencia de medianas global y la correspondiente por subgrupos. Cabría esperar, por tanto, que aquellos pacientes que reciban pomalidomida no deberán hacerlo si su último tratamiento fue bortezomib.

Dos estudios (15,16), llevados a cabo en pacientes doble refractarios, utilizó el esquema BTB (Bendamustina-talidomida-dexametasona), obteniendo algún tipo de respuesta en un 60-87% de los pacientes. El uso de este esquema en este tipo de pacientes tras la progresión a lenalidomida, nos permitiría utilizar un tratamiento que ha demostrado ser efectivo en este grupo de pacientes, y posponer el tratamiento con pomalidomida a una situación clínica y de tratamiento acorde con el ensayo clínico MM – 003, en la que podemos predecir los resultados obtenidos.

**SEGURIDAD:** El perfil de seguridad de estos fármacos es complejo, si bien, en gran medida, excepto bendamustina, siguen un patrón similar de reacciones adversas. El perfil de seguridad de pomalidomida se asemeja al perfil de sus análogos inmunomoduladores, talidomida y lenalidomida.

Pomalidomida presenta como principales reacciones adversas los problemas tromboembólicos y neutropenia. Estos efectos adversos pueden controlarse, antes de decidir la discontinuación del tratamiento, con terapia de soporte (factores estimulantes y anticoagulantes) y con disminución de la dosis.

Talidomida y bortezomib coinciden en sus principales causas de discontinuación de tratamiento y/o no comienzo del mismo. El principal problema de seguridad que condiciona, tanto el abandono del tratamiento como su indicación en los pacientes con mieloma, es la neuropatía periférica y el dolor neuropático, por lo que se pueden considerar principales determinantes de la elección de un tratamiento u otro en términos de seguridad. Otra causa de discontinuación es la triada de problemas hematológicos (trombocitopenia, neutropenia, anemia), que puede ser tratada con terapia de soporte (factores eritropoyéticos y estimulantes). Este problema se acentúa más en el caso de talidomida.

Bendamustina, al tratarse de un agente antineoplásico, produce los efectos adversos propios de estos fármacos: mielosupresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia; con sus respectivas consecuencias (infecciones, etc.). Además, la administración de bendamustina es en perfusión intravenosa por lo que existe un riesgo de extravasación pudiendo provocar casos aislados de necrosis epidérmica tóxica, lisis tumoral y anafilaxia.

En el ensayo MM-003, no tiene en cuenta a los pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 ni a los pacientes con aclaramiento de creatinina  $<45$  ml/min. Sin embargo, entendiendo que son pacientes han recibido una media de 5 líneas de tratamiento podría ser probable que en la práctica clínica habitual estas situaciones se den con cierta frecuencia.

**COMODIDAD:** Bortezomib y bendamustina deben ser administrado por vía intravenosa en hospital de día, cada 21/28 días respectivamente, a diferencia de talidomida (4 comp/24h) y pomalidomida (1 cáps/24h) que son tratamientos orales de administración diaria.

Comodidad para el paciente:

- Pomalidomida tiene una posología de 1 cápsula de 4 mg una vez al día, tomado a la misma hora cada día, durante las primeras 3 semanas del ciclo, seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg (5 comp. de dexametasona 8 mg) una vez al día, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

- Talidomida tiene una posología estándar de 4 cápsulas al día de 50 mg (total 200 mg) de forma ininterrumpida. Esta dosis puede disminuir a 3 (150 mg), 2 (100 mg) o 1 comprimido (50 mg) según tolerancia del paciente. Además, 5 comprimidos de dexametasona de 8 mg (total 40 mg), los días 1 a 4 cada 3 semanas.

- Bortezomib se administra en forma de bolus vía IV o SC, en hospital de día, los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días. El paciente también podrá recibir dexametasona por vía IV el mismo día que acude a hospital de día para recibir bortezomib. El resto de los días del ciclo que le corresponde tomar el corticoide lo hará por vía oral (3 comprimidos/día en caso de recibir 20 mg o 5 comprimidos/día en caso de recibir 40 mg).

-Bendamustina se administra a una dosis de 120-150 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa continua de 30 a 60 minutos de duración, en hospital de día, los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días. Además, esta pauta de bendamustina va acompañada de corticoides. Lo más habitual es administrar 40 mg de dexametasona IV los días 1 y 2 de cada ciclo (administrado junto a bendamustina en hospital de día). Si se prefiere pauta oral, se administra prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>, los días 1 a 4 de cada ciclo.

Por tanto, para el paciente lo más cómodo es tomar los fármacos que se administran por vía oral: pomalidomida o talidomida; teniendo pomalidomida una pauta más cómoda al tener que tomar menos cápsulas y menos días que talidomida.

Bendamustina y bortezomib se administran por vía parenteral en hospital de día, con las correspondientes consecuencias para los pacientes que ello supone.

Bortezomib tiene a su favor que su administración es más rápida (bolus IV o SC). Por contra, el paciente debe acudir en más ocasiones a hospital de día debido (días 1, 4, 8 y 11 cada ciclo de 21 días).

Bendamustina tiene un tiempo más prolongado de administración (30-60 min). En cambio, el paciente acudirá en menos ocasiones a hospital de día (días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) y no tomará comprimidos de corticoides en días posteriores (cada ciclo: 40 mg de dexametasona vía IV, días 1 y 2).

#### Comodidad para el médico:

Lenalidomida y bortezomib tienen aprobada su indicación a partir de una segunda línea para pacientes con mieloma múltiple, mientras que talidomida y bendamustina no. Por tanto, para prescribir estos últimos, el médico debe realizar por paciente un informe de solicitud de fármaco en una indicación diferente a la aprobada en ficha técnica. Además, en el caso de talidomida, al tratarse de un medicamento extranjero, el médico debe cumplimentar los documentos necesarios para obtener el fármaco a través del Ministerio de Sanidad.

#### Comodidad para el Servicio de Farmacia Hospitalaria:

Bendamustina y talidomida pueden requerir el estudio de cada paciente concreto, previo informe de solicitud, al tratarse de fármacos que se quieren utilizar en una indicación fuera de ficha técnica.

Pomalidomida será dispensada en el área de pacientes externos, al igual que se hace actualmente con lenalidomida y talidomida, mientras que las mezclas de bendamustina para perfusión IV y de bortezomib para bolus IV o SC deben ser preparadas en condiciones estériles en el Servicio de Farmacia, para su posterior administración en hospital de día.

**EFICIENCIA:** Lenalidomida, bortezomib y pomalidomida presentan un coste muy elevado y esto condiciona una marcada ineficiencia. Debido al uso de los tratamientos en diferentes condiciones en los ensayos pivotaes, resulta difícil hacer una comparación económica.

El coste global de pomalidomida es muy superior al del resto de fármacos evaluados. Su coste eficacia incremental, incluso frente a una alternativa pobre en eficacia como dexametasona a altas dosis, mostraría una grave ineficiencia: 99.477,6 €/AVG usando 4,6 meses de supervivencia "media" (usando la diferencia de medianas), o 140.519,55€/AVG, usando la

aproximación más realista de 2,6 meses de beneficio en supervivencia. Sería necesario un precio reducido a la cuarta parte para conseguir una eficiencia que se aproximara a los dinteles más razonables de 40.000-50.000€/AVAC, y ello sin considerar el ajuste por calidad de vida.

Los tratamientos con bendamustina o talidomida son de menor coste que los anteriores.

El número de pacientes candidatos a tratamiento en un año con pomalidomida serían aproximadamente 104 pacientes. El impacto presupuestario ascendería a 3,23 M€/año, que se reducirían a 1,33 si se restringiera a 4ª línea tras bortezomib, dexametasona y talidomida, como sucede en el 58% de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal.

En resumen, se trata de una opción que aporta una eficacia pobre, en pacientes muy refractarios a tratamientos previos, y que si se aprueba a un coste excesivo puede suponer un impacto presupuestario importante e injustificado por sus beneficios clínicos.

## 9.2 Decisión

Pomalidomida parece tener su hueco en aquellos pacientes que han agotado las líneas previas, o al menos que no sean candidatos a recibir bendamustina-talidomida-dexametasona.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:  
D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

En combinación con dexametasona, pomalidomida está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Además, se deben cumplir los siguientes requisitos

1. Pomalidomida debe ser usada sólo en pacientes que hayan sido considerados refractarios a lenalidomida y bortezomib; entendiéndose por refractariedad la falta de respuesta de la enfermedad a un determinado tratamiento. Si la enfermedad progresa en menos de seis meses tras el tratamiento, se considera refractaria al mismo.
2. Es preciso que se hayan agotado todas las alternativas, salvo contraindicación. No se recomienda usar pomalidomida si el paciente no ha recibido tres líneas previas de tratamiento.
3. Se deben cumplir los criterios fundamentales de inclusión y exclusión del ensayo clínico pivotal: ausencia de afectación renal significativa (aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min), ausencia de neuropatía de grado 2 o superior, no haber mostrado hipersensibilidad a talidomida, lenalidomida o dexametasona, ausencia de enfermedad cardíaca sustancial (New York Heart Association Clase III o IV, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio o angina de pecho mal controlada), o no mostrar alguna de las siguientes anormalidades de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos menor de  $1 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas de menor de  $75 \times 10^9/L$  ( $<30 \times 10^9/L$  si  $\geq 50\%$  de las células nucleadas de la médula ósea son células plasmáticas); calcio sérico corregido mayor de 3,5 mmol/L; bilirrubina total mayor de 34,2 mmol/L; hemoglobina inferior a 80 g/l (4,9 mmol/l); o las concentraciones de enzimas hepáticas superior a tres veces el límite superior de la normalidad.

Estos 3 puntos adicionales podrían ser modulados en función de la eficiencia del fármaco.

## 9.4 Plan de seguimiento

Se recomienda realizar una hoja de prescripción de pomalidomida a pacientes ambulatorios, que incluya la verificación de los puntos anteriores.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259–66.
2. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep 2;
3. Alegre-Del Rey E, Diaz-Navarro J, Fenix-Caballero S, et. Area-based measures for assessing survival benefit in Kaplan-Meier's curves. *ESMO Congress Oct, Amsterdam*; 2013.
4. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*. 2012 Jun;88(6):485–96.
5. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
6. 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 22;357(21):2123–32.
7. Ficha Técnica Imnovid. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002682/WC500147717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf). [Consultado:10.10.2015].
8. Pomalidomida (Imnovid(R)). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human\\_med\\_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Consultado: 10.09.2013].
9. Pomalidomida (Pomalyst(R)). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm339286.htm>. [Consultado:10.09.2013].
10. Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
11. NCCN Guidelines Version 4.2015. Multiple Myeloma. Disponible: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) [Consultado 10.10.2015]
12. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology*, 2013 24 (Suplement 6): vi133-vi137.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. February 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag448/documents/multiple-myeloma-elapsedrefractory-pomalidomide-id666-final-appraisal-determination-document2> [Consultado 10.10.2015]
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®). Disponible en <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTpomalidomida-imnovid.pdf> [Consultado 10.10.2015]
15. 11. Grey-Davies E, Bosworth JL, Boyd KD, Ebdon C, Saso R, Chitnavis D, Mercieca JE, Morgan GJ, Davies FE. Bendamustine, Thalidomide and Dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(4):552-5.
16. Lau IJ1, Smith D, Aitchison R, Blesing N, Roberts P, Peniket A, Yong K, Rabin N, Ramasamy K. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94(4):643-9.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Blanca Prieto Callejero
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Juan Ramón Jiménez
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: autora

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Emilio J. Alegre del Rey
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: autor

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Inmaculada Martínez-Brocal Ogáyar
- **Institución en la que trabaja:** Xanit Hospital Internacional - Benalmádena
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior): GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: tutora

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA





# **II. RAMUCIRUMAB en Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico.**

## **AUTORES**

Dulce Guerra Estévez  
Emilio J. Alegre del Rey  
Carmen Martínez Díaz.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# RAMUCIRUMAB en adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Enero 2015  
(Revisado abril 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	2
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	7
4.1 Mecanismo de acción. ....	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	9
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	10
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	12
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	20
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	24
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	24
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	24
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	26
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	26
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	27
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	31
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	31
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	31
5.4.3 Opiniones de expertos.....	32
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	33
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	33
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	33
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	37
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	37
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	37
7. AREA ECONÓMICA .....	39
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	39

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	40
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	40
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	40
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	41
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	41
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	41
8.1 Descripción de la conveniencia .....	41
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	42
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	42
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	42
9.2 Decisión .....	44
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	44
9.4 Plan de seguimiento .....	44
10. BIBLIOGRAFÍA .....	44

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Dulce Guerra Estévez, Emilio Jesús Alegre del Rey, Carmen Martínez Díaz. Ramucirumab en adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2016.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Cyramza®

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa.

**Autores / Revisores:** Dulce Guerra Estévez\*, Emilio Jesús Alegre del Rey\*\*, Carmen Martínez Díaz\*\*.

\*Hospital del SAS de la Línea de la Concepción. \*\* Hospital Universitario de Puerto Real.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Informe realizado para la GFTHA por tratarse de un medicamento nuevo con impacto potencial relevante en hospitales.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ramucirumab

**Nombre comercial:** Cyramza®

**Laboratorio:** Eli Lilly and Company

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros agentes antineoplásicos: Anticuerpos monoclonales  
**Código ATC:** L01XC  
**Vía de administración:** Perfusión intravenosa  
**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario  
**Información de registro:** Aprobación por Registro centralizado en la EMA

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA - descuento Real Decreto
Vial 100mg/10ml solución	1 vial	705110	596,0448 €
Vial 500mg/50ml solución	1 vial	705113	2.980,224 €

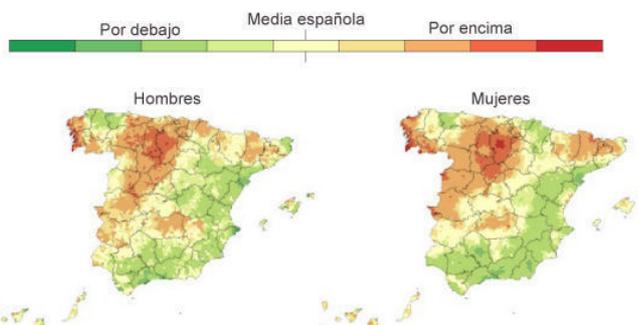
### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Más del 90% de los casos de cáncer gástrico que se diagnostican actualmente son adenocarcinomas. En el caso del adenocarcinoma gástrico (CG) y de la unión gastro-esofágica (UGE) localmente avanzado o irresecable, el tratamiento es paliativo, siendo los principales objetivos aumentar la calidad de vida del paciente y prolongar su supervivencia. La terapia sistémica es la más efectiva para aquellos pacientes sintomáticos, aunque a veces es necesario un abordaje multidisciplinar con endoscopia, cirugía, radioterapia u otras herramientas [2].

El CG supone el 10% de los tumores malignos que se diagnostican cada año en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Su presentación geográfica es heterogénea. En los países occidentales, está disminuyendo la incidencia del cáncer de estómago distal pero está aumentando la del proximal. En países asiáticos como Corea, China, Taiwán y Japón, el cáncer gástrico es el más común y es la causa principal de muerte por cáncer. Por esta razón, mucho de lo que se conoce acerca de los tratamientos proviene de estos países. El proyecto GLOBOCAN, elaborado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, estimó que en España la incidencia en 2012 fue 7.810 (3.6% del total de casos de cáncer diagnosticados) y la prevalencia a los 5 años, 12.611(2.2%). No obstante, la distribución en España también es heterogénea, mostrando la distribución un patrón costa-interior muy marcado, que perfila el contorno de la comunidad autónoma de Castilla-León. El riesgo de desarrollar un cáncer gástrico aumenta a partir de los 50 años y es máximo en la séptima década de la vida [2-3].

MORTALIDAD POR CÁNCER DE ESTÓMAGO  
 Entre 2004 y 2008



La supervivencia relativa de las personas diagnosticadas es del 26%, en línea con la media europea. Además, el 60% de los pacientes son diagnosticados ya en un estadio avanzado (III o IV) [5].

#### Descripción del problema de salud

Definición	Crecimiento descontrolado de células tumorales, de forma que invaden las estructuras adyacentes y los ganglios linfáticos o se diseminan a lugares distantes del estómago o de la UGE.
------------	--

Principales manifestaciones clínicas	Disfagia, náuseas, pérdida de peso, inflamación, obstrucción, perforación y sangrados.
Incidencia y prevalencia	<b>Incidencia:</b> 7810 (3.6%) <b>Prevalencia a los 5 años:</b> 12611(2.2%)
Evolución / Pronóstico	Aunque el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico diseminado puede dar como resultado la paliación de los síntomas y cierta prolongación de la supervivencia, las remisiones prolongadas son poco frecuentes. La supervivencia se relaciona con el estadio de la enfermedad, siendo > 95% en el estadio 0 y descendiendo a medida que aumenta el estadio. En el estadio IV, la supervivencia a los 5 años es del 2%.
Grados de gravedad / Estadiaje	<b>Estadio 0 o carcinoma in situ:</b> Etapa inicial. El tumor sólo afecta a la parte más superficial de la mucosa. <b>Estadio I:</b> El tumor no llega a la capa serosa. <b>Estadio II y III:</b> Es una etapa intermedia. Para establecer este estadio, se considera tanto el nivel de afectación de la pared gástrica como si existen ganglios afectados por el tumor. <b>Estadio IV:</b> Metastásico (cualquier T, cualquier N-M>0). El tumor invade otros órganos vecinos y hay infiltración de los ganglios, o hay más de 15 ganglios regionales invadidos, o existen metástasis a distancia <b>Grados histológicos:</b> -GX: El grado no puede evaluarse -G1: Bien diferenciado -G2: Moderadamente diferenciado -G3: Poco diferenciado -G4: No diferenciado
Carga de la enfermedad*	Los pacientes con cáncer gástrico en estadio avanzado sufren una serie de comorbilidades específicas de la enfermedad que suponen un deterioro en su calidad de vida. Constituye la sexta causa de muerte por cáncer en España para ambos sexos. El número de muertes por cáncer gástrico producidas en España en 2012 fue de 5.389, siendo las comunidades autónomas de La Rioja, País Vasco y Castilla León las más afectadas. Estimamos que el número de ingresos al año por CG en España es de 18.064, con una media de 4 días de estancia hospitalaria, aproximadamente.

\*El número de ingresos y la estancia hospitalaria media la hemos calculado extrapolando los datos de la NHS para Inglaterra [6-7], habiéndose producido 20.494 ingresos para una población de 53.012.456 habitantes en 2012, y una estancia hospitalaria total de 79.633 días.

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Según la última guía de práctica clínica de la ESMO [8], los pacientes con CG y de la UGE en estadio IV, deben recibir quimioterapia (QT) paliativa, ya que mejora la supervivencia global (SG) si se compara con el mejor tratamiento de soporte (IA)<sup>1</sup> [9]. No obstante, deben tenerse en cuenta las comorbilidades, funciones vitales y estado general del paciente (IIB). Aunque la resección del tumor primario generalmente no se aconseja en el contexto paliativo, pueden considerarse operables un pequeño número de pacientes con enfermedad avanzada después de una buena respuesta a la terapia sistémica.

<sup>1</sup> Guía ESMO. Niveles de evidencia

I. Evidencia de al menos un ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis bien realizados de ensayos aleatorizados sin heterogeneidad.

II. Ensayos aleatorizados pequeños o grandes ensayos aleatorizados con sospecha de parcialidad (baja calidad metodológica) o metaanálisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.

III. Estudios de cohorte prospectivos.

IV. Estudios retrospectivos de cohortes o de casos y controles.

V. Estudios sin grupo control, informes de casos, informes de expertos.

#### Grados de recomendación

A. Fuerte evidencia de la eficacia con un beneficio clínico importante, muy recomendable.

B. Fuerte o moderada evidencia para la eficacia pero con un beneficio clínico limitado, recomendado generalmente.

C. Insuficiente evidencia para la eficacia o el beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (efectos adversos, coste,...), opcional.

D. Evidencia moderada en contra de la eficacia o de resultado adverso, en general no se recomienda.

E. Fuerte evidencia contra la eficacia o resultado adverso, nunca recomendada.

Los regímenes combinados que incluyen el doblete fluoropirimidina (FP) y platino son los utilizados generalmente como primera línea de tratamiento, y hay controversia con respecto a la necesidad de añadir a esta combinación un tercer agente quimioterápico. No obstante, un metaanálisis ha demostrado un beneficio significativo cuando se añade una antraciclina a la combinación FP-platino (IA) [9].

El ensayo clínico REAL-2 analizó los regímenes ECF, ECX, EOF y EOX, demostró no inferioridad de las combinaciones de oxaliplatino y capecitabina frente a las de cisplatino y 5-FU. El régimen EOX se asoció con una mediana de SG mayor que ECF (11.2 vs 9.9 meses, HR 0.80, IC 95% 0.66-0.97,  $p=0.02$ ) [10], sin necesidad de usar un catéter permanente y reduciéndose la aparición de eventos tromboembólicos [11]. Un metaanálisis (Okines et al.) ha mostrado que capecitabina está asociada a una mayor SG que 5-FU cuando forma parte de un doblete o triplete de quimioterapia (IA) [12]. Regímenes de primera línea alternativos incluyen taxanos o irinotecán asociados a 5-FU [13]. La adición de docetaxel a 5-FU/cisplatino (DCF) cada 3 semanas se asocia a un aumento de actividad, pero también añade efectos tóxicos incluyendo el aumento de las tasas de neutropenia febril (IC) [14]. Se siguen estudiando regímenes de DCF modificados intentando mantener la actividad del triplete y atenuando al mismo tiempo los efectos tóxicos.

En pacientes con un adecuado estado general, una segunda línea de quimioterapia se asocia con una mejora en la SG en comparación con el mejor tratamiento de soporte, con opciones de tratamiento que incluyen irinotecán, paclitaxel y docetaxel (IA) [15-19]. A pesar de que la guía ESMO considera que la segunda línea de tratamiento consigue una mejora en la calidad de vida de los pacientes, no hemos encontrado evidencia que justifique tal afirmación.

Un ensayo aleatorizado en fase 3 que compara directamente paclitaxel semanal con irinotecán, ha demostrado eficacia similar en ambos regímenes, con una supervivencia media de 8 a 9 meses en la población japonesa (IA) [19]. Alternativamente, en pacientes que hayan progresado después de 3 meses tras la primera línea quimioterápica, puede ser apropiado considerar un retratamiento con la misma combinación de fármacos (IVC) [8].

En pacientes con enfermedad localmente avanzada o recurrente con síntomas, la radioterapia hipofraccionada es muy eficaz y bien tolerada como una modalidad de tratamiento que ayuda a paliar la hemorragia, el dolor y los síntomas obstructivos (IIIB) [20].

Como en otros tumores sólidos, las anomalías biológicas que sustentan el desarrollo y progresión del CG están siendo cada vez más dilucidadas gracias a la continua investigación internacional. Se sabe que estos tumores son muy diversos molecularmente y que pueden ser producidos por diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas. Ésto tiene implicaciones terapéuticas potencialmente importantes para los oncólogos, que tratan de dirigir el tratamiento a cada paciente de forma individual [21].

En CG HER-2+ (10%-15% de los casos), el ensayo en fase III ToGA ha demostrado mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y SG al añadir trastuzumab al doblete cisplatino-FP (mediana de SG de 13,8 vs 11,1 meses, HR 0.74, IC 95%, 0,60-0,91;  $p= 0,0048$ ). Los beneficios de trastuzumab fueron mayores en el subgrupo HER-2 positivo IHC2+/ FISH-positivo o IHC3+. En estos pacientes, la mediana de SG mejoró 16,0 vs. 11,80 meses (HR 0,65). A raíz de los resultados del ensayo ToGA, trastuzumab fue autorizado en Europa para su uso en cáncer gástrico HER-2+ (IHC3+ o 2+/FISH+-positivo) en combinación con capecitabina o 5-FU y cisplatino, representando ahora el tratamiento estándar en 1ª línea para estos pacientes (IA) [22].

El estudio AVAGAST, que evaluó bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea no demostró ninguna mejora de la SG, aunque la tasa de respuesta y la SLP mejoraron significativamente (IC) [23]. Las terapias anti-EGFR, tales como cetuximab o panitumumab añadido a la QT de 1ª línea o gefitinib como agente único en comparación con el mejor tratamiento de soporte en 2ª línea, no han logrado resultados positivos en ensayos clínicos de fase III (ID) [24-26].

Por último, debemos comentar que nos podemos encontrar pacientes que lleguen al estado de CG localmente avanzado o irreseccable habiendo recibido previamente alguna línea de tratamiento quimioterápico. Éste sería el caso de los pacientes a los que se les haya practicado una resección del tumor, pudiendo haber recibido los siguientes regímenes quimioterápicos [27]:

Quimiorradioterapia prequirúrgica	Fluoropirimidina + platino
Quimioterapia perioperatorio	Fluoropirimidina + platino (+/- epirrubicina)
Quimiorradioterapia postquirúrgica	Fluoropirimidina antes y tras la radioterapia
Quimioterapia postoperatoria	Fluoropirimidina + platino

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la indicación solicitada:

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares						
Nombre	Docetaxel	Paclitaxel	Irinotecán	Lapatinib + paclitaxel	Ramucirumab	Ramucirumab + Paclitaxel
Presentación	Vial de 160mg/16ml	Vial de 300mg/50ml	Vial de 500mg/25ml	140 comprimidos de 250mg + Vial de 300mg/50ml	Vial de 100mg/10ml Vial de 500mg/50ml	Vial de 100mg/10ml Vial de 500mg/50ml + Vial de 300mg/50ml
Posología	75mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	80mg/m <sup>2</sup> días 1,8 y 15 Ciclos cada 28 días	300 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	Lapatinib 1500mg/día Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días	8mg/kg día 1 Ciclos cada 14 días	Ramucirumab 8mg/kg días 1 y 15 Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días
Indicación aprobada en FT	- Cáncer de mama. - Cáncer de pulmón no microcítico. - Cáncer de próstata. - Cáncer de cabeza y cuello. - En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con CG metastásico, incluido el de la UGE, que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.	- Carcinoma de ovario. - Carcinoma de mama. - Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. - Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA.  Sin indicación en CG y de la UGE.	- Cáncer colorrectal.  Sin indicación en CG y de la UGE.	- Cáncer de mama.  Sin indicación en CG y de la UGE.	- Tratamiento de pacientes adultos con CG o de la UGE avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o FP, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado. - En combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. - En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la	- Tratamiento de pacientes adultos con CG o de la UGE avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y FP.

					enfermedad tras quimioterapia basada en platino.	
Efectos adversos	- Neutropenia - Leucopenia - Trombocitopenia - Infecciones - Anemia - Náuseas - Mialgia - Sdme. mano-pie - Neuropatía	- Anemia - Leucopenia - Neutropenia - Náuseas - Vómitos - Anorexia - Neuropatía - ↑ AST, ALT - Hiponatremia	- Diarrea - Náuseas - Vómitos - Anorexia - Leucopenia - Neutropenia - Anemia - ↑ AST y ALT - Hiponatremia	- Neutropenia - Leucopenia/ - Alopecia - Disminución del apetito - Diarrea - Fatiga, náuseas - Anemia - Rash - Estomatitis	- Fatiga, astenia - Neutropenia - Leucopenia - Diarrea - Epistaxis - Hipertensión	- Fatiga, astenia - Neutropenia - Leucopenia - Trombocitopenia - Hipoalbuminemia - Hipertensión - Epistaxis - Hemorragia GI - Estomatitis - Diarrea - Proteinuria - Edema periférico
Utilización de recursos	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Dispensación en Farmacia Hospitalaria (lapatinib)/ administración en Hospital de día (paclitaxel)	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día
Conveniencia	1 administración IV cada 3 semanas	3 administraciones IV cada 4 semanas	1 administración IV cada 3 semanas	Fármaco oral + 3 administraciones IV cada 4 semanas	1 administración IV cada 2 semanas	3 administraciones IV cada 4 semanas
Otras características diferenciales				En pacientes IHC3+ y FISH positivo		

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Se trata de un fármaco antiangiogénico. El Receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) es el mediador clave de la angiogénesis inducida por el VEGF. Ramucirumab es un anticuerpo humano dirigido a receptores que se une específicamente al Receptor 2 del VEGF bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, ramucirumab inhibe la activación ligando-dependiente del Receptor 2 de VEGF y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación ligando-inducida y la migración de las células endoteliales humanas.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**FDA** [Noviembre de 2014], **EMA** [Diciembre de 2014] y **AEMPS** [Febrero de 2015]:

- Ramucirumab en combinación con paclitaxel, o en monoterapia para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es adecuado, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.
- Ramucirumab en combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.
- Ramucirumab en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

###### Posología:

Ramucirumab en combinación con paclitaxel:

La dosis recomendada de ramucirumab es de 8 mg/Kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m<sup>2</sup> administrado por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Antes de cada perfusión de paclitaxel se debe realizar un hemograma completo y bioquímica sanguínea al paciente para evaluar la función hepática. En la siguiente tabla se muestran los criterios que se deben cumplir antes de cada perfusión con paclitaxel.

	Criterios
Neutrófilos	<b>Día 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/l$ <b>Días 8 y 15:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Plaquetas	<b>Día 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/l$ <b>Días 8 y 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirrubina	$\leq 1,5$ veces el valor del límite superior de la normalidad ( <i>upper limit of normal value, ULN</i> )
Aspartato aminotransferasa (AST) /Alanina aminotransferasa (ALT)	<b>Sin metástasis hepática:</b> ALT/AST $\leq 3$ x ULN <b>Con metástasis hepática:</b> ALT/AST $\leq 5$ x ULN

Ramucirumab como agente único:

La dosis recomendada de ramucirumab como agente único es de 8 mg/Kg cada 2 semanas (igual que cuando se administra en combinación).

**Duración del tratamiento:** Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

**Medicación previa:** Antes de la perfusión de ramucirumab, se recomienda administrar al paciente un antagonista de histamina H1 (p.ej. difenhidramina) como medicación previa. Si un paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1 o 2 (según los criterios de terminología frecuente para reacciones adversas en cáncer del Instituto Nacional del Cáncer, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*), debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si un paciente presenta una segunda reacción relacionada con la perfusión (*infusion relates reactions, IRR*) de grado 1 o 2; y luego, para las siguientes perfusiones se deben utilizar como medicación previa los siguientes medicamentos o equivalentes: un antagonista de histamina H1 intravenoso (por ejemplo difenhidramina hidrocloreto), paracetamol y dexametasona.

**Forma de preparación:**

- No agitar el vial. Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.
- Cada vial es para un solo uso. Antes de la dilución se debe comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color (el concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo sin partículas visibles). Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe descartar.
- Calcular la dosis y el volumen de ramucirumab necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen 100 mg o 500 mg en solución a 10 mg/ml de ramucirumab.
- Utilizar únicamente como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.
- El paso de volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa vacío se debe realizar asépticamente. Añadir una cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR. NO diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.
- Desechar cualquier porción de ramucirumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.
- Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada con un filtro de entrada de baja unión a proteínas de 0,22 micrones para la perfusión y al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

**Forma de administración:** Tras dilución, ramucirumab se administra en perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida. Para alcanzar la duración de perfusión requerida de 60 minutos aproximadamente, la velocidad de perfusión máxima no debe exceder los 25 mg/minuto; en caso contrario la duración de la perfusión debe ser incrementada. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos de reacciones relacionadas con la perfusión, así como se debe asegurar la disponibilidad de un equipo de reanimación adecuado.

**Periodo de validez tras dilución:** Se ha demostrado la estabilidad química y física rutinaria de ramucirumab una vez diluido con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) entre 2°C y 8°C durante 24 horas o durante 4 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a no ser que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ramucirumab en niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos. No existe una recomendación de uso específica para ramucirumab en la población pediátrica para la indicación de cáncer gástrico avanzado o gastroesofágico.

**Mayores de 65 años:** Los ensayos pivotaes no mostraron un riesgo mayor de sufrir reacciones adversas graves en los pacientes de 65 años o mayores comparándolos con los pacientes menores de 65 años. No se recomienda reducción de la dosis.

**Insuficiencia renal:** No se han llevado a cabo estudios formales con ramucirumab en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos sugieren que no se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve o moderada. No existen datos sobre la administración de ramucirumab en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). No se recomienda reducir la dosis.

**Insuficiencia hepática:** No se han llevado a cabo estudios formales con ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática. No existen datos sobre la administración de ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se recomienda reducir la dosis.

#### 4.5 Farmacocinética.

Tras el régimen de dosificación de 8 mg/kg cada 2 semanas, la media geométrica de la concentración mínima de ramucirumab (C<sub>min</sub>) fue 49,5 µg/ml (rango de 6,3-228 µg/ml) y 74,4 µg/ml (rango 13,8-234 µg/ml) en suero en pacientes con cáncer gástrico avanzado, antes de la administración de la cuarta y séptima dosis respectivamente de ramucirumab como agente único.

**Absorción:** Ramucirumab se administra por perfusión intravenosa. No se han llevado a cabo estudios con otras vías de administración.

**Distribución:** El volumen de distribución medio en el estado estacionario fue de 5,5 l basado en la aproximación por un modelo farmacocinético poblacional (*population pharmacokinetic approach PK, PopPK*).

**Biotransformación:** No se ha estudiado el metabolismo de ramucirumab. El aclaramiento de los anticuerpos es principalmente por catabolismo.

**Eliminación:** El aclaramiento medio de ramucirumab fue 0,014 l/hora y el valor medio de vida media fue 15 días, según PopPK.

**Dependencia de tiempo y dosis:** No hubo una desviación clara de la proporcionalidad de dosis en la farmacocinética de ramucirumab desde 6 mg/kg a 20 mg/kg. Se observó un ratio acumulado de 1,5 para ramucirumab cuando se administró una dosis cada 2 semanas. Según simulaciones usando el modelo PopPK, el estado estacionario debería alcanzarse en la sexta dosis.

**Pacientes de edad avanzada:** No hubo diferencias en la exposición a ramucirumab en pacientes  $\geq 65$  años comparado con pacientes  $< 65$  años, según el modelo PopPK.

**Insuficiencia renal:** No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab fue parecida en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatina calculado (CrCl)  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y moderada (CrCl  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min) comparado con pacientes con función renal normal (CrCl  $\geq 90$  ml/min). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min).

**Insuficiencia hepática:** No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles de bilirrubina total 1,0-1,5 veces el valor de ULN o niveles de AST  $>$  a ULN según definición por los criterios NCI) fue similar a la de aquéllos con función hepática normal (niveles de bilirrubina total y AST  $\leq$  a ULN). Ramucirumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (niveles de bilirrubina total  $> 1,5$  a  $\leq 3,0$  veces ULN y cualquier valor de AST; y niveles de bilirrubina total  $> 3,0$  veces ULN y cualquier valor de AST, respectivamente).

**Otras poblaciones especiales:** Según modelos PopPK, se encontró que las siguientes covariables no presentaron impacto sobre la disposición farmacológica de ramucirumab: edad (rango de 19 a 86 años), género (316 hombres, 181 mujeres), raza (337 blancos y 139 asiáticos), peso corporal (rango 31,9 a 133,0 kg) y niveles de albúmina (rango 15,5 a 64,8 g/l).

#### **Relación exposición-respuesta: RAINBOW**

Los análisis exposición-respuesta mostraron que la eficacia y las medidas específicas de seguridad de ramucirumab estaban correlacionadas con la exposición a ramucirumab. La eficacia, medida por incrementos en OS y PFS, se asoció con un aumento del rango de exposición a ramucirumab al administrarse a una dosis de 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días. Con una mayor exposición a ramucirumab, también aumentó la incidencia de hipertensión, neutropenia y leucopenia Grado  $\geq 3$ .

#### **Relación exposición-respuesta: REGARD**

Según limitados datos farmacocinéticos disponibles, los análisis exposición-respuesta sugirieron que la eficacia de ramucirumab estaba correlacionada con la exposición a ramucirumab. Con el régimen de dosificación de 8mg/kg cada 2 semanas en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzado, las medias geométricas de las concentraciones mínimas de ramucirumab (Cmin) fueron 50mg/ml (6-228mg/ml) después de la tercera dosis y 74mg/ml (14 a 234mg/ml) después de la sexta dosis. Se observaron valores de Cmin similares de ramucirumab cuando éste se administró con paclitaxel.

En base al análisis farmacocinético de la población, la media (% coeficiente de variación (CV%)) volumen de distribución en el estado estacionario para ramucirumab fue de 5,5l (14%), el aclaramiento medio fue de 0,014l/hora (30%), y la semivida de eliminación fue de 15 días (24%).

#### **Interacción con otros medicamentos**

No se han observado interacciones farmacológicas entre ramucirumab y paclitaxel. La farmacocinética de paclitaxel no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con ramucirumab y la farmacocinética de ramucirumab no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con paclitaxel.

### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

#### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe CDER de la FDA (2014) [28] y del informe EPAR de la EMA (2015) [1]. Hemos realizado, a fecha de 04/04/2016, una búsqueda en MEDLINE, con filtros de clinical queries para ensayos clínicos controlados, utilizando la estrategia de búsqueda “ramucirumab AND gastric”, obteniendo 62 artículos, de los cuales, 2 eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase III que estudiaban la eficacia de ramucirumab en adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica en segunda línea.

- Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [29].

- Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [30].

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1 Variables empleadas en el ensayo clínico REGARD			
EFICACIA	Variable	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por alguna causa.	Final
Variable secundaria a	Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad o muerte, lo que suceda antes.	Intermedia
Variable secundaria b	Supervivencia libre de progresión a las 12 semanas	Porcentaje de pacientes que no han progresado a las 12 semanas desde la aleatorización.	Intermedia
Variable secundaria c	Respuesta objetiva	Porcentaje de pacientes que han obtenido una respuesta completa o parcial	Intermedia
Variable secundaria d	Duración de la respuesta	Duración del control de la enfermedad	Intermedia
Variable secundaria e	Calidad de vida	Medida al inicio y en las semanas 6, 12 y 18 de tratamiento con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life, escala de 100 puntos)	Final
SEGURIDAD	Variable	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria a	Reacciones adversas	Medida de los efectos adversos	Final
Variable secundaria b	Inmunogenicidad a ramucirumab	Detección de Ac anti-Ramucirumab mediante la técnica ELISA a las 6 y 12 semanas de tratamiento.	Intermedia

Tabla 2. Variables empleadas en el ensayo clínico RAINBOW			
EFICACIA	Variable	Descripción	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por alguna causa.	Final
Variable secundaria a	Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta progresión radiográfica o muerte, lo que suceda antes.	Intermedia
Variable secundaria b	Respuesta objetiva	Porcentaje de pacientes que han obtenido una respuesta completa o parcial.	Intermedia
Variable secundaria c	Control de la enfermedad	Porcentaje de pacientes que han obtenido una respuesta completa o parcial o enfermedad estable.	Intermedia
Variable secundaria d	Duración de la respuesta	Duración del control de la enfermedad.	Intermedia
Variable secundaria e	Calidad de vida	Medida con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (escala de 0 a 100%) y EQ-5D-3L (escala de 0.59 a 1).	Final
SEGURIDAD	Variable	Descripción	Variable intermedia o final (3)
Variable secundaria a	Reacciones adversas	Medida de los efectos adversos	Final
Variable secundaria b	Inmunogenicidad a ramucirumab	Detección de Ac anti-Ramucirumab mediante la técnica ELISA a las 6 y 12 semanas de tratamiento.	Intermedia

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

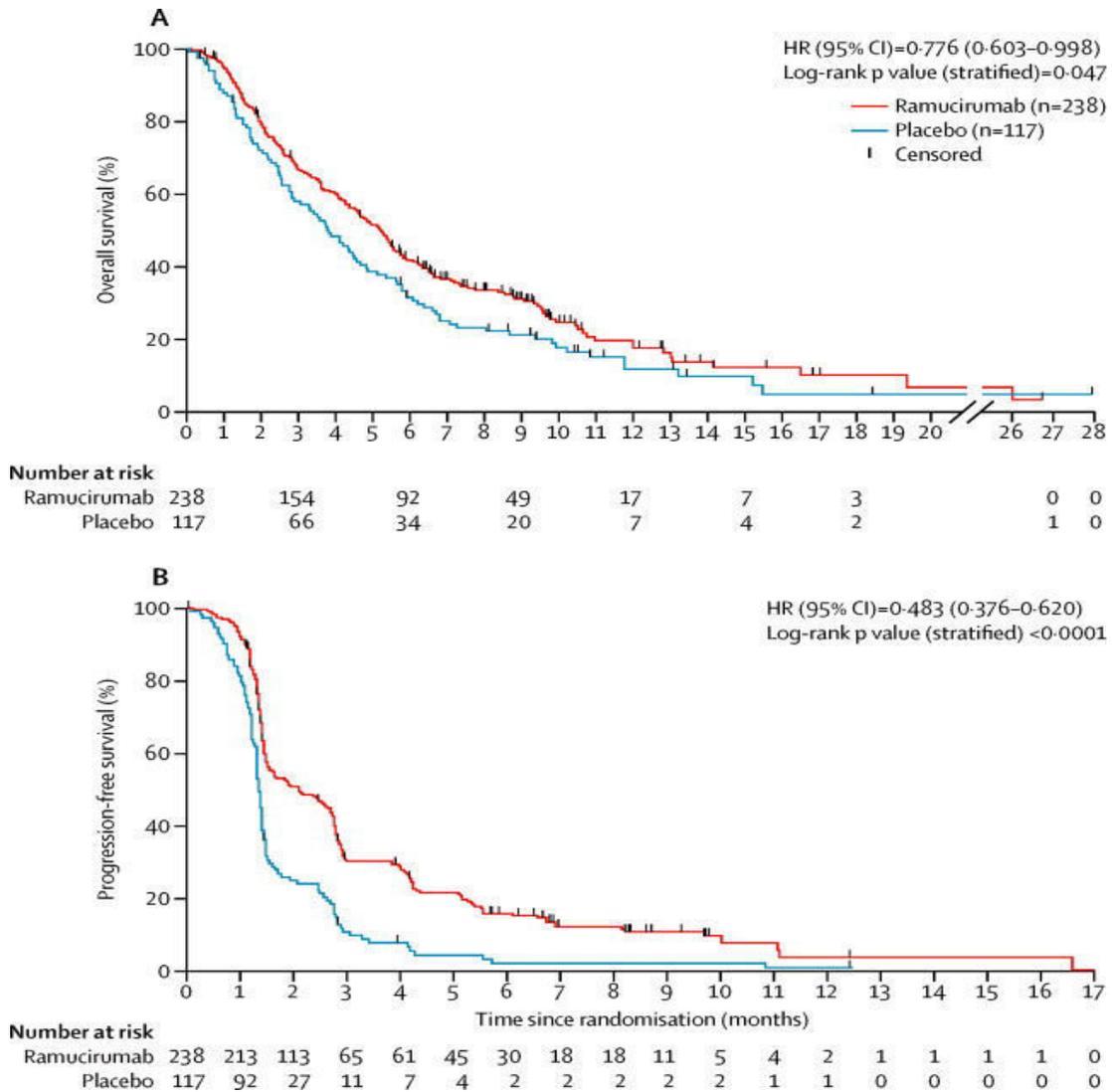
**Tabla 3. Referencia: REGARD (Ramucirumab vs. placebo)**

-Nº de pacientes:355 (2:1)  
 -Diseño: Fase 3, internacional, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Ramucirumab vs. placebo  
**-Criterios de inclusión:**  
 Pacientes con carcinoma gástrico confirmado o de la UGE,  
 metastásico o localmente recurrente, no resecable, con metástasis ganglionares medibles mediante lo criterios RECIST,  
 que hayan experimentado progresión radiológica durante o en los 4 meses siguientes a la última dosis del tratamiento de  
 primera línea para la enfermedad metastásica basada en platino y/o fluoropirimidinas., o dentro de los 6 meses después  
 de la última dosis de la terapia adyuvante. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad después de más  
 de 6 meses tras la última dosis adyuvante, deben recibir tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica, con  
 la consiguiente progresión a la terapia de primera línea, requisito de elegibilidad.  
 Deben tener una esperanza de vida  $\geq$  12 semanas, PS ECOG 0-1, función hepática adecuada (bilirrubina total  $\leq$  1.5 mg/dL  
 (25.65  $\mu$ mol/L), y aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT)  $\leq$  3.0 x el límite superior normal (LSN) o 5.0  
 x el LSN en caso de metástasis hepáticas), función renal adecuada (creatinina sérica  $\leq$  1.5 x el LSN, o aclaramiento de  
 creatinina medido en orina de 24 horas  $\geq$  40 mL/minuto)proteinuria  $\leq$  1+ en las tiras reactivas o análisis de rutina (si es  $\geq$   
 2+, se debe realizar un análisis para determinar  $<$  1000 mg de proteínas en orina de 24 h), función hematológica  
 adecuada(neutrófilos  $\geq$  1000/ $\mu$ L, hemoglobina  $\geq$  9 g/dL (5.58 mmol/L), y plaquetas  $\geq$  100,000/ $\mu$ L), adecuada coagulación  
 definida (INR  $\leq$  1.5 y PTT  $\leq$  5 seg.). Si el paciente ha recibido antraciclinas en primera línea, no debe presentar disnea o  
 fatiga (Clase I NYHA).Las mujeres incluidas no pueden estar embarazadas y se debe evitar la posibilidad de embarazo.  
**-Criterios de exclusión:**  
 Metástasis cerebrales o leptomeningeas, sangrado gastrointestinal de grado 3-4 en los 3 meses anteriores., eventos  
 tromboembólicos arteriales, en los 6 meses anteriores, infección, , insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de  
 pecho inestable, arritmia cardíaca sintomática o mal controlada, trastorno trombótico o hemorrágico mal controlado, o  
 cualquier trastorno médico grave no controlado, enfermedad psiquiátrica, hipertensión mal controlada, , herida grave o que  
 no cicatriza, úlcera, fractura ósea., terapia para el cáncer gástrico en las 2 semanas previas, , terapia experimental en los  
 30 días previos, , cirugía mayor en los 28 días previos, colocación de acceso venoso subcutáneo en los 7 días previos,  
 tratamiento previo con antiangiogénicos, tratamiento actual con antiagregantes (aspirina, AINE dipiridamol, clopidogrel,  
 etc.; una dosis diaria de aspirina  $\leq$  325 mg / día está permitida), cirugía mayor programada, , embarazo, lactancia., VIH,  
 dogodependencia, alcoholismo, enfermedad maligna concomitante.  
 -Pérdidas: 2 en el grupo placebo y 2 en el grupo control  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar.  
 - Cálculo de tamaño muestral: El ensayo fue diseñado para incluir 615 pacientes con un 90% de poder de detección y un  
 HR para la SG de 0.71 con 2 niveles  $\alpha$  de 0.05.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ramucirumab N= 238	Placebo N = 117	Diferencia HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Supervivencia global	5.2 meses	3.8 meses	1.4 meses 0.776 (0.603 – 0.998)	0.047	
Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia a los 6 meses	41.8%	31.6%	10.2% 0.776 (0.603 – 0.998)	0.047	10 (190.32 – (-4.88))
-Supervivencia a los 12 meses	17.6%	11.8%	5.8% 0.776 (0.603 – 0.998)	0.047	18 (51.61 – (-7.52))
-Supervivencia libre de progresión	2.1 meses	1.3 meses	0.8 meses 0.483 (0.376 - 0.620)	$<$ 0.0001	
- Supervivencia libre de progresión a las 12 semanas	40.1%	15.8%	24.3% 0.483 (0.376 – 0.620)	$<$ 0.0001	4 (6.45 – 2.98)
- Respuesta tumoral objetiva	49%	23%	26.08 (36.01 – 16.15)	$<$ 0.0001	4 (6.19 – 2.78)
- Duración del control de la enfermedad	4.2 meses	2.9 meses		0.036	

**Figura 1.** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global y supervivencia libre de progresión (REGARD)



Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9.

Figura 2. Análisis por subgrupos de la supervivencia global

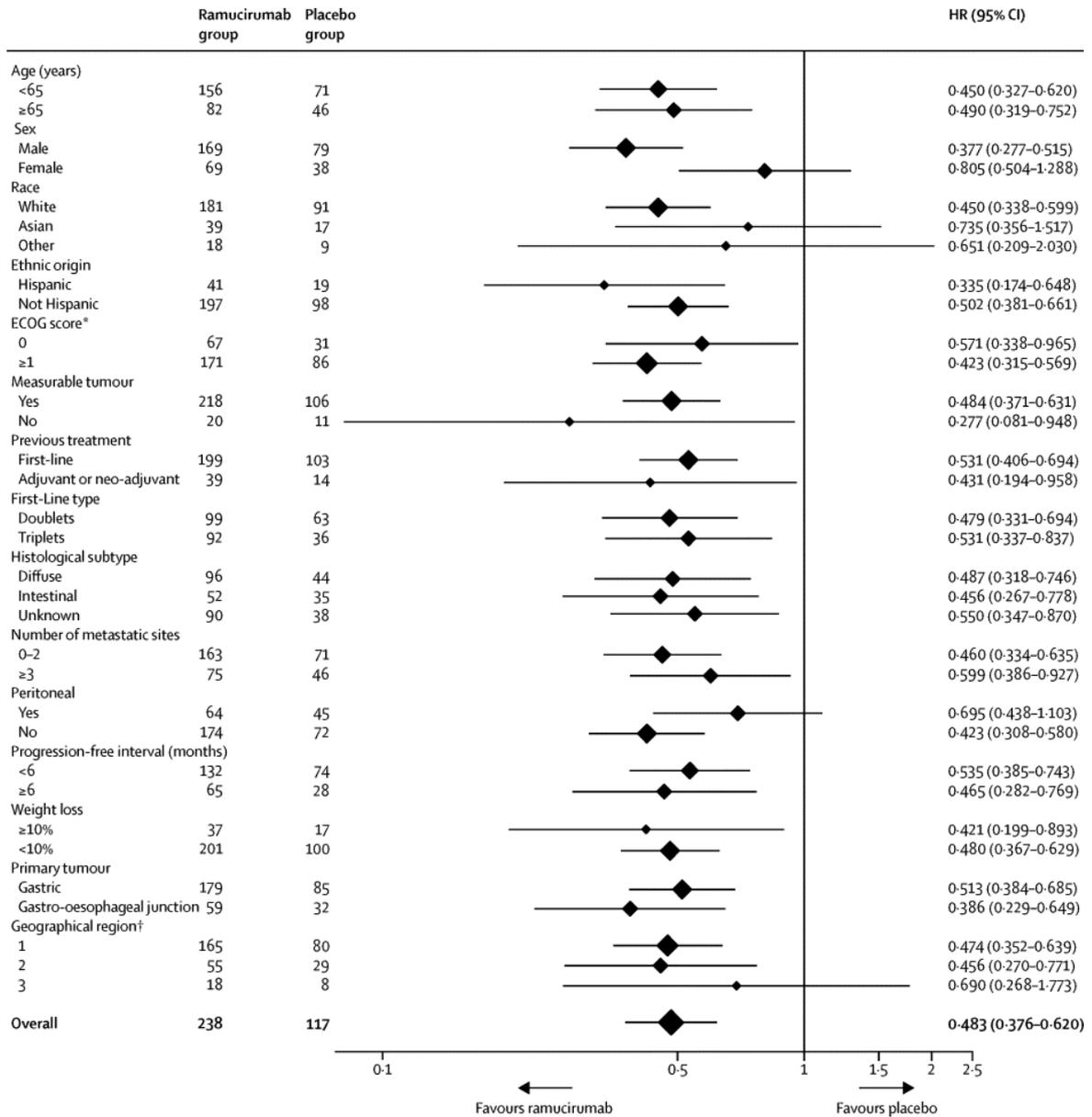
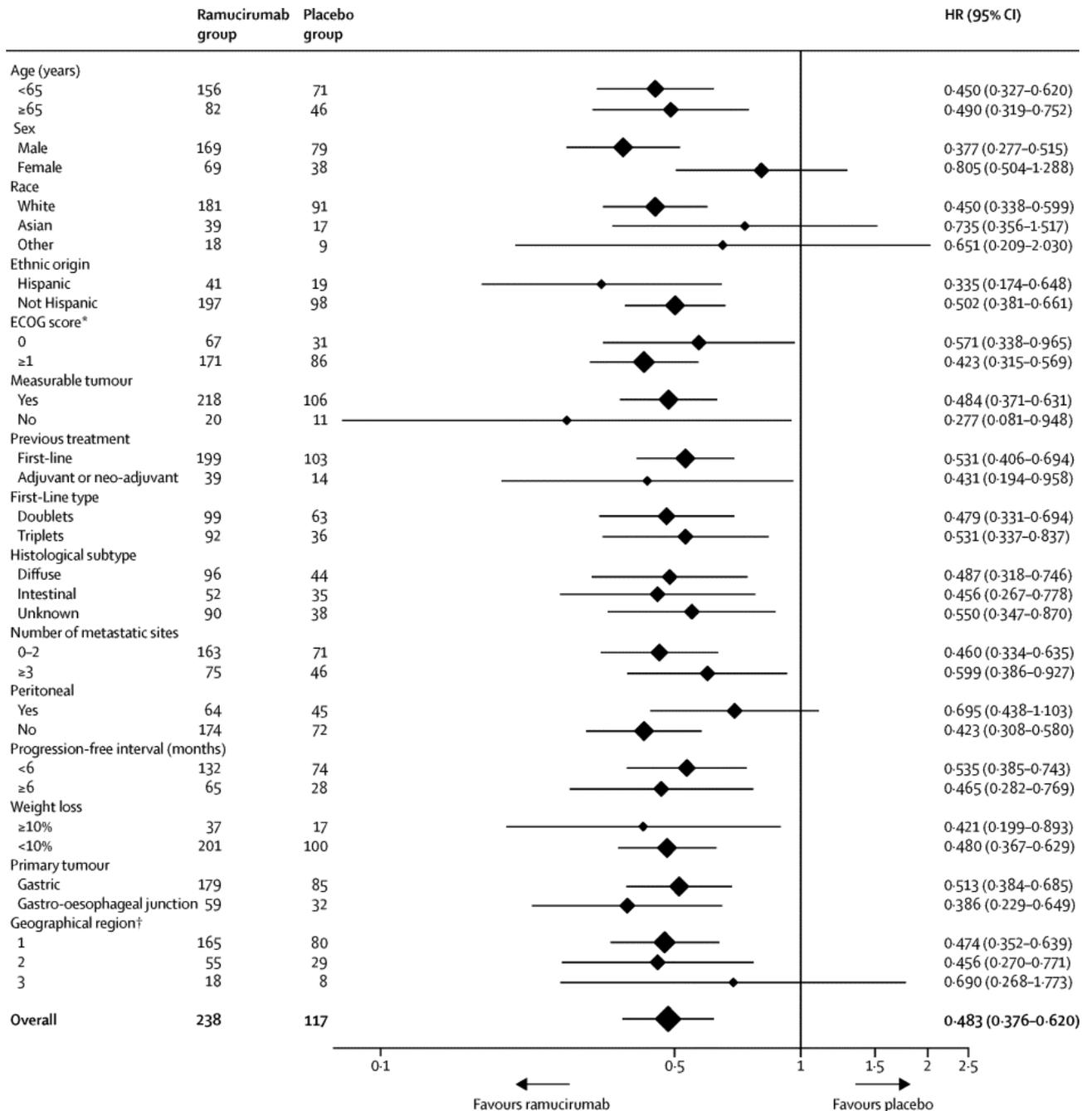


Figura 3. Análisis por subgrupos de la supervivencia libre de progresión



Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9.

**Tabla 4. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: RAINBOW (Ramucirumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel)**

-Nº de pacientes: 655 (1:1)

-Diseño: Fase 3, global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Ramucirumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel

**-Criterios de inclusión:**

Pacientes con carcinoma gástrico confirmado o de la UGE, metastásico o localmente recurrente, no resecable, con metástasis ganglionares medibles mediante lo criterios RECIST, que hayan experimentado progresión radiológica durante o en los 4 meses siguientes a la última dosis del tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica basada en platino y/o fluoropirimidinas.

Deben tener una esperanza de vida  $\geq 12$  semanas, PS ECOG 0-1, función hepática adecuada (bilirrubina total  $\leq 1.5$  mg/dL (25.65  $\mu\text{mol/L}$ ), y aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT)  $\leq 3.0$  x el límite superior normal (LSN) o 5.0 x el LSN en caso de metástasis hepáticas), función renal adecuada (creatinina sérica  $\leq 1.5$  x el LSN, o aclaramiento de creatinina medido en orina de 24 horas  $\geq 40$  mL/minuto) proteinuria  $\leq 1+$  en las tiras reactivas o análisis de rutina (si es  $\geq 2+$ , se debe realizar un análisis para determinar  $< 1000$  mg de proteínas en orina de 24 h), función hematológica adecuada (neutrófilos  $\geq 1000/\mu\text{L}$ , hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (5.58 mmol/L), y plaquetas  $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ), adecuada coagulación definida (INR  $\leq 1.5$  y PTT  $\leq 5$  seg.). El paciente ha resuelto a grado  $\leq 1$ , según los Criterios NCI-CTCAE, todos los efectos tóxicos clínicamente significativos de la terapia previa local/regional, cirugía u otra terapia contra el cáncer. Si el paciente ha recibido antraciclinas en primera línea, no debe presentar disnea o fatiga (Clase I NYHA). Las mujeres incluidas no pueden estar embarazadas y se debe evitar la posibilidad de embarazo. Los hombres deben ser quirúrgicamente estériles o utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante y hasta 6 meses después del período de tratamiento.

**-Criterios de exclusión:**

Cáncer gástrico de células escamosas no diferenciado, metástasis cerebrales o leptomeningeas, sangrado gastrointestinal de grado 3-4 en los 3 meses anteriores, eventos tromboembólicos arteriales, en los 6 meses anteriores, infección, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca sintomática o mal controlada, trastorno trombotico o hemorrágico mal controlado, o cualquier trastorno médico grave no controlado, enfermedad psiquiátrica, hipertensión mal controlada, herida grave o que no cicatriza, úlcera, fractura ósea, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis o sangrado gastrointestinal grave, terapia para el cáncer gástrico en las 2 semanas previas, terapia experimental en los 30 días previos, cirugía mayor en los 28 días previos, colocación de acceso venoso subcutáneo en los 7 días previos, tratamiento previo con antiangiogénicos, tratamiento actual con antiagregantes (aspirina, AINE dipiridamol, clopidogrel, etc.; una dosis diaria de aspirina  $\leq 325$  mg / día está permitida), cirugía mayor programada, embarazo, lactancia, VIH, dogodependencia, alcoholismo, enfermedad maligna concomitante. Los pacientes que estén recibiendo de manera profiláctica terapia anticoagulante a bajas dosis son elegibles según si los parámetros de coagulación definido en los criterios de inclusión son adecuados. Pacientes que hayan recibido otra quimioterapia distinta de platino y FP con o sin antraciclina para el CG o de la UGE o una dosis acumulada de  $> 900$  mg /  $\text{m}^2$  de epirubicina o  $> 400$  mg /  $\text{m}^2$  de la doxorubicina. Mujeres embarazadas o amamantando.

-Pérdidas: 5 en el grupo placebo y 4 en el control

-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

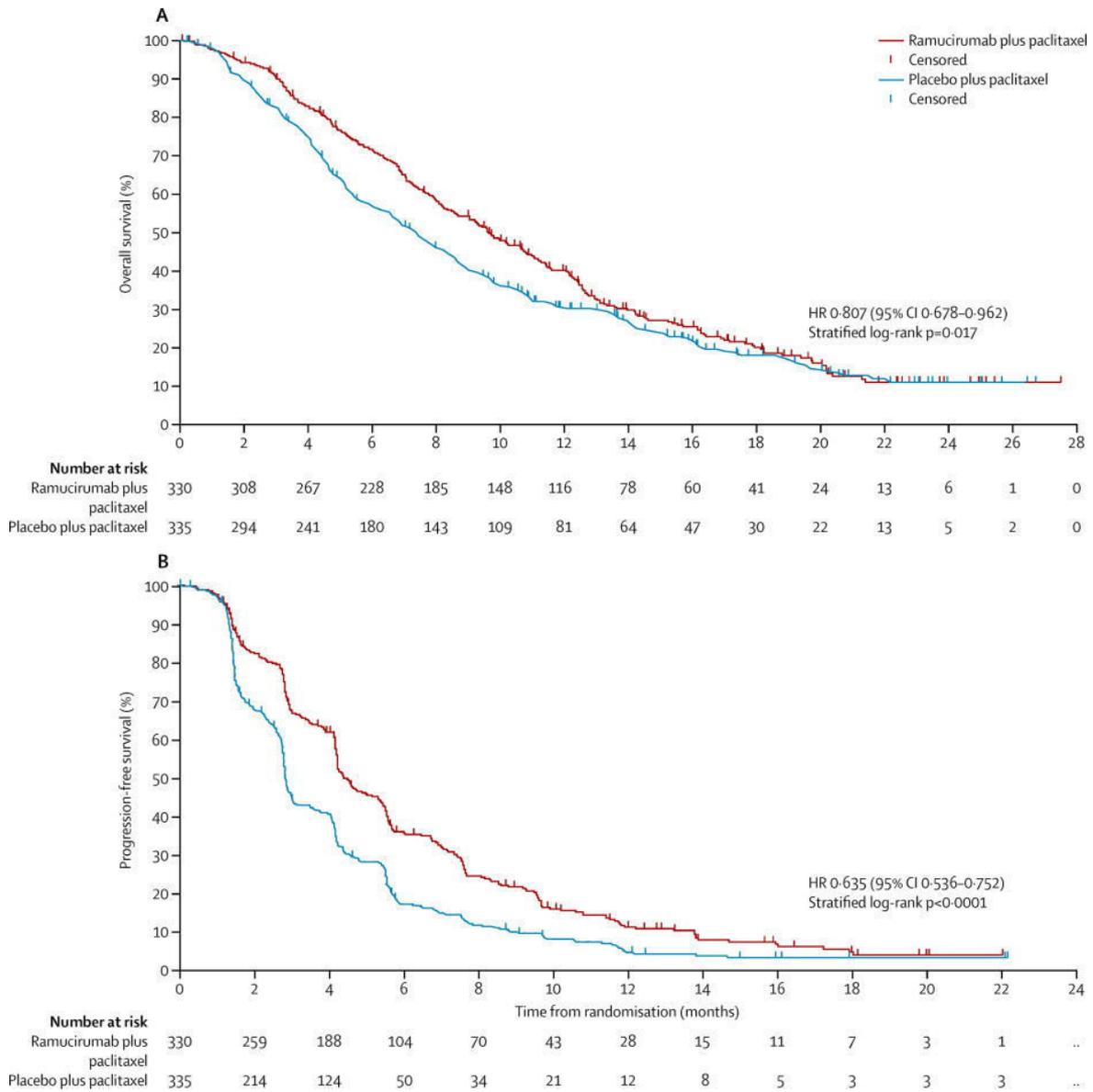
- Cálculo de tamaño muestral: Se calculó una población para conseguir un 90% de poder de detección de un HR de 0.75, anticipando una supervivencia global media de 7 meses en placebo + paclitaxel frente a 9.3 meses en paclitaxel + ramucirumab) con un error alfa de 0,05 (dos colas): se requerían 510 muertes y 663 pacientes aleatorizados.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Ramucirumab + Paclitaxel N = 330	Paclitaxel N = 335	Diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Supervivencia global	9.6 meses	7.4 meses	2.2 meses 0.807 ( 0.678–0.962)	0.017	
Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia global a los 6 meses	72%	57%	15% 0.807 (0.678 – 0.962)	0.017	7 (12.61 – 4.49)
- Supervivencia global a los 12 meses	40%	30%	10% 0.807 (0.678 - 0.962)	0.017	10 (37.97 – 5.86)
-Supervivencia libre de progresión	4.4 meses	2.9 meses	1.5 meses 0.635 (0.536 – 0.752)	<0.0001	
-Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	36%	17%	19% 0.635 (0.536 - 0.752)	<0.0001	5 (8.01 – 3.91)
-Supervivencia libre de	22%	10%	12%	<0.05	8 (15.51 – 5.72)

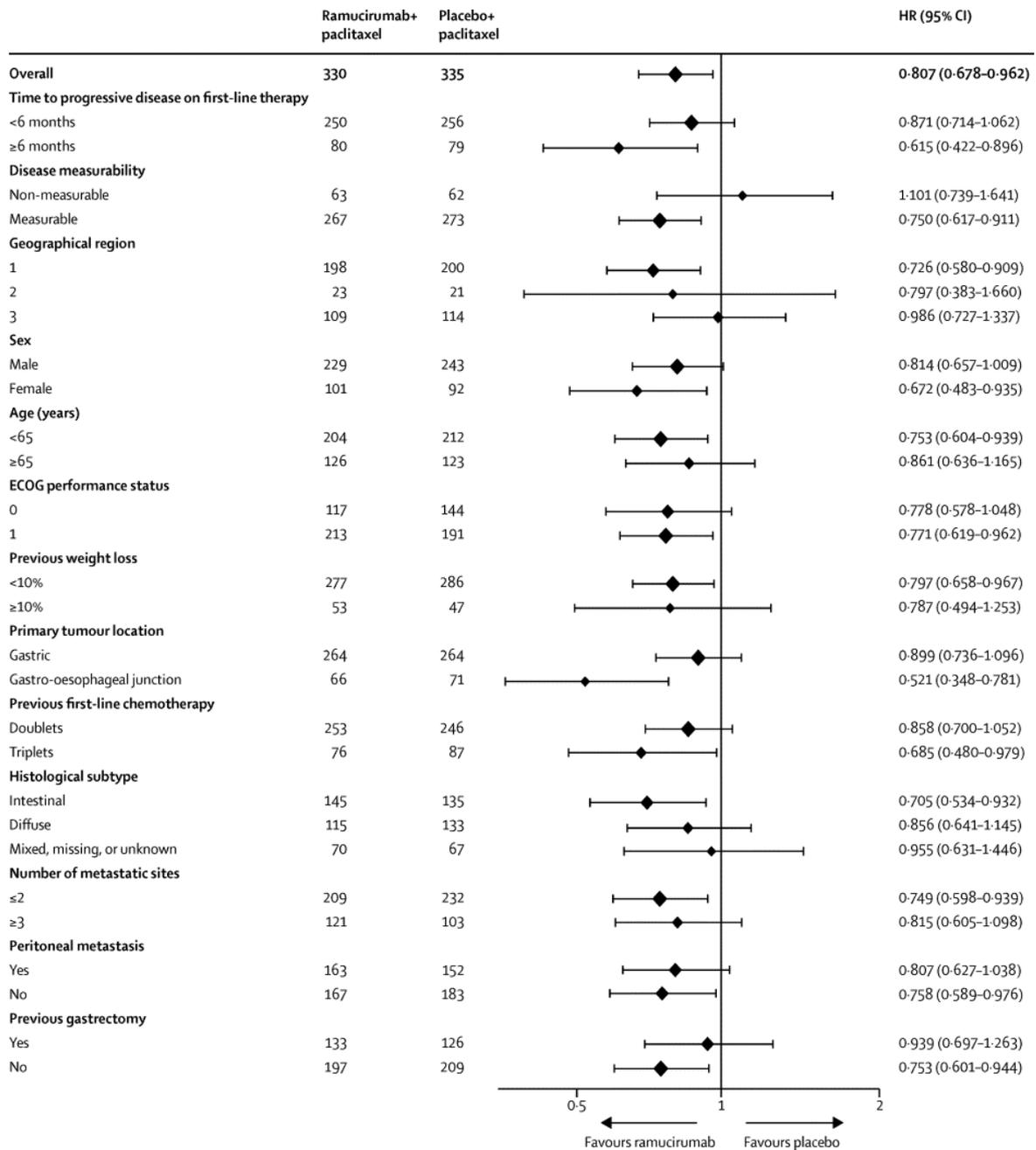
progresión a los 9 meses			0.635 (0.536- 0.752)		
- Respuesta global objetiva	80%	64%	16,12% (22.83 – 9.40)	0.0001	6 (10.63 – 4.38)
- Duración de la respuesta	4.4 meses	2.8 meses	1.6 meses		

**Figura 4.** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global y supervivencia libre de progresión (RAINBOW)

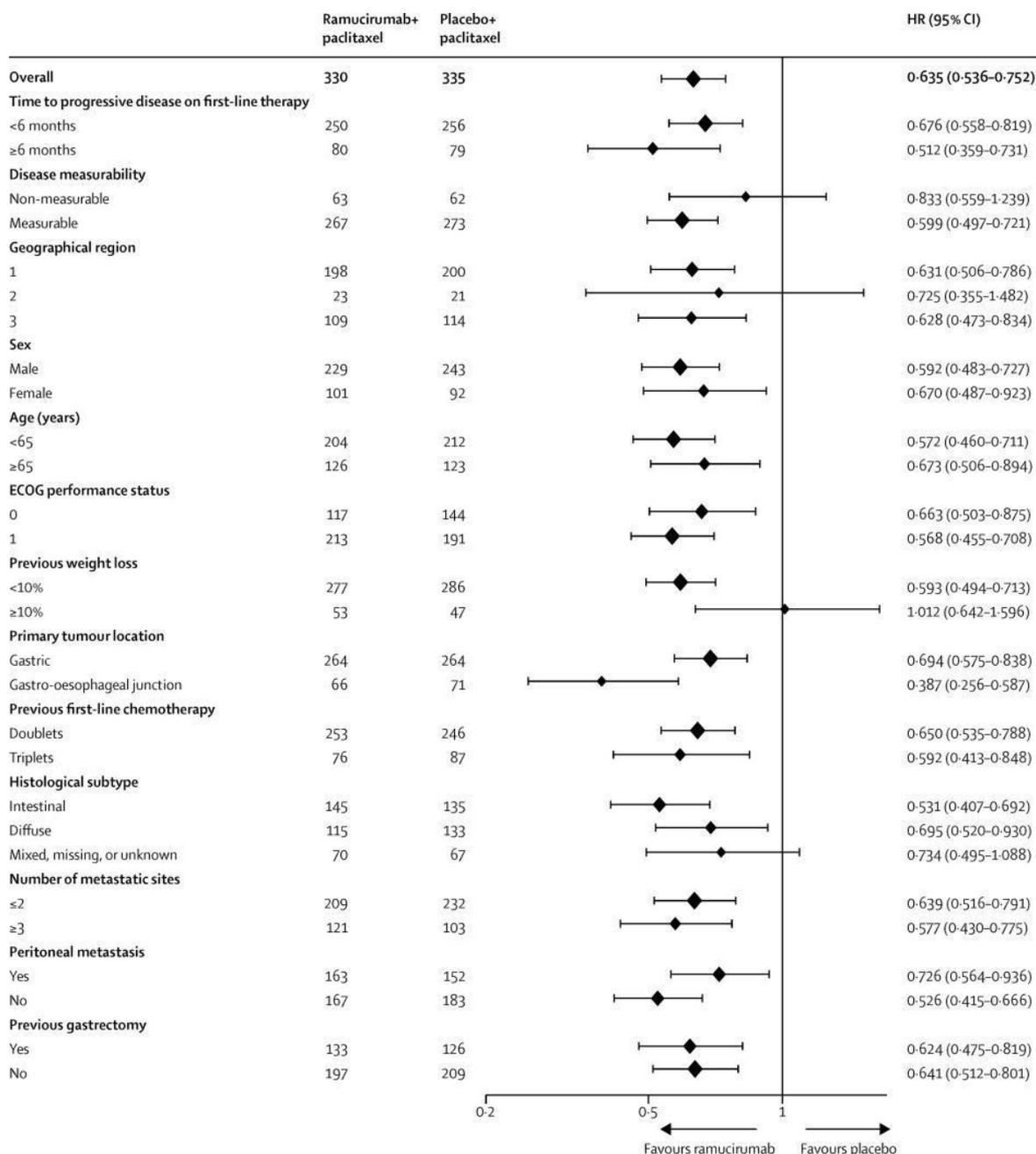


Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35.

Figura 5. Análisis por subgrupos de la supervivencia global



**Figura 6.** Análisis por subgrupos de la supervivencia libre de progresión



Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35.

En cuanto a calidad de vida, según los datos aportados en el estudio RAINBOW, tanto los pacientes tratados con ramucirumab + paclitaxel como con paclitaxel en monoterapia, finalizan los tratamientos con una puntuación en la escala QLQ-C30 (de 0 a 100) de 50 aproximadamente, habiendo comenzado con 60 en ambos grupos, por lo que no se observa mejora en la calidad de vida de los pacientes asociada al tratamiento.

En un artículo publicado recientemente, se realiza un análisis post- hoc de la calidad de vida y el “performance status” (PS) del estudio RAINBOW, que muestra un retraso significativo en el tiempo de deterioro de PS  $\geq 1$  (1,4 meses de diferencia entre medianas) o PS  $\geq 2$  (datos inmaduros), pero no en el tiempo que tardan en alcanzar PS  $\geq 3$ . La relevancia y validez de estos datos post – hoc es dudosa [54].

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

**Diseño:** Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego. La aleatorización se realizó de forma estratificada en el ensayo REGARD 2:1 según pérdida de peso ( $\geq 10\%$  vs.  $<10\%$  en los 3 meses anteriores), región geográfica (América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda vs. América Central y del Sur, India, Sudáfrica, Oriente Medio vs. Asia) y localización del tumor primario (CG vs UGE). En el ensayo RAINBOW la aleatorización se realizó 1:1, estratificada por región geográfica (región 1, Europa, Israel, Australia y USA; región 2, Argentina, Brasil, Chile y México; y región 3, Japón, Corea del Sur, Hong Kong, Singapur y Taiwán), tiempo de progresión desde la 1ª línea ( $< 6$  meses vs  $\geq 6$  meses) y enfermedad medible vs no medible.

La variable principal en ambos estudios fue la SG, que es la más adecuada en este tipo de estudios. El tamaño de muestra se considera suficiente para detectar diferencias relevantes en SG entre ambas ramas de tratamiento. Además, se analizaron otras variables secundarias como la SLP, la respuesta global objetiva y la calidad de vida.

**Seguimiento:** El seguimiento de los pacientes es adecuado, realizando el análisis de la SG y de la SLP en la población con intención de tratar en ambos ensayos

**Población:** En el ensayo REGARD (monoterapia), la población está poco balanceada en relación al subtipo histológico intestinal (22 vs. 30%), número de metástasis hepáticas (de 0 a 2, 68 vs. 61%;  $\geq 3$ , 32 vs. 39%), metástasis peritoneales (27 vs 38%) y SLP tras la 1ª línea de QT ( $<6$  meses, 65 vs 71%;  $\geq 6$  meses, 34 vs. 29%), pudiendo beneficiarse los resultados en el grupo de ramucirumab. No obstante, en el estudio se realizó un ajuste por regresión de Cox, si bien, de las categorías anteriormente descritas, sólo se incluyó en el ajuste el número de metástasis peritoneales, manteniéndose el efecto significativo en SG (HR 0.767, IC95% 0.598-0.984,  $p=0.037$ ).

En el ensayo RAINBOW, los desbalances en la población perjudicaban más a la rama ramucirumab + paclitaxel en cuanto al ECOG (0, 35 vs. 43 %; 1, 65 vs. 57%), subtipo histológico intestinal (44 vs. 40%), número de metástasis ( $\leq 2$ , 63 vs. 69%;  $\geq 3$ , 37 vs. 31%), metástasis peritoneales (49 vs. 45%) y presencia de ascitis (39 vs. 32%). Cuando se realizó el análisis multivariante usando la regresión de Cox, en el que se incluyó ECOG, número de metástasis y presencia de ascitis, se obtuvo un HR=0.745 (IC95% 0.626-0.888,  $p=0.0010$ ).

**Comparador:** Ambos estudios incluyeron pacientes que habían progresado tras una primera línea de quimioterapia basada en platino-FP, por lo que el comparador adecuado habría sido docetaxel, paclitaxel o irinotecán, ya que son los que se utilizan generalmente en la segunda línea del tratamiento del CG y de la UGE. En el estudio RAINBOW se eligió paclitaxel a la dosis normalmente empleada, sin embargo en el estudio REGARD se utilizó placebo como comparador, lo cual no es lo más adecuado, teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio tenían un ECOG 0-1, con lo que eran pacientes que probablemente pudieran haber recibido algún agente quimioterápico.

**Tabla 5. REGARD**

### Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)

#### Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco
------	--------------------	--	---

		evaluación.	claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir IMC – 1121B o placebo, respectivamente.		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Un IVRS/IWRS se utilizará para asignar al azar pacientes en una proporción 2:1 al tratamiento con IMC–1121b o placebo. Los investigadores serán cegados a la asignación de cada paciente a IMC-1121B o placebo.	Los centros inscribirán/registrarán a los pacientes en el estudio utilizando un sistema de captura de datos electrónico (EDC) o mediante acceso a una llamada al Sistema de Respuesta de Voz Interactiva (IVRS) o Sistema de Respuesta Web Interactiva (IWRS).	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Este estudio es doble ciego. Dado que los investigadores y el personal médico auxiliar serán cegados en cuanto a la asignación del tratamiento activo frente a placebo, el volumen de placebo para ser administrado se calculará como si fuera el tratamiento activo a 5 mg/mL (con una dosis de 8 mg/kg).	Los pacientes participantes, el personal médico y el personal médico auxiliar, así como el patrocinador y el personal autorizado serán cegados en cuanto a la asignación de IMC-1121B versus placebo para cada paciente individual.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Este estudio es doble ciego. Los investigadores serán cegados a la asignación de cada paciente a IMC-1121B o placebo.	Los pacientes participantes, el personal médico y el personal médico auxiliar, así como el patrocinador y el personal autorizado serán cegados en cuanto a la asignación de IMC-1121B versus placebo para cada paciente individual.	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	El IDMC realizará análisis cegados en vano para la variable principal de eficacia (OS) al 25%, 50% y 75% del número esperado de OS.	Los evaluadores de resultado no son ciegos	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	El análisis de eficacia principal fue una estratificación del comparador de supervivencia global en la población con intención de tratar (ITT). Los análisis de la seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco estudiado.		Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados			
<b>Otros sesgos</b>			

**Tabla 6. RAINBOW**  
**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**  
**Evaluaciones del riesgo de sesgo**

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo
------	--------------------	---	---

		fundamentan la evaluación.	riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes fueron aleatorizados asignados en una proporción 1:1 a ramucirumab más paclitaxel o placebo más paclitaxel, utilizando una secuencia de aleatorización generada usando el método de bloques permutados dentro de cada estrato mediante un estadístico que no participa en las actividades del estudio.		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Los pacientes fueron aleatorizados asignados en una proporción 1:1 a ramucirumab más paclitaxel o placebo más paclitaxel, utilizando una secuencia de aleatorización generada usando el método de bloques permutados dentro de cada estrato mediante un estadístico que no participa en las actividades del estudio.		Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Este estudio es doble ciego.	Los pacientes, el personal médico, los investigadores del estudio, las personas que manipulan y analizan los datos, y la fuente de financiación fueron cegados a la asignación del tratamiento.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Los pacientes, el personal médico, los investigadores del estudio, las personas que manipulan y analizan los datos, y la fuente de financiación fueron cegados a la asignación del tratamiento.		Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Los pacientes, el personal médico, los investigadores del estudio, las personas que manipulan y analizan los datos, y la fuente de financiación fueron cegados a la asignación del tratamiento.		Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	El análisis de eficacia se basa en la población con intención de tratar (ITT) y subgrupos predefinidos. La población con intención de tratar comprendía a todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si el paciente recibió la medicación del estudio. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio.		Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados			
<b>Otros sesgos</b>			

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- El ensayo REGARD compara ramucirumab con placebo, lo que resulta un deficiente comparador, ya que en la práctica clínica, los pacientes con ECOG 0-1, que son los incluidos en el estudio, serían susceptibles de recibir tratamiento quimioterápico. En el ensayo RAINBOW se ha elegido paclitaxel como fármaco usado en el grupo control. Docetaxel, paclitaxel e irinotecán

son los agentes quimioterápicos que suelen usarse en segunda línea en el tratamiento del CG. Los 3 han demostrado una eficacia y tolerabilidad similar. La dosis y pauta establecida es la correcta ya que es la usada habitualmente en la práctica clínica. El tiempo de tratamiento también es el adecuado ya que es hasta progresión de la enfermedad.

- La supervivencia global como variable principal utilizada en este ensayo clínico es la más adecuada, acompañada de la supervivencia libre de progresión, que está incluida dentro de las variables secundarias analizadas.

- En general, los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes son adecuados, si bien excluye a pacientes con PS ECOG > 1, que pueden ser frecuentes en la práctica clínica.

- Los resultados de los ensayos pueden ser aplicados a la práctica clínica siempre que los pacientes cumplan con los criterios de inclusión y/o exclusión establecidos en los ensayos.

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

- En el estudio REGARD, ramucirumab aporta una ventaja muy poco relevante frente a placebo en cuanto a supervivencia global (1.4 meses). En el estudio RAINBOW consigue un aumento de la mediana de supervivencia global de 2.2 meses, que estaría en el margen de la relevancia clínica. Sin embargo, la observación de la gráfica de supervivencia muestra que la mediana está sobreestimando el beneficio medio de supervivencia, el cual se puede estimar por una metodología de AUC, mediante la que obtenemos una diferencia de supervivencia global de 1,57 meses. El artículo publicado en el Journal of Clinical Oncology "American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes" [31], establece una supervivencia mínima de 3-4 meses lograda con un nuevo medicamento usado en cáncer de páncreas (que se comporta de forma similar al cáncer gástrico en cuanto a pronóstico y evolución) para que sea considerada como un resultado significativo en un ensayo clínico.

Por tanto, consideramos que la monoterapia, por su reducida eficacia y por la existencia de alternativas mejores que el placebo, no presenta un beneficio suficiente para ser recomendada en la práctica clínica. La combinación con paclitaxel estaría en el límite de la relevancia clínica, y habría que sopesar el reducido beneficio con los problemas de seguridad, teniendo en cuenta la calidad de vida con la que se consigue la mejora de supervivencia, y la eficiencia del tratamiento.

Ramucirumab en monoterapia tampoco parece útil para aquellos pacientes que por su estado general no fuesen susceptibles de recibir quimioterapia, dado que en los estudios sólo están incluidos pacientes con un ECOG de 0 a 1, y por tanto no podemos establecer la aportación que ramucirumab en monoterapia tendría sobre pacientes con ECOG > 1.

Según la escala ESMO-MCBS (2015), en la que se clasifican las terapias contra el cáncer en función de la relevancia del beneficio clínico, se asigna a ramucirumab en monoterapia una puntuación de 2, de una escala para tratamientos con intención paliativa que va desde el valor 5 al 1, siendo 5 y 4, los niveles más altos de mejora en beneficio clínico [49].

Cuando aplicamos esta metodología al estudio RAINBOW, también se obtiene una puntuación de 2, para la asociación de ramucirumab+paclitaxel.

Para la evaluación de los análisis por subgrupos, consideramos los siguientes criterios (según el artículo "How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature" publicado en el JAMA. 2014): 1. Observación de una diferencia en la eficacia de los distintos subgrupos. 2. Que sea un análisis pre-especificado. 3. Que la diferencia tenga plausibilidad biológica. 4. Que exista consistencia con otros estudios [32].

Según esto, en el análisis de la SG por subgrupos del ensayo RAINBOW, sólo encontramos diferencias apreciables entre los subgrupos de pacientes con tumor de la unión gastroesofágica y los que presentan localización gástrica, presentando éstos un beneficio menor y no llegando a la significación estadística. Las diferencias se mantienen en el resultado de SLP. Se trata de un análisis preespecificado. Podría tener alguna plausibilidad biológica en cuanto a que un fármaco antiangiogénico podría ejercer distinto beneficio según la localización tumoral. Sin embargo, el resultado no es consistente con el del estudio REGARD (ramucirumab en monoterapia), que no presenta diferencias entre estos subgrupos y que incluso los ha tenido en cuenta en la aleatorización estratificada. Tampoco es consistente con los resultados por subgrupos de otro antiangiogénico, el bevacizumab, estudiado en el ensayo AVAGAST en combinación para primera línea [23]. Por consiguiente, la aplicabilidad de este hallazgo resulta muy dudosa.

Ocurre una inconsistencia similar en las diferencias encontradas en el estudio REGARD entre hombres y mujeres, ya que éstas no aparecen en el estudio RAINBOW.

Otras características, en las que algunos subgrupos no llegan a la significación estadística, pueden ser desestimadas, ya que no parece apreciarse una verdadera diferencia entre el beneficio de los diversos subgrupos analizados (por ejemplo, según la localización geográfica, PS, gastrectomía previa o no, tiempo hasta progresión en primera línea superior o inferior a 6 meses, etc.).

#### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No existen ensayos clínicos de no inferioridad o equivalencia entre las distintas alternativas disponibles en segunda línea. Se ha recurrido a una comparación indirecta propia que se expresa más adelante.

#### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Las alternativas referidas no serían ATE (ver apartado 5.3.b.2, comparaciones indirectas de elaboración propia).

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Las únicas pruebas utilizadas para el cribado son de diagnóstico radiológico, habitualmente empleadas en nuestro medio.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

A fecha de 19 /01/15 se realizó una búsqueda en Pubmed con los filtros “Stomach neoplasm and chemotherapy AND (Meta-Analysis AND last 5 years)”, encontrándose 73 artículos, de los que se seleccionaron 3 artículos, ya que eran los únicos que revisaban la quimioterapia en 2ª línea para el CG o de la UGE. Éstos fueron los siguientes:

1. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis [33].

Este metaanálisis demuestra que existe un claro beneficio clínico en el uso de la QT en 2ª línea en pacientes con CG avanzado con una reducción del 36% del riesgo de muerte, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con irinotecán y los tratados con docetaxel. Concluye también que a pesar de que el beneficio de la QT es evidente, el control de la enfermedad se produce en el 40% de los pacientes aproximadamente. En otras palabras, más de la mitad de los pacientes no se beneficiarían de una 2ª línea de tratamiento y sufrirían los efectos tóxicos de la QT. Por ello, sería importante predecir qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de una 2ª línea de tratamiento. Un buen estado general, y una SLP  $\geq$  3 meses

podrían ser predictores de buena respuesta que ayuden a tomar la decisión del tratamiento. También podría considerarse como predictor el nivel de hemoglobina. Una limitación importante de este metaanálisis es que no se mide el impacto sobre la calidad de vida que tendría la QT en 2ª línea.

2. The role of anti-VEGF agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [34].

Es el primer metaanálisis que estudia específicamente el papel de los agentes anti-VEGF en el tratamiento del CG. Los resultados del estudio sugieren que la terapia anti-VEGF ofrece un beneficio significativo en la SG, especialmente para los pacientes previamente tratados cuando se compara con la terapia no anti-VEGF. Con los datos disponibles de los estudios aleatorizados, no pueden establecer claramente el papel que los anti-VEGF tendrían en el tratamiento del CG. Se necesitarían de forma urgente biomarcadores antiangiogénicos que identificaran a aquellos pacientes que pudieran obtener mayores beneficios del tratamiento con anti-VEGF.

3. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies [35].

En este estudio, se analiza la actividad de los diferentes tipos de terapia en relación con el estado general del paciente al inicio del tratamiento, y encuentran que el beneficio de la QT es más evidente en pacientes asintomáticos con ECOG=0, con una reducción del riesgo de muerte del 43% (HR=0.57) en comparación con los pacientes con enfermedad sintomática (HR=0.80). En esta población con estado general subóptimo, el beneficio de cualquier terapia en términos de reducción del riesgo de muerte es sólo del 21%, aunque puede ser aumentado al 32% con el uso de ramucirumab. Probablemente, un buen estado general basal aumenta la tolerabilidad a la QT, por lo que la terapia menos tóxica debería ser usada en aquellos pacientes con peores condiciones clínicas con el objetivo de aumentar su calidad de vida. Este análisis puede estar influenciado por el bajo número de pacientes con ECOG=0 (menos del 35%), en relación con el número de pacientes con ECOG  $\geq$  1. Una de las principales limitaciones que describe el análisis es que todos los pacientes seleccionados para el estudio tenían adecuadas funciones vitales y ninguna comorbilidad grave en el momento de iniciar el estudio.

Finalmente, este estudio confirma un beneficio significativo en términos de SG cuando se administra una terapia de 2ª línea activa a pacientes con CG avanzado tras fallo a un tratamiento previo "incluso en pacientes con estado funcional deteriorado". Si otros estudios concluyeron una falta de diferencia entre los agentes quimioterápicos, en este estudio se sugiere una falta de diferencia entre quimioterapia y ramucirumab. Concluye que se necesitan con urgencia estudios adicionales que ayuden a entender mejor las características clínico o moleculares a tener en cuenta en la selección de los pacientes.

A fecha de 19/01/15 se realiza una búsqueda en PUBMED con los filtros "Ramucirumab and gastric and review", obteniéndose 6 revisiones sistemáticas:

1. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus?[36].

Comenta que la monoterapia con citostáticos en 2ª línea se ha convertido en una buena opción de tratamiento. Alternativamente, el tratamiento antiangiogénico con ramucirumab está en el horizonte. En conclusión, considera la QT combinada el estándar global del tratamiento en 1ª línea del CG avanzado.

2. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning [37].

En esta revisión se describen alteraciones genéticas conocidas y se intenta comprender su biología con el objetivo de obtener una mejora de los resultados del paciente. El interés creciente sobre el paisaje genómico del CG ha llevado a la identificación de varias dianas moleculares, incluyendo VEGR2, c-MET, FGFR1, 2, HER2, HER3, y miembros de las rutas PI3K / AKT / mTOR. Mientras que la caracterización molecular del cáncer gástrico continúa identificando subconjuntos de pacientes a los que dar un enfoque terapéutico genotipo-dirigido, las tasas de respuesta se mantienen entre el 25% y el 40% en los ensayos publicados.

### 3. Targeted therapy for gastric cancer: molecular pathways and ongoing investigations [38].

Este artículo revisa el papel de los agentes dirigidos en el cáncer gástrico en monoterapia o en combinación, incluyendo sus mecanismos de acción. Hoy en día, en primera línea de tratamiento, sólo trastuzumab ha demostrado aumentar significativamente la SG en combinación con quimioterapia, mientras que ramucirumab como agente único ha resultado eficaz en pacientes que han progresado a la primera línea. Comenta que, a pesar de obtener resultados decepcionantes con algunos fármacos, se trata del principio de la implantación de las terapias dirigidas al tratamiento del CG.

### 4. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review [39].

Este artículo de revisión tiene como objetivo describir algunos de los datos fundamentales que llevaron a las prácticas clínicas actuales en el CG resecable. También revisa brevemente el curso de los ensayos en un esfuerzo global para mejorar la SG. La tecnología avanza cada vez más hacia la terapia dirigida, como prometen agentes biológicos moleculares como trastuzumab y ramucirumab. Sus papeles todavía no están bien definidos en el CG localmente avanzado pero son nuevos avances importantes en la era de la medicina personalizada.

### 5. Anti-angiogenic therapies for advanced esophago-gastric cancer [40].

En esta revisión se discute el papel de los antiangiogénicos en el cáncer esófago-gástrico y se revisan los resultados de los ensayos clínicos de bevacizumab y ramucirumab en el estadio avanzado. En la discusión comenta que no existen análisis que determinen el coste-efectividad de estos antiangiogénicos. Preveen que, según mejoría marginal en la SG observado con los antiangiogénicos en poblaciones no seleccionadas, el perfeccionamiento de la selección de pacientes será crucial para cumplir los criterios cada vez más estrictos utilizados por las agencias reguladoras de la salud en el proceso de aprobación de medicamentos.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

1. En el metaanálisis “Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies”, de Iacovelli et al., ya comentado en el apartado 5.3.a, se realizan comparaciones indirectas entre los ensayos disponibles hasta el momento del estudio, que comparaban la eficacia frente a placebo o mejor terapia de soporte con docetaxel (Ford HER et al.), ramucirumab (Fuchs CS et al.), everolimus (Ohtsu et al.), quimioterapia (Kang et al.) e irinotecán (Thuss-P. PC et al.). Para medir la calidad de los estudios se utilizó la escala de Jadad, obteniéndose una puntuación media de 3.2, lo que confirmaba la calidad aceptable de los 5 ensayos incluidos. Se hace un análisis de algunos de los subgrupos, llegando a la conclusión de que en pacientes con ECOG 0, el tratamiento quimioterápico obtenía mejores resultados que ramucirumab, mientras que en pacientes con ECOG=1 ocurre lo contrario. La comparación indirecta no encontró diferencias entre los pacientes tratados con ramucirumab y los tratados con QT. Sin embargo, esta comparación adolece de falta de transparencia, y ni siquiera se aportan los datos obtenidos en las comparaciones indirectas cuyos resultados se comentan [35].

2. Existe otro meta-análisis publicado “Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis”, de Badiani et al., que incluye comparaciones directas e indirectas.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de los tratamientos de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado. Los tratamientos evaluados fueron irinotecán, paclitaxel, docetaxel, everolimus, ramucirumab y ramucirumab + paclitaxel. El tratamiento de referencia fue el mejor tratamiento de soporte (BSC). La diferencia en la supervivencia en paclitaxel y

ramucirumab + paclitaxel vs. BSC fue estadísticamente significativa, mientras que los otros 4 no mostraron diferencia estadística. En las comparaciones entre los tratamientos activos, no se demostró ninguna diferencia significativa en cuanto a la supervivencia. Los autores concluyen que tanto la monoterapia con paclitaxel como ramucirumab + paclitaxel determinan una prolongación significativa de la supervivencia en comparación con BSC.

Aunque la metodología de este meta-análisis es adecuada, ya que realiza una evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, aplica el análisis por bayesianos para ambos modelos (de efectos fijos y aleatorios), seleccionando el que mejor se ajustaba según el Criterio de Desviación de Información (DIC), una vez obtenidos los resultados y estima para cada par (tanto comparaciones directas como indirectas) el resultado en supervivencia global y su IC95%, empleando WinBUGS 1.4.3., se identifican algunas limitaciones y errores importantes que contrastan con el planteamiento inicial.

La variable seleccionada para estimar la eficacia comparada de las distintas alternativas fue la diferencia de medianas en supervivencia global. Esta variable, si bien es el valor generalmente usado para estimar el beneficio en supervivencia (pues aporta un dato absoluto en tiempo de vida ganado), muestra la separación de las curvas medida en un único punto, aquél en el que habrían sufrido el evento la mitad de pacientes en cada grupo, sin tener en cuenta lo que ocurre antes ni después. Si las curvas se separan o se aproximan precisamente en ese punto, la diferencia de medianas sobrevalora o infravalora el beneficio real en supervivencia, respectivamente.

Por ello, dada su naturaleza errática, no constituye el mejor parámetro para comparar dos fármacos. Las curvas de supervivencia de dos ensayos incluidos en este NMA pueden tener una misma diferencia de medianas y, sin embargo, presentar curvas muy diferentes, que representan, a su vez, respuestas muy dispares.

La variable más adecuada para estimar la diferencia entre estudios de este tipo es el HR, ya que aporta información sobre la globalidad de las curvas, ofreciendo información fiable de la separación de las curvas a lo largo de todo el estudio.

Independientemente de lo anterior, en la Figura 3 de dicho artículo, se representan las diferencias de medias, según la explicación a pie de gráfica, considerando que se trata de un error y quieren hacer referencia a la diferencia de medianas. [55].

### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

A fecha de 12/01/15 se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED usando los términos y filtros "Stomach Neoplasms"[Mesh] AND randomized AND survival AND (docetaxel OR paclitaxel OR irinotecán OR ramucirumab OR lapatinib OR everolimus) AND (Clinical Trial [ptyp]). Se obtuvieron 97 resultados, de los cuales 87 fueron excluidos al tratarse de ensayos clínicos que estudiaban los tratamientos quimioterápicos en primera línea, y otros eran en segunda línea pero incluían como agentes quimioterápicos FP o platinos, que serían el tratamiento adecuado en primera línea. También se realizó una búsqueda por referencias.

El beneficio de la quimioterapia en segunda línea ha sido muy cuestionado. No obstante, estudios recientes han demostrado un moderado aumento de la supervivencia global, cuando agentes quimioterápicos son comparados con el mejor tratamiento de soporte (BSC)[15-19]. Un estudio alemán en fase III que comparaba la eficacia irinotecán + BSC vs BSC en CG y de la UGE avanzado en 40 pacientes aleatorizados, concluyó con un resultado favorable para irinotecán HR 0.48 IC 95% (0.25-0.92) p= 0.023 con una supervivencia de 4 meses para irinotecán y 2.4 meses para el placebo [15]. En el segundo ensayo, COUGAR-02, 186 pacientes fueron aleatorizados para recibir docetaxel + BSC vs BSC. Docetaxel aumentó la SG frente a BSC (5.2 vs 3.6 meses, HR = 0.67 (IC 95% 0.49 – 0.92) p=0.01) [17]. Otro estudio en el que se demostró un aumento de la supervivencia global en los pacientes tratados con quimioterapia (docetaxel o irinotecán) frente a los pacientes tratados con el mejor tratamiento de soporte fue el publicado por Kang et al., en el que se obtiene una supervivencia de 5.3 meses en 133 pacientes tratados con quimioterapia frente a 3.8 meses en los 69 pacientes tratados con el mejor tratamiento de soporte HR = 0.657 (IC 95% 0.485 – 0.891) p=0.007. En este estudio no aparece diferencia significativa entre la supervivencia obtenida con irinotecán (5.2 meses) y docetaxel (6.5 meses) con una p= 0.116 [16].

En el ensayo clínico TyTAN, 420 pacientes HER2 positivo fueron aleatorizados para recibir paclitaxel + lapatinib vs paclitaxel en monoterapia. Se obtuvo una SG de 11 meses para paclitaxel + lapatinib frente a 8.9 para paclitaxel en la población ITT, sin diferencia estadísticamente significativa HR=0.84 p= 0.2088. Se obtuvo una diferencia significativa en el análisis por subgrupos en los pacientes con HER2+ IHC3+, con una supervivencia global de 14 meses en la combinación de paclitaxel con lapatinib frente a 7.6 meses en paclitaxel en monoterapia; HR = 0.59, p=0.176 [41].

En el WJOG 4007, un estudio en fase III que comparó la eficacia de paclitaxel semanal frente a irinotecán cada 2 semanas, 108 pacientes fueron aleatorizados al grupo de paclitaxel y 111 al de irinotecán. La supervivencia conseguida con paclitaxel fue de 9.5 meses frente a 8.4 en el grupo de irinotecán, obteniéndose un HR de 1.13 (IC 95% 0.86 – 1.49) p= 0.38, concluyendo que ambos tratamientos son alternativas adecuadas [19].

<b>Tabla 7 COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)</b>				
	HR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%	p
MetaSurv AIO y Kang et al. Irinotecán vs. placebo	0.55	0.4	0.77	0.012
COUGAR-02 Docetaxel 75 mg vs. placebo	0.67	0.49	0.92	0.01
GRANITE-1 Everolimus vs. placebo	0.9	0.75	1.08	0.124
REGARD Ramucirumab vs. placebo	0.776	0.603	0.998	0.047
Kang et al. Docetaxel 60 mg vs. placebo	0.76	0.533	1.085	>0.05
Li et al. *Apatinib 425/12horas mg vs. placebo	0.41	0.24	0.72	0.0017
Li et al. *Apatinib 850 mg/24 horas vs. placebo	0.37	0.22	0.62	<0.001
<b>Comparación indirecta ajustada</b>				
	HR (IC 95%)			p
Supervivencia global Docetaxel 75mg vs. Irinotecán	1.218 (0.773 a 1.919)			>0.05
Supervivencia global Everolimus vs. irinotecán	1.636 (81.125 a 2.38)			<b>&lt;0.05</b>
Supervivencia global Ramucirumab vs. irinotecán	1.411 (0.933 a 2.133)			>0.05
Supervivencia global Docetaxel 60mg vs. irinotecán	1.382 (0.852 a 2.24)			>0.05
Supervivencia global *Apatinib 425mg/12horas vs. irinotecán	0.745 (0.393 a 1.413)			>0.05
Supervivencia global *Apatinib 850mg/24 horas vs irinotecán	0.673 (0.364 a 1.242)			>0.05
Supervivencia global Docetaxel + sunitinib vs irinotecán	1.298 (0.669 a 2.521)			>0.05
Supervivencia global Lapatinib + paclitaxel vs irinotecán	0.743 (0.504 a 1.097)			>0.05

Supervivencia global Ramucirumab + paclitaxel vs irinotecán	0.714 (0.516 a 0.989)	<0.05
--	-----------------------	-------

\* Apatinib: molécula no comercializada en España

La comparación indirecta se ha realizado con 10 ensayos clínicos publicados [15-17, 19, 29-30, 41-44] mediante el método de Bucher, pero hubiese sido más adecuado realizar un metaanálisis en red, dada la multiplicidad de tratamientos y la presencia de bucles. Para realizar la comparación indirecta ajustada se utilizó como referente Irinotecán, ya que era el medicamento que tenía un menor HR frente a placebo. Teníamos 2 ensayos clínicos que nos comparaban Irinotecán frente a placebo (AIO y Kang et al.), por lo que utilizamos MetaSurv: calculadora Excel para análisis de supervivencia 2008, de Primo J., Escriv J. Los HR de ambos estudios eran 0.48 (IC95% 0.25-0.92) y 0.581 (IC 95% 0.398-0.848), obteniéndose con la calculadora un HR combinado de 0.55 (IC95% 0.40-0.77), con  $I^2=0$ , por lo que se concluyó que los resultados eran homogéneos en ambos estudios y no eran debidos al azar, es decir, no existía inconsistencia.

En todos los estudios, la variable principal es la SG (excepto en el ensayo de Yi et al. en el que la variable principal es la SLP), que consideramos que es la variable más relevante; en casi todos se incluía la SLP como variable secundaria. Los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables, si bien consideramos que los de los ensayos con ramucirumab son bastante más restrictivos. En todos los estudios, el análisis de los resultados es por intención de tratar (ITT).

Algunas de las limitaciones que podrían producir sesgo en nuestra comparación indirecta son las siguientes:

- Sólo 3 de los ensayos clínicos (GRANITE-1, REGARD y RAINBOW) incluidos en el análisis eran doble ciego, los 7 restantes eran ensayos abiertos.

- Para simplificar la realización del metaanálisis y poder comparar todos los estudios, se consideró la mejor terapia de soporte y placebo como un mismo comparador. Placebo era el grupo control en los estudios que evaluaban la eficacia de everolimus (GRANITE-1) y ramucirumab (REGARD y RAINBOW).

- Las comparaciones se realizaron utilizando placebo como comparador común. En el caso de docetaxel+sunitinib, lapatinib+paclitaxel y ramucirumab+paclitaxel, que estaban comparados con docetaxel o paclitaxel, se realizó una comparación intermedia de éstos utilizando los HR de los ensayos que comparaban docetaxel 60mg vs. placebo (Kang et al.) y paclitaxel vs. irinotecán (WJOG 4007).

- El resultado en cuanto a SG obtenido en los grupos placebo/mejor tratamiento de soporte de los ensayos incluidos en la CI no son similares. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero son aceptables.

- Entre los criterios de inclusión, en algunos estudios se incluían pacientes que habían progresado durante los 6 meses siguientes a la última dosis de la 1ª línea de tratamiento quimioterápico, y en otros estudios se incluían los que habían progresado durante los 4 meses posteriores.

- En los ensayos clínicos que evaluaban ramucirumab (tanto en monoterapia (REGARD) como en combinación con paclitaxel (RAINBOW) vs placebo y paclitaxel, respectivamente), lapatinib en combinación con paclitaxel vs paclitaxel (TyTAN) y docetaxel vs irinotecán (Kang et al.) sólo se incluían pacientes con ECOG 0-1, mientras que en el resto estaban incluidos pacientes con ECOG 0-2.

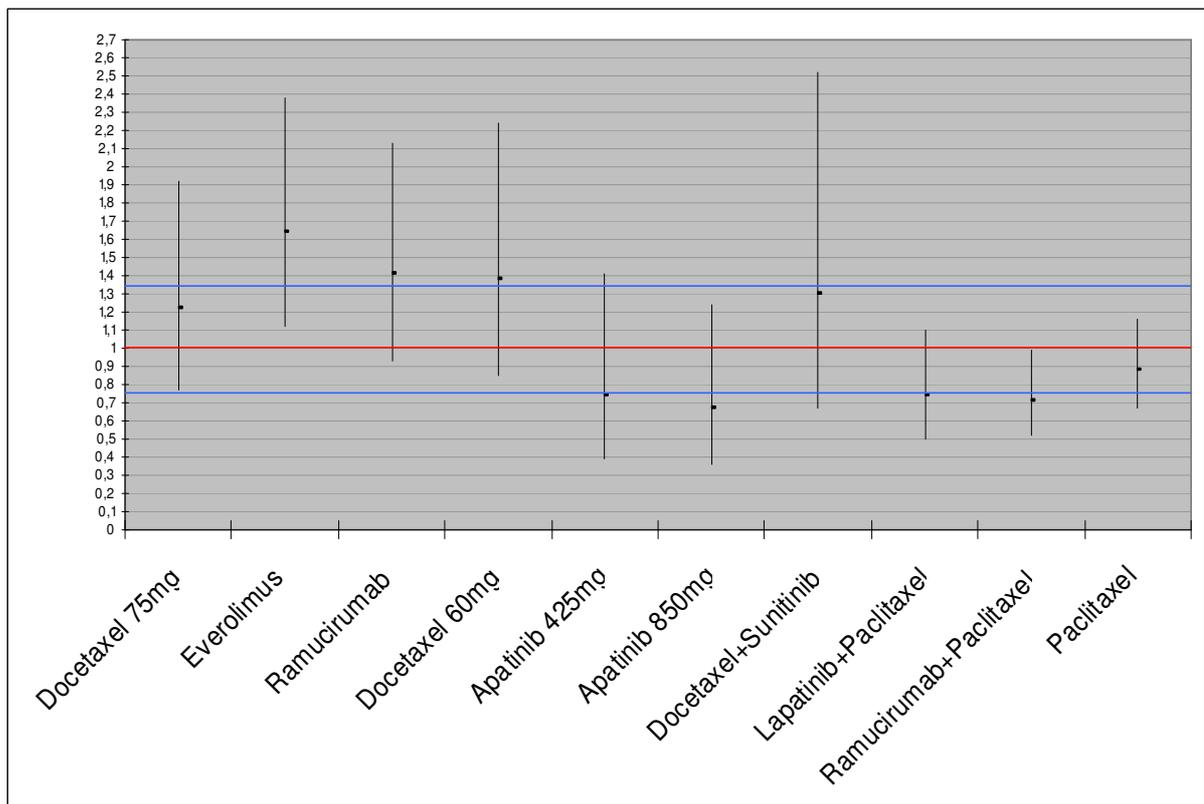
- En todos los estudios, el 100% de los pacientes incluidos habían recibido previamente el doblete FP-platino como primera línea quimioterápica, salvo en el estudio GRANITE-1, que comparaba everolimus frente a placebo, en el que el 96% de los pacientes habían recibido alguna FP y el 85.8% de los pacientes habían recibido platinos.

- Las dosis de irinotecán no eran exactamente las mismas en todos los ensayos en los que se evaluaba su eficacia. En el ensayo AIO los pacientes comenzaban con 250 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días y se les iba aumentando la dosis según tolerancia hasta 350 mg/m<sup>2</sup>; En el ensayo Roy et al., las dosis utilizadas eran de 300 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días y en el ensayo Kang et al. se empleó una posología de 150 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días. No obstante, en la comparación indirecta se consideró que el uso de una posología u otra no influía en los resultados obtenidos para simplificar. En cuanto a docetaxel, siendo la dosis recomendada por la NCCN de 75-100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, encontramos que en nuestros estudios se usaron dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, mientras que en el ensayo de Yi et al., en el que se compara sunitinib + docetaxel frente a docetaxel sólo, las dosis usadas de paclitaxel fueron de 60 mg/m<sup>2</sup>, dosis que consideramos inferiores a las recomendadas por las guías de práctica clínica. Es por ello por lo que en este caso hemos considerado 2 líneas de tratamiento: docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> y docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup>, ambos cada 21 días.

- La media de seguimiento no se especificó en 4 de los ensayos clínicos incluidos. Además, consideramos que en el estudio RAINBOW los resultados podrían ser inmaduros, ya que la media de seguimiento de los pacientes fue de 7.9 meses, inferior a la SG (9.6 meses).

- En 7 de los 10 estudios incluidos, algunos de los investigadores declararon tener conflicto de interés.

**Figura 6.** Representación de la comparación indirecta de las diferentes alternativas terapéuticas frente a irinotecán



En el gráfico se observa también, a pesar de no ser un dato obtenido por comparación indirecta sino el propio resultado del ensayo WJOG-4007, el HR obtenido de la comparación paclitaxel vs irinotecán.

Observando estos resultados, podemos concluir que tan sólo hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SG obtenida con everolimus frente a irinotecán (resultando peor everolimus) y ramucirumab + paclitaxel frente a irinotecán (resultando mejor la combinación de ramucirumab). Podríamos considerar el HR=0,75 y su inverso, 1,33, como límites de relevancia clínica para supervivencia, teniendo en cuenta que es el límite de relevancia usado en el cálculo

de muestra del estudio RAINBOW, con control activo. Según esto, ramucirumab + paclitaxel presentaría una diferencia probablemente relevante frente a irinotecán. Al tratarse de una variable cuyo fallo es grave e irreversible (supervivencia global), no se admitiría un IC95% fuera de los límites de equivalencia, y por tanto no pueden ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

ESMO (2013): Gastric cancer†: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up T. Waddell<sup>1</sup>, M. Verheij<sup>2</sup>, W. Allum<sup>3</sup>, D. Cunningham<sup>4</sup>, A. Cervantes<sup>5</sup> & D. Arnold<sup>6</sup>. En ésta guía se comenta que ramucirumab en monoterapia consigue un aumento de la SG de 1.4 meses frente a placebo (I,B) [8].

NCCN de Gastric Cancer (Versión 1. 2016), en la que se posiciona tanto a ramucirumab en monoterapia como a ramucirumab en combinación con paclitaxel dentro de los regímenes preferentes en 2ª línea en el tratamiento de CG y de la UGE metastásico y localmente avanzado. Ésta recomendación la realizan basándose en estudios de alto nivel de evidencia, y obteniéndose un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es adecuada (categoría 1)[27].

En la guía de la American Cancer Society, también se posiciona a ramucirumab como una alternativa de tratamiento en pacientes con CG y de la UGE en estadio IV, sólo o en combinación con QT [45].

En UpToDate, recomiendan ramucirumab para pacientes con CG o de la UGE localmente avanzado o metastásico, que hayan progresado después de un tratamiento anterior con FP y platino y con un adecuado estado general (2A: Evidencia de alta calidad, pero la recomendación es moderada ya que el beneficio y el riesgo está balanceado o es incierto). Para pacientes que puedan someterse a un tratamiento más tóxico, ramucirumab más paclitaxel podría ser una opción razonable aunque ramucirumab en monoterapia es una alternativa aceptable [46].

### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE (27 de Enero de 2016): “Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy” [52].

#### Conclusiones:

- Ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel no está recomendado en su indicación autorizada para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica previamente tratado con quimioterapia.
- En base a los resultados del ensayo RAINBOW, ramucirumab más paclitaxel proporcionó un aumento de la supervivencia global de 2,3 meses en comparación con paclitaxel. En base a los resultados del ensayo REGARD, ramucirumab presentó un aumento de la supervivencia global de 1,4 meses en comparación con placebo.
- El coste eficacia incremental para ramucirumab más paclitaxel en comparación con paclitaxel para las personas en las que el tratamiento en combinación con quimioterapia citotóxica es apropiado, es de 408.200 £ por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC).
- El coste eficacia incremental para ramucirumab en monoterapia comparado con placebo para las personas en las que el tratamiento en combinación con quimioterapia citotóxica no es apropiado, es de 188.100 £ por AVAC.

- En ninguno de los casos se consigue un aumento de la OS de más de 3 meses, por lo que no serían aplicables las consideraciones de fin de vida.
- El Comité concluye que el uso de ramucirumab, solo o en combinación con paclitaxel, para adultos con cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica no es rentable.
- El Comité llegó a la conclusión de que el pronóstico de las personas con esta enfermedad es pobre y se necesitan nuevos tratamientos que aporten mejores resultados.

#### Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS (18 de Diciembre de 2015) [53].

##### Conclusiones:

- Ramucirumab en combinación con paclitaxel aumenta modestamente la supervivencia frente a paclitaxel en pacientes que no han recibido taxanos en primera línea y que tienen un ECOG de 0-1. No se debería utilizar ramucirumab en combinación con otros fármacos fuera de ensayo clínico.
- El uso de ramucirumab en monoterapia debe restringirse a aquellos pacientes con ECOG 0-1 en los que el uso de quimioterapia no se considere adecuado. Existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+.
- El uso de ramucirumab en monoterapia y en combinación con paclitaxel es seguro, con un perfil de efectos adversos manejable.
- Habría que tener una especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- No hay datos para utilizar ramucirumab más allá de la segunda línea ni en pacientes con ECOG > 1.

Consideraciones Finales: Una vez calculado el impacto presupuestario que supone la comercialización de ramucirumab, así como un análisis coste efectividad incremental, sólo se podría considerar la utilización de ramucirumab en los pacientes ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en primera línea (asociado a paclitaxel) y en pacientes ECOG 0-1 no candidatos a quimioterapia (ramucirumab en monoterapia), siempre que se garantice que el coste efectividad en la práctica es adecuado. Existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

- Anti-angiogenic agent ramucirumab: meaningful or marginal [47]

Por su actividad marginal y por otras razones, no piensan que un agente como ramucirumab debiera haber sido aprobado en monoterapia. Su aprobación da falsas esperanzas a los pacientes a un coste que la sociedad no puede sostener. La FDA debería ser más estricta a la hora de aprobar este tipo de agentes. Los expertos piensan que, con los resultados obtenidos en el ensayo REGARD, no se debería utilizar ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

- Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab [48].

Piensan que es necesario abordar la angiogénesis desde múltiples dianas para evitar la aparición de mecanismos de resistencias. Se deberían estudiar biomarcadores que optimizaran la selección de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento con estos agentes antiangiogénicos.

- Ramucirumab: A Review in Advanced Gastric Cancer. [56].

Este artículo proporciona una visión general de las propiedades farmacológicas de ramucirumab y revisa los datos clínicos relevantes para su uso como tratamiento de segunda línea en pacientes

con adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico avanzado que han progresado durante o tras la quimioterapia basada en la combinación de fluoropirimidina y platino. Los autores concluyen que ramucirumab, ya sea como agente único o en combinación con paclitaxel, prolonga significativamente la SG y la SLP y tiene un perfil de tolerabilidad aceptable en general en los pacientes con cáncer gástrico avanzado que ha progresado tras la quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino. Concluyen que ramucirumab es una opción valiosa para el tratamiento de segunda línea de adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico avanzado, y que es el primer agente aprobado para esta indicación en los EE.UU. y la UE.

- Ramucirumab Clinical Development: an Emerging Role in Gastrointestinal Tumors. [57].

El objetivo de esta revisión es resumir el desarrollo clínico y el papel emergente de ramucirumab en tumores gastrointestinales, incluyendo aspectos relevantes de su mecanismo de acción, farmacología, perfil de seguridad, y actividad antitumoral en carcinomas gástricos, hepatocelulares y colorrectales. Los autores concluyen que ramucirumab ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado y de colon-recto metastásico, ya sea solo o en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia pero falla en la mejora de la supervivencia del carcinoma hepatocelular avanzado. Su principal efecto secundario es la hipertensión y también se asocia a un incremento de la incidencia de fatiga, neutropenia, proteinuria y complicaciones trombóticas y/o de sangrado. Concluyen que estos resultados son relevantes, en base a los resultados de los ensayos RAINBOW y REGARD, especialmente en el cáncer gástrico, ya que además, no había agentes aprobados para el tratamiento de segunda línea de estos pacientes y que la adición de ramucirumab no impactó negativamente en la calidad de vida.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se revisaron los eventos adversos de los 2 ensayos clínicos disponibles para ramucirumab: REGARD y RAINBOW [29-30].

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son hipertensión y diarrea y los más graves anemia y obstrucción intestinal.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco ramucirumab en 236 pacientes en el ensayo REGARD y 327 en el RAINBOW para el tratamiento del CG avanzado o metastásico de pacientes que hayan recibido previamente un régimen quimioterápico que incluya fluoropirimidina o platino al menos expuestos durante 6 meses en estudios controlados.

Tabla 8.					
REGARD					
Resultados de seguridad					
Algún evento adverso	Ramucirumab N (236)	Placebo N (115)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)

-Fatiga	84 (36%)	46(40%)	4.4 ( -6.43 a 15.25)	>0.05	
-Dolor abdominal	68 (29%)	32 (28%)	1 (-11.01 a 9.04)	>0.05	
-Disminución del apetito	57 (24%)	26 (23%)	1.5 (-10.94 a 7.85)	>0.05	
-Vómitos	47 (20%)	29 (25%)	5.3 (-4.13 a 14.73)	>0.05	
-Estreñimiento	36 (15%)	26 (23%)	7.4 (-1.56 a 16.27)	>0.05	
-Anemia	35 (15%)	17 (15%)	0 (-7.96 a 7.87)	>0.05	
-Disfagia	25 (11%)	12 (10%)	0.2 (-6.99 a 6.67)	>0.05	
-Disnea	22 (9%)	15 (13%)	3.7 (-3.47 a 10.91)	>0.05	
Efectos adversos de especial interés:					
- Hipertensión	38 (16%)	9 (8%)	8.3 /-15.06 a -1.49)	<b>&lt;0.05</b>	12 (67.26-6.64)
- Hemorragia o sangrado	30 (13%)	13 (11%)	1.4 (-8.59 a 5.77)	>0.05	
- Tromboembolismo arterial	4 (2%)	0	1.7 (-3.34 a -0.05)	<b>&lt;0.05</b>	59(2081.82-29.92)
- Tromboembolismo venoso	9 (4%)	8 (7%)	3.1 (-2.11 a 8.40)	>0.05	
- Proteinuria	7 (3%)	3 (3%)	0.4 (-3.99 a 3.27)	>0.05	
- Perforación gastrointestinal	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (-2.04 a 2.08)	>0.05	
- Formación de fístulas	1 (<1%)	1 (<1%)	0.4 (-1.44 a 2.33)	>0.05	
- Reacción relacionada con la infusión	1 (<1%)	2 (2%)	1.3 (-1.21 a 3.84)	>0.05	
- Fallo cardíaco	1 (<1%)	0	0.4 (-1.25 a 0.41)	>0.05	

Tabla 9.

REGARD					
Resultados de seguridad					
Evento adverso de grado $\geq 3$	Ramucirumab N (236)	Placebo N (115)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Fatiga	15 (6%)	11 (10%)	3.2 (3 a 9.42)	>0.05	
-Dolor abdominal	14 (6%)	3 (3%)	3.3 (-7.52 a 0.87)	>0.05	
-Disminución del apetito	8 (3%)	4 (3%)	0.1 (-3.98 a 4.16)	>0.05	
-Vómitos	6 (3%)	5 (4%)	1.8 (-2.43 a 6.04)	>0.05	
-Estreñimiento	1 (<1%)	3 (3%)	2.2 (-0.84 a 5.21)	>0.05	
-Anemia	15 (6%)	9 (8%)	1.5 (-4.34 a 7.28)	>0.05	
-Disfagia	5 (2%)	5 (4%)	2.2 (-1.93 a 6.38)	>0.05	
-Disnea	4 (2%)	7 (6%)	4.4 (-0.28 a 9.06)	>0.05	
Efectos adversos de especial interés:					
- Hipertensión	18 (8%)	3 (3%)	5 (-9.49 a -0.55)	<b>&lt;0.05</b>	20(181.40-10.54)
- Hemorragia o sangrado	8 (3%)	3 (3%)	0.8 (-4.5 a 2.94)	>0.05	
- Tromboembolismo arterial	3 (1%)	0	1.3 (-2.70 a 0.16)	>0.05	
- Tromboembolismo venoso	3 (1%)	5 (4%)	3.1 (-0.92 a 7.07)	>0.05	
- Proteinuria	1 (<1%)	0	0.4 (-1.25 a 0.41)	>0.05	
- Perforación gastrointestinal	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (2.04 a 2.08)	>0.05	
- Formación de fístulas	1 (<1%)	1 (<1%)	0.4 (-1.44 a 2.33)	>0.05	
- Reacción relacionada con la infusión	0	0	0		
- Fallo cardíaco	0	0	0		

El 94% de los pacientes en la rama de ramucirumab tuvieron efectos adversos de algún grado en comparación con el 88% en la rama placebo. Entre ellos, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hipertensión (16% en ramucirumab vs 8% en placebo) y tromboembolismo arterial (2% vs 0%). Ramucirumab no se asocia con un aumento de otros efectos tóxicos notables. 5 (2%) muertes en el grupo ramucirumab (causadas por infarto de miocardio, hemorragia gástrica, perforación intestinal (2 eventos) y neumonía) y 2 (2%) en el grupo placebo (perforación intestinal y embolismo pulmonar) se consideraron estar relacionadas con el fármaco en estudio.

Tabla 10.

RAINBOW					
Resultados de seguridad					
Efectos adversos de Grado 1-2	Ramucirumab + paclitaxel N (327)	Paclitaxel N (329)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)

- Tratamiento de emergencia debido a algún efecto adverso	57(17%)	116(35%)	17.8( 11.23 a 24.43)	<0.05	6(4.09-8.91)
<b>Efectos adversos no hematológicos</b>					
- Fatiga	147(45%)	126(38%)	6.7 ( -14.18 a 0.87)	>0.05	
- Neuropatía	123(38%)	104(32%)	6 (-13.27 a 1.26)	>0.05	
- Disminución del apetito	121(37%)	92(28%)	9 (-16.17 a -1.9)	<0.05	11(52.50-6.18)
- Dolor abdominal	98(30%)	87(26%)	3.5 (-10.41 a 3.36)	>0.05	
- Náuseas	109(33%)	100(30%)	2.9 (-10.07 a 4.19)	>0.05	
- Alopecia	107(33%)	126(38%)	5.6(-1.74 a 12.89)	>0.05	
- Diarrea	94(29%)	71(22%)	7.2(-13.79 a -0.55)	<0.05	14(183.26-7.25)
- Epistaxis	100(31%)	23(7%)	23.6(-29.29 a -17.89)	<0.05	4(5.59-3.41)
- Vómitos	78(24%)	56(17%)	6.8(-12.98 a -0.68)	<0.05	15(146.78-7.70)
- Edema periférico	77(24%)	43(13%)	10.5(-16.34 a -4.61)	<0.05	15(255.85-7.90)
- Hipertensión	32(10%)	8(2%)	7.4(-10.98 a -3.73)	<0.05	14(26.82-9.11)
- Estreñimiento	70(21%)	69(21%)	0.4(-6.69 a 5.82)	>0.05	
- Estomatitis	62(19%)	22(7%)	12.3(-17.31 a -7.24)	<0.05	8(13.81-5.78)
- Pirexia	56(17%)	36(11%)	6.2(-11.48 a -0.89)	<0.05	16(112.78-8.71)
- Proteinuria	50(15%)	20(6%)	9.2 (-13.89 a -4.53)	<0.05	11(22.06-7.20)
- Progresión neoplásica maligna	5(2%)	1(<1%)	1.2(-2.68 a 0.23)	>0.05	
- Pérdida de peso	39(12%)	45(14%)	1.8(-3.36 a 6.86)	>0.05	
- Disnea	34(10%)	29(9%)	1.6(-6.09 a 2.93)	>0.05	
- Rash	42(13%)	31(9%)	3.4(-8.23 a 1.39)	>0.05	
- Tos	40(12%)	25(8%)	4.6(-9.20 a -0.07)	<0.05	22(1394.97-10.87)
- Dolor de espalda	35(11%)	35(11%)	0.1(-4.79 a 4.66)	>0.05	
- Hipoalbuminemia	32(10%)	13(4%)	5.8(-9.68 a -1.99)	<0.05	17(50.32-10.33)
- Mialgia	34(10%)	32(10%)	0.7(-5.28 a 3.93)	>0.05	
- Ascitis	21(6%)	14(4%)	2.2(-5.6 a 1.27)	>0.05	
- Dolor de cabeza	32(10%)	21(6%)	3.4(-7.57 a 0.76)	>0.05	
- Sangrado o hemorragia	123(38%)	51(16%)	22.1(-28.66 a -15.57)	<0.05	5(6.42-3.49)
- Fallo o afectación hepática	39(12%)	28(9%)	3.4(-8.05 a 1.21)	>0.05	
- Hemorragia gastrointestinal	21(6%)	15(5%)	1.9(-5.35 a 1.62)	>0.05	
- Reacción relacionada con la infusión	17(5%)	12(4%)	1.6(-4.7 a 1.59)	>0.05	
- Fallo renal	16(5%)	11(3%)	1.5(-4.59 a 1.49)	>0.05	
- Fallo cardíaco congestivo	6(2%)	2(<1%)	1.2(-2.91 a 0.45)	>0.05	
- Evento tromboembólico venoso	5(2%)	7(2%)	3(-16.33 a 22.33)	>0.05	
- Evento tromboembólico arterial	3(<1%)	2(<1%)	0.3(-1.64 a 1.02)	>0.05	
- Perforación gastrointestinal	0	1(<1%)	0.3(-0.29 a 0.90)	>0.05	
<b>Efectos adversos hematológicos</b>					
- Neutropenia	45(14%)	40(12%)	1.6(-6.74 a 3.54)	>0.05	
- Anemia	84(26%)	85(26%)	0.1(-6.55 a 6.84)	>0.05	
- Leucopenia	54(17%)	47(14%)	2.2(-7.75 a 3.29)	>0.05	
- Trombocitopenia	38(12%)	14(4%)	7.4(-11.47 a -3.26)	<0.05	14(30.64-8.72)

Tabla 11.

RAINBOW					
Resultados de seguridad					
Evento adverso de grado $\geq 3$	Ramucirumab + paclitaxel N (327)	Paclitaxel N (329)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)

-Tratamiento de emergencia debido a algún efecto adverso	267(81%)	206(63%)	19(-25.74 a -12.33)	<0.05	5(8.11-3.88)
<b>Efectos adversos no hematológicos</b>					
- Fatiga	39(12%)	18(5%)	6.5(-10.74 a -2.17)	<0.05	15(46.12-9.31)
-Neuropatía	27(8%)	15(5%)	3.7(-7.44 a 0.04)	>0.05	
-Disminución del apetito	10(3%)	13(4%)	0.9(-1.92 a 3.71)	>0.05	
-Dolor abdominal	20(6%)	11(4%)	2.8(-6.02 a 0.47)	>0.05	
-Náuseas	6(3%)	8(2%)	0.6(-1.61 a 2.81)	>0.05	
-Alopecia	0	1(<1%)	0.3(-0.29 a 0.90)	>0.05	
-Diarrea	12(4%)	5(2%)	2.1(-4.58 a 0.28)	>0.05	
-Epistaxis	0	0	0		
-Vómitos	10(4%)	12(4%)	0.6(-2.17 a 3.34)	>0.05	
-Edema periférico	5(2%)	2(<1%)	0.9(-2.49 a 0.65)	>0.05	
-Hipertensión	46(14%)	8(2%)	11.6(-15.76 a -7.52)	<0.05	9(13.30-6.35)
-Estreñimiento	0	2(<1%)	0.6(-0.23 a 1.45)	>0.05	
-Estomatitis	2(<1%)	2(<1%)	0(-1.20 a 1.19)	>0.05	
-Pirexia	3(<1%)	1(<1%)	0.6(-1.81 a 0.58)	>0.05	
-Proteinuria	4(1%)	0	1.2(-2.41 a -0.03)	<0.05	82(3142.74-41.41)
-Progresión neoplásica maligna	47(14%)	56(18%)	2.6(-2.92 a 8.21)	>0.05	
-Pérdida de peso	6(2%)	4(1%)	0.6(-2.49 a 1.26)	>0.05	
-Disnea	8(2%)	2(<1%)	1.8(-3.71 a 0.03)	>0.05	
-Rash	0	0	0		
-Tos	0	0	0		
-Dolor de espalda	4(1%)	5(2%)	0.3(-1.48 a 2.08)	>0.05	
-Hipoalbuminemia	4(1%)	3(2%)	0.3(-1.88 a 1.26)	>0.05	
-Mialgia	0	1(<1%)	0.3(-0.29 a 0.90)	>0.05	
-Ascitis	12(4%)	13(4%)	0.3(-2.65 a 3.21)	>0.05	
-Dolor de cabeza	0	1(<1%)	0.3(-0.29 a 0.90)	>0.05	
-Sangrado o hemorragia	14(5%)	8(2%)	1.8(-4.6 a 0.90)	>0.05	
-Fallo o afectación hepática	15(5%)	13(4%)	0.6(-3.73 a 2.46)	>0.05	
-Hemorragia gastrointestinal	12(4%)	5(2%)	2.1(-4.58 a 0.28)	>0.05	
-Reacción relacionada con la infusión	2(<1%)	0	0.6(-1.46 a 0.23)	>0.05	
-Fallo renal	6(2%)	3(2%)	0.9(-2.70 a 0.86)	>0.05	
-Fallo cardíaco congestivo	2(<1%)	2(<1%)	0(-1.20 a 1.19)	>0.05	
-Evento tromboembólico venoso	8(2%)	11(4%)	0.9(-1.67 a 3.46)	>0.05	
-Evento tromboembólico arterial	3(<1%)	3(2%)	0(-1.46 a 1.45)	>0.05	
-Perforación gastrointestinal	4(1%)	0	1.2(-2.41 a -0.03)	<0.05	82(3142.74-41.41)
<b>Efectos adversos hematológicos</b>					
-Neutropenia	133(41%)	62(19%)	21.8(-28.63 a -15.03)	<0.05	5(6.65-3.49)
-Anemia	30(9%)	34(10%)	1.2(-3.38 a 5.70)	>0.05	
-Leucopenia	57(18%)	22(7%)	10.7(-15.66 a -5.83)	<0.05	9(17.17-6.38)
-Trombocitopenia	5(2%)	6(2%)	0.3(-1.67 a 2.26)	>0.05	

La incidencia de efectos adversos de grado 1-2 fue mayor en el grupo tratado con ramucirumab + paclitaxel (R+P), salvo en el caso del número de pacientes que tuvieron que recibir algún tratamiento de emergencia debido a los efectos adversos (17% vs 35%,  $p < 0.05$ ). Estos efectos adversos, cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas, fueron: disminución del apetito, diarrea, epistaxis, vómitos, edema periférico, hipertensión, estomatitis, pirexia, proteinuria, hipoalbuminemia, sangrado o hemorragia y trombocitopenia.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos de grado 3-4, también fue mayor en el grupo de R+P, siendo estadísticamente significativa la diferencia en número de pacientes que necesitaron tratamiento de emergencia debido a algún efecto adverso, fatiga, hipertensión, proteinuria, perforación gastrointestinal, neutropenia y leucopenia. La neuropatía, en cualquier grado, fue más común en el grupo R+P que en el grupo placebo más P (46% vs 37%) y se asoció con una mayor dosis acumulativa de paclitaxel.

6 (2%) pacientes en el grupo R+P murieron por alguna causa relacionada con el tratamiento (shock séptico, malabsorción, hemorragia GI, muerte por causa desconocida embolismo pulmonar y sepsis) y 5 (2%) de los pacientes del grupo P (fallo renal; fallo cardíaco; neutropenia febril, shock séptico y embolismo pulmonar; embolismo pulmonar; y hemorragia cerebral).

Como podemos observar, los efectos adversos potencialmente asociados con la terapia anti-VEGF (hipertensión, proteinuria y sangrado o hemorragia), fueron más comunes en los grupos tratados con ramucirumab, y parecen acentuarse cuando ramucirumab se usa en combinación con paclitaxel.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se han llevado a cabo estudios comparados con otros fármacos, por lo que en este apartado vamos a analizar los eventos adversos encontrados en los ensayos clínicos de las alternativas para las que anteriormente se analizó la eficacia. Dado que paclitaxel ya lo teníamos comparado en el apartado anterior con R+P, y docetaxel presenta un perfil de seguridad similar a éste, nos limitamos a evaluar la seguridad de irinotecán. Para ello, disponemos del ensayo WJOG 4007, en el que se evalúa la eficacia de irinotecán frente a paclitaxel [19].

**Tabla 12.**

Ensayo fase III, prospectivo, multicéntrico, abierto (WJOG 4007)

### Resultados de seguridad

Efectos adversos de cualquier gado	Paclitaxel N (108)	Irinotecán N (110)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- Leucopenia	88(81.4%)	76(69.4%)	12.4(-23.72 a -1.07)	<0.05	8(93.84-4.22)
- Neutropenia	85(78.7%)	77(70%)	8.7(-20.23 a -2.83)	>0.05	
- Anemia	69(63.9%)	84(76.4%)	12.5(0.43 a 24.52)	<0.05	8(4.08-233.10)
- Trombocitopenia	6(5.6%)	15(13.6%)	8.1(0.35 a 15.81)	<0.05	12(6.32-287.15)
- Neutropenia febril	3(2.8%)	10(9.1%)	6.3(0.11 a 12.52)	<0.05	16(7.99-902.39)
- Náuseas	33(30.6%)	61(55.5%)	24.9(12.18 a 37.62)	<0.05	4(2.66-8.21)
- Vómitos	22(20.4%)	40(36.4%)	16(4.22 a 27.76)	<0.05	6(3.60-23.67)
- Anorexia	50(46.3%)	78(70.1%)	24.6(11.94 a 37.28)	<0.05	4(2.68-8.37)
- Diarrea	21(19.4%)	49(45.5%)	25.1(13.19 a 37.02)	<0.05	4(2.70-7.58)
- Neuropatía	62(57.4%)	2(1.8%)	55.6(-65.24 a -45.93)	<0.05	2(2.18-1.53)
- Bilirrubina	10(9.3%)	21(19.1%)	9.8(0.68 a 18.99)	<0.05	10(5.27-147.98)
- AST	32(29.6%)	42(38.2%)	8.6(-3.96 a -21.07)	>0.05	
- ALT	24(22.2%)	41(37.3%)	15.1(3.09 a 27.01)	<0.05	7(3.70-32.40)
- Hiponatremia	21(19.4%)	35(31.8%)	12.4(0.91 a 23.84)	<0.05	8(4.19-110.22)
- Muerte relacionada con el tratamiento	0	2(1.8%)	1.8(-0.68 a 4.32)	>0.05	

Encontramos las siguientes diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de leucopenia y neuropatía (en mayor proporción en los pacientes tratados con paclitaxel) y anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea aumento de la bilirrubina y ALT e hiponatremia (en pacientes tratados con irinotecán). Las dos causas de muerte relacionadas con el tratamiento con irinotecán fueron neumonía y perforación gástrica. Según este ensayo, podemos afirmar que el perfil de seguridad de paclitaxel es mejor que el de irinotecán.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres:** Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con ramucirumab y deben ser informadas del daño potencial al embarazo y al feto. Las mujeres en edad fértil deben evitar de forma eficaz el embarazo durante y hasta los 3 meses posteriores a la última dosis del tratamiento con ramucirumab.

**Embarazo:** No existen datos del uso de ramucirumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. La angiogénesis es crítica durante el mantenimiento del embarazo y el desarrollo fetal, por lo que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ramucirumab puede provocar efectos adversos sobre el embarazo, incluyendo al feto.

**Lactancia:** Se desconoce si ramucirumab se excreta en la leche materna. Se espera que la excreción en la leche y la absorción oral sean bajas. Dado que no se puede excluir el riesgo en lactantes, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con ramucirumab y durante al menos 3 meses tras la última dosis.

**Fertilidad:** No existen datos del efecto de ramucirumab sobre la fertilidad humana. Según estudios en animales, se considera probable que la fertilidad en mujeres se pueda ver comprometida durante el tratamiento con ramucirumab.

**Enfermedad tromboembólica arterial:** En los ensayos clínicos se han notificado casos graves, ocasionalmente mortales, de enfermedad tromboembólica arterial, incluyendo infarto de miocardio, parada cardíaca, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral. Ramucirumab se debe suspender de forma permanente en aquellos pacientes que presenten enfermedad tromboembólica arterial grave.

**Perforaciones gastrointestinales:** Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y potencialmente puede aumentar el riesgo de perforaciones gastrointestinales. El tratamiento con ramucirumab se debe suspender de forma permanente en pacientes que presenten perforaciones gastrointestinales.

**Hemorragia grave:** Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y potencialmente puede aumentar el riesgo de hemorragia grave. El tratamiento con ramucirumab se debe suspender de forma permanente en aquellos pacientes que presenten hemorragia de Grado 3 o 4. En aquellos pacientes con enfermedades que predispongan al sangrado y en aquellos tratados con anticoagulantes u otros medicamentos que incrementan el riesgo hemorrágico se deben monitorizar los parámetros de hemograma y coagulación. En pacientes con cáncer gástrico tratados con ramucirumab en combinación con paclitaxel, se han notificado hemorragias gastrointestinales graves incluyendo casos mortales.

**Reacciones relacionadas con la perfusión:** Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en ensayos clínicos con ramucirumab. La mayoría de los casos ocurrieron durante o tras una primera o segunda perfusión de ramucirumab. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos o síntomas de hipersensibilidad. Estos incluyeron temblores, espasmos/dolor de espalda, dolor y/u opresión torácica, escalofríos, rubor, disnea, sibilancias, hipoxia y parestesias. En casos graves, estos incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular e hipotensión. El tratamiento con ramucirumab se debe suspender de forma inmediata y permanente en pacientes que presenten IRR de Grado 3 o 4.

**Hipertensión:** Se notificó un aumento en la incidencia de casos de hipertensión grave en pacientes que recibieron ramucirumab comparado con placebo. En la mayoría de los casos, la hipertensión se manejó utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar. Los pacientes con hipertensión no controlada fueron excluidos de los ensayos: no se debe comenzar el tratamiento con ramucirumab en estos pacientes hasta que la hipertensión preexistente se controle. La tensión arterial se debe monitorizar en los pacientes tratados con ramucirumab. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe suspender de forma permanente.

**Dificultad en la curación de heridas:** El impacto de ramucirumab no se ha evaluado en pacientes con heridas no curadas o graves. En un ensayo llevado a cabo en animales, ramucirumab no dificultó la curación de heridas. Sin embargo, dado que ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede potencialmente afectar de forma negativa a la curación de heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir durante al menos las 4 semanas previas a una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con ramucirumab tras la intervención quirúrgica debe basarse en el juicio clínico para lograr una adecuada curación de la herida. Si durante el tratamiento un paciente desarrolla complicaciones en la curación de heridas, ramucirumab se debe interrumpir hasta que la herida esté completamente curada.

**Insuficiencia hepática:** Ramucirumab se debe utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh B o C), cirrosis con encefalopatía hepática, ascitis debida a la cirrosis clínicamente significativa o síndrome hepatorenal. En estos pacientes, ramucirumab se debe utilizar únicamente si se considera que el beneficio potencial del tratamiento, supera el riesgo potencial de progresión a fallo hepático.

**Fístulas:** Los pacientes tratados con ramucirumab pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab en pacientes que desarrollan una fístula.

**Proteinuria:** En pacientes que recibieron ramucirumab se notificó un aumento en la incidencia de proteinuria comparado con los que recibieron placebo. Durante el tratamiento con ramucirumab, se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son  $\geq 2+$  en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente en caso de niveles de proteína en orina  $\geq 2$  g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores  $< 2$  g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si reaparecen niveles de proteína en orina  $\geq 2$  g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis. Si el nivel de proteinuria es  $> 3$  g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe suspender de forma permanente.

**Insuficiencia renal:** No existen datos de seguridad disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina calculado  $< 30$  ml/min) tratados con dietas restrictivas en sodio. Cada vial de 10 ml contiene aproximadamente 17 mg de sodio y cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas restrictivas en sodio.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a las alternativa/s						
	Medicamento					
	Docetaxel 160mg/16ml vial	Paclitaxel 300mg/50ml vial	Irinotecán 500mg/25ml Vial	Lapatinib (250mgx140 comprimidos) + paclitaxel (300mg/25ml vial)	Ramucirumab (500mg/50ml)	Ramucirumab (500mg/50ml) + Paclitaxel (300mg/50ml)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	78,26 € (0,489 € / mg)	30,056 € (0,1002 € / mg)	7,54 € (0,0151 € / mg)	1.795,092 € + 30,056 € (0,1002 € /mg) = 1.825,148 €	2.980,224 €	2.980,224 € + 30,056 € (0,1002 € / mg) = 3.010,28 €
<b>Posología</b>	75mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	80mg/m <sup>2</sup> días 1,8 y 15 Ciclos cada 28 días	300 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	Lapatinib 1500mg/día + Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días	8mg/kg día 1 Ciclos cada 14 días	Ramucirumab 8mg/kg días 1 y 15 Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días
<b>Dosis (1,73m<sup>2</sup>, 60kg)</b>	129,75mg día 1	138,4 mg días 1, 8 y 15	519 mg día 1	1500mg (6 comprimidos) al día + 138,4 mg días 1, 8 y 15	480 mg día 1 (1 vial)	480mg (1 vial)día 1 + 138,4 mg (1 vial) días 1, 8 y 15
<b>Coste por día</b>	3,021 €	1,486 €	0,373 €	76,93 + 1,486 = 78,416 €	212,873 €	212,873 € + 1,486 € = 214,359 €
<b>Coste tratamiento completo*</b>	253,764 € (12 sem; 84 días)	124,824 € (12 sem; 84 días)	31,332 € (12 sem; 84 días)	9.174,672 € (12 sem+ 1,1 mes);117 días)	11.920,888 € (8 sem; 56 días)	27.009,234 € (18 sem; 126 días)
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia (Irinotecán)</b>	222,432 €	93,492 €	-	9.143,34 €	11.889,556 €	26.977,902 €

\* Para ramucirumab, ramucirumab+paclitaxel y paclitaxel en monoterapia, se han usado las duraciones medias de tratamiento según los resultados de los ensayos REGARD y RAINBOW respectivamente. Para los tratamientos de irinotecan y docetaxel en monoterapia, al no existir evidencias de diferencia respecto a paclitaxel, hemos considerado la misma duración (RAINBOW). Para la asociación paclitaxel+lapatinib, hemos usado la duración de paclitaxel antes mencionada, añadiendo la diferencia de SLP que aporta la suma de Lapatinib en su estudio correspondiente.

El cálculo del coste de los tratamientos docetaxel, paclitaxel e irinotecán se realizó en base al coste por mg.

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No procede.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI por paciente y año de vida ganado (AVG)
REGARD	Ramucirumab (A) vs. placebo (B)	Supervivencia global	5.2 meses	3.8 meses	1.4 meses (0.117 años)	11.920,888 €	101.887,93 €
RAINBOW	Ramucirumab +paclitaxel (A) vs paclitaxel (B)	Supervivencia global	9.6 meses	7.4 meses	2.2 meses (0.183 años)	26.884,41 €	146.909,34 €

Según los datos de eficacia de los ensayos REGARD y RAINBOW y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado con ramucirumab en monoterapia, el coste adicional estimado es de 101.887,93 €, y 146.909,34 € si lo usamos en combinación con paclitaxel. Esto se situaría muy por encima del umbral de 30.000 € por AVAC, si tenemos en cuenta que la calidad de vida de nuestros pacientes al inicio del tratamiento es de 60 puntos aproximadamente en la escala EORTC QLQ-C30 (de 0 a 100) y al finalizar el tratamiento es de 50 puntos [30].

Si utilizamos la diferencia de supervivencia global obtenida mediante el método AUC aplicado a las curvas de supervivencia del ensayo RAINBOW (1.57 meses = 0.131 año), obtendríamos un CEI de 205.224,5 € por paciente y año de vida ganado.

\* Realizamos un análisis de sensibilidad, suponiendo que tuviéramos un descuento del 23 % en el precio del vial de 500 mg de ramucirumab (2.296,32 €). Considerando este descuento, el CEI por paciente y año de vida ganado sería de 78.506,666 € para los pacientes tratados con ramucirumab en monoterapia, y 113.274,81 € para los tratados con ramucirumab en combinación con paclitaxel.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

La población en España en 2012 era 46.727.890 habitantes. El número anual de pacientes se estimó a partir del número de pacientes diagnosticados en 2012 en España (Globocan), que eran 7.810. Según Horizon Scanning Centre (NHS), el 20% de los pacientes diagnosticados reciben QT de 1ª línea, que si lo extrapolamos a nuestra población serían 1562 pacientes. Para saber cuántos de estos pacientes serían candidatos a una terapia de 2ª línea, hemos usado la tabla de supervivencia del estudio de Cunningham et al., en el que se evalúa la no-inferioridad de las terapias de 1ª línea más usadas (ECF, ECX, EOF, EOX), y hemos calculado el porcentaje de pacientes vivos a los 4 meses de tratamiento, que son aproximadamente el 90%. Si calculamos este 90%, obtendremos que 1.406 pacientes (0,00301% de la población a nivel estatal) serían candidatos a recibir el tratamiento de 2ª línea en España. Teniendo en cuenta una población en Andalucía y en Cádiz de 8.402.305 y 1.240.175 habitantes respectivamente, podemos estimar que el número de pacientes con CG y de la UGE candidatos a ser tratados en Andalucía es 253 y en Cádiz, 37.

Teniendo en cuenta que el ratio de camas por habitante en Andalucía es 1,7 camas por cada 1.000 habitantes, podemos calcular los pacientes candidatos en un hospital de 500 camas (294.118 habitantes), que serían aproximadamente 7 pacientes al año.

<b>Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en un Hospital de 500 camas, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
7	11.920,888 €	1,4 meses (ramucirumab)	83.446,216 €	9,8 meses de SG
	26.884,41 €	2,2 meses (ramucirumab + paclitaxel)	188.190,87 €	15,4 meses de SG

En España el criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido. En la mayoría de estudios publicados en nuestro país los autores recomiendan la adopción de la intervención cuando dicha cifra está por debajo de 30.000 euros /AVAC. Considerando el dato de calidad de vida que nos aporta el estudio RAINBOW, en el que los pacientes de ambas ramas de tratamiento finalizan el tratamiento con un puntuación en la escala EORTC QLQ-C30 de 50 aproximadamente, y teniendo en cuenta el aumento de la SG de 2,2 meses obtenido en el grupo tratado con Ramucirumab más placebo, podemos calcular un AVAC de 1,1 meses (0.092 años) ajustados por calidad de vida. Teniendo en cuenta que para considerarlo costo-efectivo, el tratamiento no debe superar los 30000 € anuales, el precio de un vial de ramucirumab de 500mg, no debería superar los 306,67 €.

#### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

#### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

<b>Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1406	11.920,888 €	1,4 meses (ramucirumab)	16.760.768 €	1.968 meses de SG
	26.884,41 €	2,2 meses (ramucirumab + paclitaxel)	37.799.480 €	30.932 meses de SG

<b>Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
253	11.920,888 €	1,4 meses (ramucirumab)	3.015.984,6 €	354,2 meses de SG
	26.884,41 €	2,2 meses (ramucirumab + paclitaxel)	6.801.755,7 €	556,6 meses de SG

### 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

#### 8.1 Descripción de la conveniencia

Ramucirumab en monoterapia: 1 administración IV cada 14 días  
Ramucirumab en combinación con paclitaxel: 3 administraciones IV cada 28 días (ramucirumab, días 1 y 15; paclitaxel, días 1, 8 y 15).

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Irinotecán o docetaxel como tratamiento de segunda línea, podrían suponer una ventaja en cuanto a conveniencia, ya que se realizan en ambos casos una administración IV cada 21 días. Ramucirumab en monoterapia se encuentra en un punto intermedio, ya que se realizan 2 administraciones IV al mes. Por otra parte, la adición de ramucirumab a paclitaxel con respecto a la administración de paclitaxel en monoterapia, incrementa el número de preparaciones para perfusión IV a realizar y el tiempo que el paciente debe permanecer en el hospital de día para su administración, pero en ambos casos estamos hablando de 3 administraciones IV cada 28 días. Por tanto, la pauta de irinotecán o docetaxel es algo más cómoda para el paciente y puede ser mejor aceptada por él, pero no tiene por qué influir en la efectividad del tratamiento.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

En España, el CG es la sexta causa por muerte, tanto en hombres como en mujeres, diagnosticándose al año 7810 casos nuevos. El 60% de los casos se diagnostican en estadios avanzados (III y IV). El tratamiento en primera línea para este tipo de pacientes está basado en el doblete quimioterápico FP-platino.

Es evidente que en pacientes con un adecuado estado general, el tratamiento con agentes quimioterápicos en segunda línea para el CG y de la UGE localmente avanzado o irresecable, aumenta la SG. Los tratamientos usados habitualmente en segunda línea son docetaxel, paclitaxel, e irinotecán, con los que se obtienen resultados similares, por lo que la elección de uno u otro se debía hacer según conveniencia, perfil de seguridad del fármaco y estado general del paciente.

Ramucirumab es un fármaco antiangiogénico, que bloquea el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular.

En el estudio RAINBOW se consigue un aumento de SG de 2,2 meses, que estaría en el margen de la relevancia clínica. Sin embargo, la observación de la gráfica de supervivencia muestra que la mediana está sobreestimando el beneficio medio de la supervivencia, que estimado por una metodología de AUC es de 1,57 meses [50-51].

Consideramos que la monoterapia, por su reducida eficacia (aumento de SG de 1,4 meses) y por la existencia de alternativas mejores que el placebo, no presenta un beneficio suficiente para ser recomendada en la práctica clínica.

La combinación con paclitaxel estaría en el límite de la relevancia clínica, y habría que sopesar el reducido beneficio con los problemas de seguridad, teniendo en cuenta la calidad de vida con la que se consigue la mejora de supervivencia, y la eficiencia del medicamento.

Ramucirumab en monoterapia tampoco parece útil en aquellos pacientes que por su estado general no fuesen susceptibles de recibir QT, dado que en los estudios sólo están incluidos pacientes con un ECOG de 0 a 1, por lo que no podemos establecer la aportación que ramucirumab tendría sobre pacientes con ECOG >1.

El informe elaborado por **NICE** (27 de Enero de 2016): "Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy" [52], concluye que:

- Ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel no está recomendado en su indicación autorizada para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica previamente tratado con quimioterapia.
- El coste eficacia incremental para ramucirumab más paclitaxel en comparación con paclitaxel para las personas en las que el tratamiento en combinación con quimioterapia citotóxica es apropiado, es de 408.200 £ por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC).
- El coste eficacia incremental para ramucirumab en monoterapia comparado con placebo para las personas en las que el tratamiento en combinación con quimioterapia citotóxica no es apropiado, es de 188.100 £ por AVAC.
- En ninguno de los casos se consigue un aumento de la OS de más de 3 meses, por lo que no serían aplicables las consideraciones de fin de vida.
- El Comité concluye que el uso de ramucirumab, solo o en combinación con paclitaxel, para adultos con cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica no es rentable.

Por otra parte, el **Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS** (18 de Diciembre de 2015) [53] en sus consideraciones finales, concluye que una vez calculado el impacto presupuestario que supone la comercialización de ramucirumab, así como un análisis coste efectividad incremental, sólo se podría considerar la utilización de ramucirumab en los pacientes ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en primera línea (asociado a paclitaxel) y en pacientes ECOG 0-1 no candidatos a quimioterapia (ramucirumab en monoterapia), siempre que se garantice que el coste efectividad en la práctica es adecuado. Consideran que existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+.

Según la escala **ESMO-MCBS** (2015), en la que se clasifican las terapias contra el cáncer en función de la relevancia del beneficio clínico, se asigna a ramucirumab en monoterapia una puntuación de 2, de una escala para tratamientos con intención paliativa que va desde el valor 5 al 1, siendo 5 y 4, los niveles más altos de mejora en beneficio clínico [49].

Cuando aplicamos esta metodología al estudio RAINBOW, también se obtiene una puntuación de 2, para la asociación de ramucirumab+paclitaxel.

Se administra en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 14 días.

Si bien el perfil de seguridad de ramucirumab en monoterapia es tolerable, con los efectos adversos típicos de los fármacos que bloquean el VEGFR (hipertensión y eventos tromboembólicos), cuando se combina con paclitaxel, se unen los efectos de este grupo de fármacos a la intensificación de los efectos adversos de paclitaxel, resultando diferencia significativa en el grupo tratado con ramucirumab en cuanto a la aparición de eventos adversos gastrointestinales, edema periférico, proteinuria, hipertensión, tos, hipoalbuminemia, sangrado o hemorragia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, aunque la mayoría se produjeron en grado 1 y 2.

#### B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

El coste del tratamiento completo (126 días) de un paciente con ramucirumab en combinación con paclitaxel es de 27.009,234 €. La diferencia de costes frente irinotecán (31,332 €), que hemos considerado la alternativa terapéutica de referencia a pesar de que no ha demostrado mayor beneficio que los taxanos, es abismal (26.977,902 €), con un coste eficacia incremental por paciente y año de vida ganado de 146.909,34 €. El impacto económico anual que tendría en un hospital de 500 camas la aceptación de ramucirumab + paclitaxel en los pacientes refractarios al tratamiento con FP y platino (7 pacientes aproximadamente) sería de 188.190,87 €.

Si tenemos en cuenta la calidad de vida para calcular el coste/AVAC, superaríamos los 100.000 € por AVAC, ya que en el estudio RAINBOW, tanto los pacientes tratados con ramucirumab + paclitaxel como los tratados con paclitaxel en monoterapia, terminan los tratamientos con una puntuación en la escala QLQ-C30 (de 0 a 100) de 50 aproximadamente, habiendo comenzado con 60 en ambos grupos (no hay una mejora en la calidad de vida de los pacientes).

El tratamiento con ramucirumab, tanto en monoterapia como en combinación con paclitaxel, no es costo-efectivo.

## 9.2 Decisión

En línea con lo que se concluye en el IPT "sólo se podría considerar la utilización de ramucirumab en los pacientes ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en primera línea (asociado a paclitaxel) y en pacientes ECOG 0-1 no candidatos a quimioterapia (ramucirumab en monoterapia), siempre que se garantice que el coste efectividad en la práctica es adecuado".

Una vez evaluada su eficiencia, ramucirumab no se incluye en la GFTHA pues no resulta coste-efectiva en comparación con sus alternativas y según los dinteles establecidos de 30.000-40.000€/AVAC.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

## 9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Cyramza® EMA. Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
2. Datos obtenidos de la Sociedad Española de Oncología Médica, disponibles en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/estomago>
3. Datos obtenidos de Globocan 2012, disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978- 1992, disponible en: <http://www.isciii.es>
5. Casariego E, Pita S, Rigueiro MT, Pértega S, Rabuñal R, García-Rodeja ME, Alvarez L. Supervivencia en 2.334 pacientes con cáncer gástrico y factores que modifican el pronóstico. Medicina clínica núm. 10 2001; 117: 361-365.
6. Ramucirumab monotherapy for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma- alter prior chemotherapy. Horizon Scanning Centre. September 2013, disponible en: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-monotherapy-for-advanced-gastric-cancer/>
7. Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma- alter prior chemotherapy. Horizon Scanning Centre. March 2014, disponible en: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-in-combination-with-paclitaxel-for-adv/>
8. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2013) 24 (Supplement 6): vi57–vi63
9. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol 2006; 24: 2903–2909.
10. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358: 36–46.
11. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. J Clin Oncol 2009; 27: 3786–3793.

12. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529–1534.
13. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–1457.
14. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
15. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306–2314.
16. Kang JH, Lee SI, Lim do H et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513–1518.
17. Ford H, Marshall A, Wadsley J et al. COUGAR-02: A randomised phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced oesophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) Feb 2013; 31.
18. Roy AC, Park SR, Cunningham D et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 1567–1573.
19. Ueda S, Hironaka S, Yasui H et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) May 2012; 30.
20. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 385–388.
21. Deng N, Goh LK, Wang H et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012; 61: 673–684.
22. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
23. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968–3976.
24. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490–499.
25. Waddell T, Chau I, Cunningham D et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481–489.
26. Ferry DR, Dutton SJ, Mansoor W et al. Phase III multi-centre, randomised, doubleblind, placebo-controlled trials of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (cancer oesophagus gefitinib). *Ann Oncol* 2012; 23(suppl. 9): ix12 (LBA20\_PR).
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 1.2016. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
28. Ficha técnica de Cyramza® FDA. Disponible en: [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
29. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9.
30. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously

- treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35.
31. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1277-80.
32. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014 Jan 22-29;311(4):405-11.
33. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24(11):2850-4.
34. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. The role of anti-VEGF agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tumour Biol.* 2014 Aug;35(8):7675-83.
35. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2014;9(9):e108940
36. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus? *Gastric Cancer.* 2014 Apr;17(2):213-25.
37. Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, Basso M, Barone C. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning. *Curr Med Chem.* 2014;21(8):1026-38.
38. Yang W, Raufi A, Klempner SJ. Targeted therapy for gastric cancer: molecular pathways and ongoing investigations. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Aug;1846(1):232-7.
39. Shum H, Rajdev L. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014 Oct 15;6(10):393-402.
40. Fontana E, Sclafani F, Cunningham D. Anti-angiogenic therapies for advanced esophago-gastric cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014 Oct;35(4):253-62.
41. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 1;32(19):2039-49.
42. Yi JH, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, Park YS et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer.* 2012 Apr 24;106(9):1469-74.
43. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3935-43.
44. Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y, Sun G, Yang Y, Wang L, Xu N, Cheng Y, Wang Z, Zheng L, Tao M, Zhu X, Ji D, Liu X, Yu H. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3219-25.
45. Stomach cancer detailed guide- American Cancer Society, disponible en <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/>
46. UptoDate: Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer, disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>
47. Wadhwa R, Elimova E, Shiozaki H, Sudo K, Blum MA, Estrella JS et al. Anti-angiogenic agent ramucirumab: meaningful or marginal? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Apr;14(4):367-79.
48. Clarke JM, Hurwitz HI. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Aug;13(8):1187-96.
49. Cheryn, Nathan I., et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*, 2015, p. mdv249.
50. Seruga B, Pond GR, Hertz PC, Amir E, Ocana A, Tannock IF. Comparison of absolute benefits of anticancer therapies determined by snapshot and area methods. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Esmo.* 2012 Nov;23(11):2977-82.
51. Alegre-Del Rey EJ, Diaz-Navarro J, Fenix-Caballero s, Lopez-Vallejo JF, Martinez-Diaz C, Rios-Sanchez E, et al. Area-based measures for assessing survival benefit in Kaplan-Meier's curves. *Eur. J. Cancer.* 2013;49:S192-3.

52. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. NICE technology appraisal guidance [TA378]. 27 Enero 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>.
53. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer gástrico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 18 Diciembre 2015. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza.pdf>.
54. Al-Batran, S.-E., et al. Quality-of-life and performance status results from the phase 3 RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, 2016, p. mdv625.
55. Badiani B, Maratea D, Messori A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;6(4):73-9. doi: 10.5306/wjco.v6.i4.73.
56. Greig et al. Ramucirumab: A Review in Advanced Gastric Cancer. *BioDrugs*.2015 Oct;29(5):341-51. doi: 10.1007/s40259-015-0138-1.
57. Sanchez-Gastaldo A et al. Ramucirumab Clinical Development: an Emerging Role in Gastrointestinal Tumors. *Target Oncol*.2016 Feb 18.DOI 10.1007/s11523-016-0419-8.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Dulce Guerra Estévez\*, Emilio Jesús Alegre del Rey\*\*, Carmen Martínez Díaz\*\*

– **Institución en la que trabaja:** \*Hospital del SAS de la Línea de la Concepción. \*\* Hospital Universitario de Puerto Real.

– **Institución que le vincula al informe. GHEMA (SAFH)**

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: Dulce Guerra Estévez, Emilio Jesús Alegre del Rey

2-Tutor/a: Carmen Martínez Díaz

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA





# **12. SECUKINUMAB en Artritis psoriásica**

## **AUTORES**

M<sup>a</sup> Dolores Cantudo Cuenca  
Silvia Fénix Caballero.

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**2016**

**GRUPO HOSPITALARIO DE EVALUACIÓN  
DE MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA**

# SECUKINUMAB

## Artritis Psoriásica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Febrero 2016  
(Revisado junio 2016)

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	7
4.1 Mecanismo de acción(7).....	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración(7). ....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales(7).....	7
4.5 Farmacocinética(7). ....	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	8
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	14
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	20
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	20
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	21
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	21
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	22
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	30
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	30
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	30
5.4.3 Opiniones de expertos.....	32
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	32
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	32
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	32
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	35
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	36
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	36
7. AREA ECONÓMICA .....	38
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	38
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	43
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	43

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	43
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	44
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	44
8.1 Descripción de la conveniencia .....	44
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	44
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	45
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	45
9.2 Decisión .....	46
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	46
9.4 Plan de seguimiento .....	46
10. BIBLIOGRAFÍA .....	46

#### Glosario:

ACR: American College of Rheumatology.  
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.  
APs: artritis psoriásica.  
AR: artritis reumatoide.  
ATE: alternativa terapéutica equivalente.  
CU: colitis ulcerosa.  
EA: espondilitis anquilosante.  
EsA: espondiloartritis  
FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.  
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Disability Index.  
IC: intervalo de confianza.  
IV: intravenoso  
MTX: metotrexate.  
SC: subcutánea.  
TB: terapia biológica  
TNF: factor de necrosis tumoral alfa.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Cantudo-Cuenca MD, Fenix-Caballero S. Secukinumab en artritis psoriásica. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero 2016 (Revisado junio 2016).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Secukinumab

**Indicación clínica solicitada:** Artritis psoriásica

**Autores / Revisores:** M<sup>ª</sup> Dolores Cantudo Cuenca, Silvia Fénix Caballero.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Secukinumab

**Nombre comercial:** Cosentyx®

**Laboratorio:** Novartis Europharm Ltd.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inhibidores de la interleucina

**Código ATC:** L04AC

**Vía de administración:** Subcutánea

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario

**Información de registro:**

- Aprobado FDA: enero 2015
- Aprobado EMA: enero 2015.
- Aprobado AEMPS: febrero 2015.

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA	Coste por unidad PVL + IVA	
Cosentyx® 150mg solución inyectable en pluma precargada.	2	705433	623,49 €	571,55 €	
Cosentyx® 150mg solución inyectable en jeringa precargada.	2	705432	623,49 €	571,55 €	

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La artritis psoriásica (APs) es una artritis inflamatoria erosiva habitualmente seronegativa asociada a psoriasis. Se ha asociado al HLA I. Suele debutar de forma insidiosa en la década de los 40 años, con ligero predominio en varones en las formas axiales, y de mujeres en las formas articulares periféricas.(1)
Principales manifestaciones clínicas	Manifestaciones osteoarticulares, dermatológicas y, además, algunos pueden presentar otras manifestaciones extraarticulares.
Incidencia y prevalencia	Estimar la prevalencia exacta es complicado debido a la falta de unos criterios. Esta varía del 0,04% al 0,1% en la población general, siendo la incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes año. (1)
Evolución / Pronóstico	El número de articulaciones inflamadas es de valor predictivo en la evaluación de la progresión de la enfermedad. A largo plazo puede producir diferentes grados de deformidad e incapacidad funcional, que a su vez puede tener un impacto emocional y psicológico. (2)

<p>Grados de gravedad / Estadiaje</p>	<p>-Forma oligoarticular asimétrica: hasta el 50% de los casos. Afecta sobre todo a articulaciones interfalángicas proximales y distales (<u>dedos</u>). Se considera un máximo de 5 articulaciones afectadas como criterio diagnóstico. Suele tener preferencia por las <u>extremidades inferiores</u>.</p> <p>-Forma similar a la <u>artritis reumatoide seronegativa</u> (sin <u>factor reumatoide</u>)(3): con un pronóstico más benigno y remisiones más duraderas. Es una poliartritis simétrica, con posible afectación de la <u>columna vertebral</u>.</p> <p>-Forma mutilante: muy grave e infrecuente.</p> <p>-Forma interfalángica distal: casi patognomónica (exclusiva) de la psoriasis, pero muy infrecuente. Casi siempre asocia psoriasis de las uñas.</p> <p>-Forma periférica, asociada o no a sacroileitis anquilosante.</p> <p>-<u>Sacroileitis</u> o <u>espondilitis</u> anquilosante: asociada o no a artropatía periférica.</p>
<p>Carga de la enfermedad*</p>	<p>La severidad de la enfermedad va de leve en aproximadamente el 6% de los casos a grave en 63%.(3)                  Las personas con APs tienen un 60% más de riesgo de mortalidad y su esperanza de vida se estima que se reduzca en aproximadamente un 3 años(4).                  El GRD 241 es el que mejor puede identificar a los pacientes con AP. Es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad del tejido conectivo como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, artritis reumatoide juvenil, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, artropatía psoriásica, dermatomiositis o poliarteritis nodosa. Según los datos consultados en el portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (última actualización en el 2012), este GRD lleva un coste medio asociado de 4.238,15 €.                  Asociados a este GRD se codificaron un total de 3.425 altas depuradas a nivel nacional. Dentro de éstas, se estima que menos de un 5% se corresponden con el diagnóstico de la AP, podemos estimar que la carga de la enfermedad, puede situarse en torno a 171 altas a nivel nacional, lo que supone un coste en torno a 724.724 euros a nivel del sistema sanitario español.(5)</p>

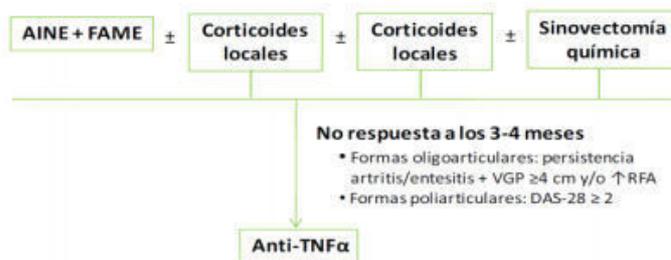
### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento de la APs debe incluir medidas fisioterapéuticas, educación sanitaria y tratamiento farmacológico. Para el inicio del tratamiento de esta enfermedad se debe tener en cuenta la sintomatología del paciente y para el tipo de tratamiento la gravedad (leve, moderada y severa) y localización.

En caso de tratarse de una afectación articular leve se debe iniciar tratamiento con AINES. Aunque se ha demostrado su superioridad ante el placebo, no tienen efecto sobre el rash o la VSG que sugiera una modificación de la enfermedad. Si existe afectación oligoarticular, se podrían considerar infiltraciones intraarticulares de corticoides. Dos infiltraciones articulares sin mejoría sintomática es requisito para iniciar terapia con anti-TNF. El uso de glucocorticoides en forma sistémica no está muy aceptado ya que puede provocar un brote pustular a nivel de piel cuando se inicia la pauta descendente de retirada de la medicación.

Los pacientes con APs moderada a severa pueden requerir la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). La decisión de iniciar el tratamiento con estos fármacos depende de muchos factores tales como: su relativa eficacia, ventajas en la administración, monitorización de los niveles, costes de la medicación, tiempo que pasará hasta ver los beneficios, y la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que pudieran aparecer. El más estudiado de este grupo de medicamentos es el metotrexato que ha demostrado ser eficaz tanto en el tratamiento de la psoriasis como en la afectación articular acompañante además de ser de bajo coste. Han demostrado también ser eficaces en el tratamiento de la APs: la sulfasalazina y la leflunomida.

Según el último documento SER de consenso 2011 sobre el uso de terapias biológicas en la APs (6), la TB (terapia biológica) está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, haciendo que se pueda indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional (NE 5; GR D; GA 93,3%). (\*NE: Nivel de evidencia, GR: grado de recomendación, GA: grado de acuerdo). Este documento está siendo revisado por la SER en el momento de redacción del presente informe, dado que las recomendaciones incluidas datan del año 2010. La Sociedad Española de Reumatología (SER) propone el siguiente esquema de tratamiento para las formas periféricas:



AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; FAME: fármaco antirreumático modificador de enfermedad; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP: Valoración global del paciente de la enfermedad; RFA: Reactantes de fase aguda; Cm: centímetro

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria (MAE) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (NE 5; GR D; GA 100%).

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares										
Nombre	Secukinumab(7)	Adalimumab(8)	Etanercept(9)	Infliximab(10)	Golimumab(11)	Ustekinumab(12)	Certolizumab(13)	Apremilast(14)		
Presentación	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Vial	Pluma precargada	Jeringa Precargada	Jeringa Precargada	Comprimidos		
Posología	300 mg sc semana 0, 1, 2 y 3, posteriormente comenzando en la semana 4 300 mg una vez al mes	40 mg sc cada 2 semanas	25mg sc 2 veces a la semana o 50mg sc/semana	5mg/kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes	45mg sc semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas	400mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg cada 2 semanas	Día 1: 10 mg (a.m.). Día 2: 10 mg/12 h. Día 3: 10 mg (a.m.) y 20 mg (p.m.). Día 4: 20 mg/12 h. Día 5: 20 mg (a.m.) y 30 mg (p.m.). Día 6 y siguientes: 30 mg vía oral dos veces al día		
Indicación aprobada en FT	Psoriasis APs EA	AR, EA, APs Psoriasis EC A. Idiopática juvenil	AR, EA, APs Psoriasis A. Idiopática juvenil, Ps pediátrica y Esa axial no-radiológica	AR, EA, APs EC, CU, Ps, e indicaciones pediátricas para CU y EC.	AR, EA, APs CU y Esa axial no-radiológica	APs Psoriasis	AR APs	APs Psoriasis		
Efectos adversos	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea y síndrome pseudogripal	Dolor y reacción local, cefalea, erupción, astenia, cuadro pseudogripal	Reacción local (3-5 días), cefalea, rinitis, mareo, molestias GI, infecciones	Síndrome asociado a perfusión: cefalea, hipotensión, náuseas, fiebre, mareo, astenia, prurito, dolor torácico, HTA, disnea	Infección tracto respiratorio sup., celulitis, influenza, herpes, bronquitis, anemia, depresión	Infección tracto respiratorio sup. depresión, mareo, cefalea, prurito, diarrea, cansancio	Dolor y reacción local, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, dolor de cabeza, leucopenia, infecciones	Diarrea, náuseas, Infección del tracto respiratorio superior, cefalea, tos, fatiga.		
Utilización de recursos	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	Administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día		
Conveniencia	Vía subcutánea Auto-inyección	Vía subcutánea Auto-inyección	Vía subcutánea Auto-inyección	Vía intravenosa Administración por personal sanitario especializado	Vía subcutánea	Vía subcutánea	Vía subcutánea Auto-inyección	Vía oral		
Otras características diferenciales	Jeringa o pluma precargada	Administración SC cada 2 semanas	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración SC, semana 0 y 4 y posteriormente cada 3 meses	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas	Administración vía oral dos veces al día		

AR: Artritis reumatoide, EA: Espondilitis anquilosante, EC: Enfermedad de Crohn, Esa: espondiloartritis, CU: colitis ulcerosa, SC: subcutánea, IV: intravenoso.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción(7)

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/k monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleukina 17A (IL17A). Secukinumab se une a la IL-17A inhibiendo su interacción con el receptor IL-17 expresado en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y mediadores del daño tisular reduciendo la contribución de la IL-17A en enfermedades autoinmunes e inflamatorias como artritis psoriásica.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**AEMPS:** Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. (23 febrero 2015).

**EMA:** Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico. (15 enero de 2015).

En artritis psoriásica y espondilitis anquilosante ha recibido evaluación positiva por parte de la EMA (22 octubre de 2015).

**FDA:** Antagonista de la IL-17A indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia. (21 enero 2015).

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración(7).

**Presentación:** Se disponen de dos presentaciones: plumas precargadas y jeringas precargadas.

**Administración:** Inyección subcutánea.

**Posología:** Para pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante o que son respondedores inadecuados (RI) a anti-TNF $\alpha$ , la dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3 y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4. Cada dosis de 300 mg se administra en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Para el resto de pacientes, la dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3 y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4.

Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no muestren una respuesta hasta las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales(7).

**Pediatría:** La seguridad y la eficacia de secukinumab en pacientes pediátricos no ha sido evaluada.

**Mayores de 65 años:** Aunque no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, el número de sujetos mayores de 65 años no era suficiente para determinar si respondían de forma diferente a personas más jóvenes.

**Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** Secukinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

**Embarazadas:** Categoría B de la FDA. Sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### 4.5 Farmacocinética(7).

**Absorción y biodisponibilidad:** Tras una sola dosis subcutánea de 300 mg como formulación líquida en voluntarios sanos, secukinumab alcanzó las concentraciones máximas séricas de  $43,2 \pm 10,4$  µg/ml entre 2 y 14 días de la dosis.

Basado en el análisis farmacocinético de la población, con una sola administración subcutánea de 150 ó 300 mg de secukinumab a pacientes con psoriasis en placas se logra una concentración sérica máxima de secukinumab de  $13,7 \pm 4,8$  µg/ml ó  $27,3 \pm 9,5$  µg/ml, respectivamente, 5 ó 6 días después de la administración.

El análisis farmacocinético de la población mostró que secukinumab se absorbió con una biodisponibilidad media absoluta del 73% en pacientes con psoriasis en placas. En todos los estudios, la biodisponibilidad absoluta se calculó que se encontraba entre el 60 y el 77%.

**Distribución:** El volumen medio de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) tras una sola administración intravenosa varía entre 7,10 y 8,60 litros en los pacientes con psoriasis en placas, lo que sugiere que la distribución del secukinumab hacia los compartimientos periféricos es limitada.

**Metabolismo:** La mayor parte de la eliminación de IgG ocurre mediante el catabolismo intracelular, tras endocitosis de la fase líquida o mediada por receptor.

**Eliminación:** El aclaramiento medio sistémico (CL) tras la administración única intravenosa en pacientes con psoriasis en placas fue de 0,13 a 0,36 l/día. En el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento medio sistémico (CL) fue de 0,19 l/día en los pacientes con psoriasis en placas. El CL no se ve afectado por el sexo. El aclaramiento no es dosis ni tiempo dependiente.

El análisis farmacocinético de la población, la vida de eliminación media se estimó en 27 días en los pacientes con psoriasis en placas, con un rango de 18 a 46 días en todos los estudios de psoriasis con administración intravenosa.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales:

**Peso corporal:** El aclaramiento y el volumen de distribución de secukinumab incrementa a medida que aumenta el peso corporal.

No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se estima que la cantidad de secukinumab sin metabolizar, un anticuerpo monoclonal de IgG, que se elimina por vía renal, es baja y de menor importancia. Las IgGs se eliminan principalmente por catabolismo, por lo que la insuficiencia hepática no se espera que afecte al aclaramiento de Secukinumab.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

#### ANÁLISIS DE EFICACIA:

El día 25 de noviembre de 2015 se realizó una búsqueda en PubMed y en clinicaltrials.gov para localizar estudios que compararan eficacia y seguridad de secukinumab. Se seleccionaron los estudios para el análisis de la eficacia en base a los siguientes criterios de inclusión:

**Criterios de inclusión:**

- Secukinumab en artritis psoriásica.
- Ensayos clínicos fase III.
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en pacientes adultos.
- Variable principal de eficacia ACR20 o ACR50.
- Variable principal o secundaria designada como variable de seguridad.

**1. Clinicaltrials.gov:**

Algoritmo de búsqueda: *Secukinumab AND Psoriatic Arthritis AND Phase III.*

Se obtuvieron 7 resultados, de los cuáles se incluyen:

- NCT01392326: Fase 3 Resultados publicados a las 24 semanas (FUTURE 1)(15).
- NCT01752634: Fase 3 resultados publicados a las 24 semanas (FUTURE 2)(16).

Se excluyen:

- NCT01989468: En curso, aún no reclutamiento de pacientes.
- NCT02404350: No abierto (FUTURE 5).
- NCT02294227: Reclutando pacientes (FUTURE 4).
- NCT01892436: En curso, aún no reclutamiento de pacientes (FUTURE 1 ext).
- NCT01365455: Secukinumab en psoriasis, no artritis psoriásica.

**2. PubMed:**

Algoritmo de búsqueda: “*Secukinumab AND Psoriatic Arthritis*”, con límite *Randomized Controlled Trial*.

Se obtuvieron tres resultados, de los cuales seleccionamos dos para el análisis de eficacia (por criterio de inclusión:

- FUTURE 1 – *Mease et al.* (17)
- FUTURE 2 - *Mclnnes et al.*(18)

El 22 de octubre de 2015, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adoptó dos nuevas indicaciones:

-Solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a FAME ha sido insuficiente.

-Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

No se dispone del informe EPAR de la EMA en esta indicación, ni del informe CDER de la FDA

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

Tabla Variables ensayo: FUTURE 2 Mclnnes et al 2015			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	ACR 20 (American College of Rheumatology)	Índice de afectación de articulaciones en AR y APs, basado en la reducción del 20% de articulaciones inflamadas/dolorosas y reducción del 20%, de 3 de 5 parámetros adicionales (evaluaciones globales del médico y del paciente (EVA), discapacidad y reactantes de fase aguda, como VSG o PCR)	Final

Variable secundaria	ACR 50 (American College of Rheumatology)	Índice de afectación de articulaciones en AR y APs, basado en la reducción del 50% y 70% de articulaciones inflamadas/dolorosas y reducción del 50% de 3 de 5 parámetros adicionales (evaluaciones globales del médico y del paciente (EVA), discapacidad y reactantes de fase aguda, como VSG o PCR)	Final
Variable secundaria	ACR70(American College of Rheumatology)	Índice de afectación de articulaciones en AR y APs, basado en la reducción del 70% de articulaciones inflamadas/dolorosas y reducción del 70% de 3 de 5 parámetros adicionales (evaluaciones globales del médico y del paciente (EVA), discapacidad y reactantes de fase aguda, como VSG o PCR)	Final
Variable secundaria	PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	Mejoría del 75% o 90%% (PASI75 o PASI90, respectivamente) del área afectada y de la severidad de la psoriasis.	Final
Variable secundaria	DAS28-CRP	Mide de la actividad de la enfermedad, incluye 28 articulaciones.	Final
Variable secundaria	SF-36	Cuestionario con 8 ítems que incluye: capacidad física, dolor, vitalidad, capacidad social, capacidad psicológica, percepción general de salud, limitaciones por problemas físicos y emocionales. Se divide en PCS (criterios psíquicos) y MCS (criterios mentales). Escala de 0 a 100	Final
Variable secundaria	HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): cuestionario cuestionario de evaluación de Salud e incapacidad relacionada con la artritis. HAQ DI: Este índice lo completa el paciente y mide su capacidad funcional. Escala de 0 a 3.	Final
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable principal	% eventos adversos más comunes	Proporción paciente/ eventos adversos (sem. 24)	Final
Variable secundaria	Discontinuación por eventos adversos	Proporción paciente que suspenden tratamiento por eventos adversos (sem. 24)	Final
Variable secundaria	Eventos adversos graves	Proporción paciente/ eventos adversos graves (sem. 24)	Final

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1329–39. (17)

Evalúa la eficacia, seguridad, tolerabilidad y autoadministración de secukinumab subcutáneo con la jeringa precargada en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica a pesar de tratamiento con FAME y / o anti TNF  $\alpha$ .

**-Nº de pacientes:** 606 (202 grupo control, 202 grupo experimental 1 (150 mg), 202 grupo experimental 2 (75mg))

**-Diseño:** Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

Los pacientes fueron randomizados (3 brazos) a recibir en proporción 1:1:1. Los dos grupos de secukinumab recibieron 10 mg/Kg de peso intravenoso en semana 0, 2 y 4 seguidos de Secukinumab 150 mg o 75mg cada 4 semanas. El grupo control fue tratado con la misma pauta intravenosa-subcutánea. Los sujetos que no alcancen una reducción del 20% en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas en la semana 16, se consideraron no respondedores y fueron reasignados aleatoriamente a recibir secukinumab 150 mg ó 75 mg cada 4 semanas (1:1). En la semana 24, los participantes restantes que habían sido asignados a recibir placebo fueron re-aleatorizados a 150 mg ó 75 mg (1:1). La randomización fue estratificada según uso previo de tratamiento con anti-TNF o pacientes anti TNF naive (alrededor del 70%).

**-Criterios de inclusión:**

Artritis psoriásica activa clasificada por criterios CASPAR.

Tener  $\geq$  3 articulaciones inflamadas Y  $\geq$  3 articulaciones dolorosas a pesar de tratamiento previo con FAMEs y/o tratamiento con anti TNF o medicación concomitante con FAMEs.

Diagnóstico de artritis psoriásica desde al menos 6 meses.

Diagnóstico de psoriasis en placas activa o historia documentada

Anticuerpos del factor reumatoide y anti-CCP negativos en el cribado.

Se permitió regímenes estables de corticosteroides orales (prednisona  $\leq$ 10 mg / día o equivalente) o metotrexato ( $\leq$ 25 mg/semana) al menos 2 semanas o 4 semanas antes de la selección, respectivamente.

Los pacientes tratados previamente hasta con tres agentes anti-TNF podrían participar si habían tenido una respuesta inadecuada o detuvieron el tratamiento por motivos de seguridad o de tolerabilidad (anti-TNF-IR).

Los pacientes elegidos tratados con anti-TNF deben discontinuar el tratamiento y deben tener periodo de lavado de 4-10 semanas (dependiendo de la vida media del fármaco) antes de la aleatorización.

**-Criterios de exclusión:**

-Uso previo de cualquier agente biológico aparte de los agentes anti-TNF.

-Enfermedad inflamatoria activa además de artritis psoriásica.

-Infección activa 2 semanas antes de la aleatorización, o un historial de infecciones crónicas o recurrentes.

-Historia de enfermedad maligna en los últimos 5 años (con exclusión de carcinoma de células basales o queratosis actínica, cáncer de cuello uterino in situ, o pólipos malignos no invasivos); y el embarazo.

**-Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar

Resultados							
Variable evaluada en el estudio	SEC 150 mg	SEC 75 mg	Placebo	SEC150 mg RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	SEC 75 mg RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT SEC 300 mg	NNT SEC 150 mg
<b>Resultado principal</b>							
Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 Semana 24	101/202 (50%)	102/202 (50,5%)	35/202 (17,3%)	32,7% (24,0% a 41,3%) p<0,0001	33,2% (24,5% a 41,8%) p<0,0001	4 (3 a 5)	4 (3 a 5)
<b>Resultados secundarios</b>							
Proporción de sujetos con PASI 75 Semana 24	66/108 (61,1%)	70/108 (64,8%)	9/109 (8,3%)	52,9% (42,3% a 63,4%) p<0,0001	56,6% (46,2% a 66,9%) p<0,0001	2 (2 a 3)	2 (2 a 3)
Proporción de sujetos con PASI 90 Semana 24	49/108 (45,4%)	53/108 (49,1%)	4/109 (3,7%)	41,7% (31,7% a 57,1%) p<0,0001	45,4% (35,3% a 55,5%) p<0,0001	3 (2 a 4)	3 (2 a 13)
Variación puntuación DAS28-CRP semana 24	-1,58 (0,08)	-1,67 (0,09)	-0,77 (0,12)	-	-	-	-
Variación puntuación del dominio de función física del SF-36 (v2) en semana 24.	5,91 (0,53)	5,41 (0,52)	1,82 (0,72)	-	-	-	-
Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal en la semana 24	-0,40 (0,04)	-0,41 (0,04)	-0,17 (0,05)	-	-	-	-
Proporción de sujetos que logran una respuesta ACR 50 en la semana 24.	70/202 (34,7%)	62/202 (30,7%)	15/202 (7,4%)	27,2% (19,7% a 34,7%)	23,3% (16,0% a 30,6%)	4 (3 a 6)	5 (4 a 7)
Proporción de sujetos que logran una respuesta ACR 70 en la semana 24.	38/202 18,8%	34/202 16,8%	4/202 2%	16,8% (11,1% a 22,6%)	14,9% (9,3% a 20,4%)	6 (5 a 10)	7 (5 a 11)
<b>Pacientes Anti-TNF-naive</b>							
Respuesta ACR 20 semana 24	78/143 (54,5%)	79/142 (55,6%)	25/143 (17,5%)	37,1% (26,8% a 47,3%)	38,2% (27,9% a 48,4%)	3 (3 a 4)	3 (3 a 4)
Respuesta ACR 50 semana 24	57/143 (39,9%)	52/142 (36,6%)	12/143 (8,4%)	31,5% (22,2% a 40,7%)	28,2% (19,1% a 37,4%)	4 (3 a 5)	4 (3 a 6)
Respuesta ACR 70 semana 24	32/143 (22,4%)	27/142 (19,0%)	4/143 (2,8%)	19,6% (12,2% a 26,9%)	16,2% (9,2% a 23,2%)	6 (4 a 9)	7 (5 a 11)
<b>Pacientes Anti-TNF 1R</b>							

Respuesta ACR 20 semana 24	23/59 (39.0%)	23/60 (38.3%)	10/59 (16.9%)	22% (6,3% a 37,7%)	21,4% (5,8% a 37,0%)	5 (3 a 16)	5 (3 a 18)
Respuesta ACR 50 semana 24	13/59 (22.0%)	10/60 (16.7%)	3/59 (5.1%)	16,9% (5,0% a 28,9%)	11,6% (0,6% a 22,6%)	6 (4 a 21)	9 (5 a 167)
Respuesta ACR 70 semana 24	6/59 (10.2%)	7/60 (11.7%)	0/59 (0)	10,2% (2,5% a 17,9%)	11,7% (3,5% a 19,8%)	10 (6 a 41)	9 (6 a 29)

**Mclnnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46.(18)**

Evalúa la eficacia, seguridad, tolerabilidad y autoadministración de secukinumab subcutáneo con la jeringa precargada en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica a pesar de tratamiento con FAME y / o anti TNF  $\alpha$ .

-**Nº de pacientes:** 397 (98 grupo control, 100 grupo experimental 1 (300mg), 100 en grupo experimental 2 (150 mg), 99 en grupo experimental 3 (75 mg).

-**Diseño:** Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

Los pacientes fueron randomizados (4 brazos) a recibir en proporción 1:1:1:1, Secukinumab 300 mg, Secukinumab 150 mg, Secukinumab 75mg o placebo en las semanas 0, 1, 2, 3 y, luego una vez al mes, comenzando en la semana 4, hasta la semana 12. Los sujetos que no alcancen una reducción del 20% en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas en la semana 16, se consideraron no respondedores y fueron reasignados aleatoriamente a recibir secukinumab 300 mg ó 150 mg cada 4 semanas (1:1). En la semana 24, los participantes restantes que habían sido asignados a recibir placebo fueron re-aleatorizados a 300 mg ó 150 mg (1:1). La randomización fue estratificada según uso previo de tratamiento con anti-TNF, pacientes anti TNF naive (alrededor del 60%) o pacientes tratados previamente hasta con tres agentes anti-TNF podrían participar habían tenido una respuesta inadecuada o detuvieron el tratamiento por motivos de seguridad o de tolerabilidad (anti-TNF-IR).

-**Criterios de inclusión:**

Artritis psoriásica activa clasificada por criterios CASPAR.

Tener  $\geq$  3 articulaciones inflamadas Y  $\geq$  3 articulaciones dolorosas a pesar de tratamiento previo con FAMES y/o tratamiento con anti TNF o medicación concomitante con FAMES.

Diagnóstico de artritis psoriásica desde al menos 6 meses.

Diagnóstico de psoriasis en placas activa o historia documentada

Anticuerpos del factor reumatoide y anti-CCP negativos en el cribado.

Se permitió regímenes estables de corticosteroides orales (prednisona  $\leq$ 10 mg / día o equivalente) o metotrexato ( $\leq$ 25 mg/semana) al menos 2 semanas o 4semanas antes de la selección, respectivamente.

Los pacientes tratados previamente hasta con tres agentes anti-TNF podrían participar habían tenido una respuesta inadecuada o detuvieron el tratamiento por motivos de seguridad o de tolerabilidad (anti-TNF-IR).

Los pacientes elegidos tratados con anti-TNF deben discontinuar el tratamiento y deben tener periodo de lavado de 4-10 semanas (dependiendo de la vida media del fármaco) antes de la aleatorización.

-**Criterios de exclusión:**

-Uso previo de cualquier agente biológico aparte de los agentes anti-TNF.

-Enfermedad inflamatoria activa además de artritis psoriásica.

-Infección activa 2 semanas antes de la aleatorización, o un historial de infecciones crónicas o recurrentes.

-Historia de enfermedad maligna en los últimos 5 años (con exclusión de carcinoma de células basales o queratosis actínica, cáncer de cuello uterino in situ, o pólipos malignos no invasivos); y el embarazo.

-**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	SEC 300 mg (N=100)	SEC 150 mg (N=100)	SEC 75 mg (N=99)	Placebo (N=98)	SEC 300 mg RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	SEC150 mg RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	SEC 75 mg RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT SEC 300 mg	NNT SEC 150 mg
<b>Resultado principal</b>									
Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 a la Semana 24	54/100 (54,0%)	51/100 (51,0%)	29/99 (29,3%)	15/98 (15,3%)	38,7% (26,6% a 50,8%) $p<0,0001$	35,7% (23,6% a 47,8%) $p<0,0001$	14% (2,5% a 25,4%) $p<0.05$	3 (2 a 4)	3 (3 a 5)
<b>Resultados secundarios</b>									
Proporción de sujetos con PASI 75 Semana 24	26/41 (63,4%)	28/58 (48,3%)	14/50 (28,0%)	7/43 (16,3%)	47,1% (28,7% a 65,6%) $p<0,0001$	32% (15,1% a 48,9%) $p<0.05$	11,7% (-4,9% a 28,4%) NS	3 (2 a 4)	4 (3 a 7)
Proporción de sujetos con PASI 90	20/41 (48,8%)	19/58 (32,8%)	6/50 (12,0%)	4/43 (9,3%)	39,5% (21,9% a 57,1%)	23,5% (8,6% a 38,6%) $p<0.05$	2,7% (-9,8% a 15,2%) NS	3 (2 a 5)	5 (3 a 12)

Semana 24					$p=0,0002$					
Variación puntuación DAS28-CRP semana 24	-1,61 (0,11)	-1,58 (0,11)	-1,12 (0,11)	-0,96 (0,15)	-0,65 (-1,02 a -0,29) $p<0.05$	-0,62 (-0,98 a -0,26) $p<0.05$	-0,16 (-0,53 a 0,20) NS	-	-	
Variación puntuación del dominio de función física del SF-36 (v2) en semana 24.	7,25 (0,74)	6,39 (0,73)	4,38 (0,75)	1,95 (0,97)	5,30 (2,91 a 7,69) $p<0.05$	4,44 (2,05 a 6,83) $p<0.05$	2,42 (0,02 a 4,83) NS	-	-	
Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal en la semana 24	-0,56 (0,05)	-0,48 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,31 (0,06)	-0,25 (-0,40 a -0,10) $p<0.05$	-0,17 (-0,32 a -0,02) $p=0,0555$	-0,01 (-0,16 a 0,15) NS	-	-	
Proporción de sujetos que logran una respuesta ACR 50 en la semana 24.	35/100 (35,0%)	35/100 (35,0%)	18/99 (18,2%)	7/98 (7,1%)	27,9% (17,2% a 38,5%) $p<0.05$	27,9% (17,2% a 38,5%) $p=0,0555$	11,0% (1,9% a 20,2%) NS	4 (3 a 6)	4 (3 a 6)	
<b>Pacientes Anti-TNF-naïve</b>										
Respuesta ACR 20 semana 24	39/67 (58,2%)	40/63 (63,5%)	24/65 (36,9%)	10/63 (15,9%)	42,3% (27,5% a 57,2%) $p<0.05$	47,6% (32,7% a 62,5%) $p<0.05$	21,1% (6,2% a 35,9%) $p<0.05$	3 (2 a 4)	3 (2 a 4)	
Respuesta ACR 50 semana 24	26/67 (38,8%)	28/63 (44,4%)	16/65 (24,6%)	4/63 (6,3%)	32,5% (19,3% a 45,6%) $p<0.05$	38,1% (24,4% a 51,8%) $p<0.05$	16,7% (4,8% a 28,6%) $p<0.05$	4 (3 a 6)	3 (2 a 5)	
Respuesta ACR 70 semana 24	15/67 (22,4%)	17/63 (26,9%)	4/65 (6,1%)	1/63 (1,6%)	20,8% (10,4% a 31,2%) $p<0.05$	25,4% (14,0% a 36,8%) $p<0.05$	NS	5 (4 a 10)	4 (3 a 8)	
Respuesta PASI75 semana 24	19/30 (63,3%)	20/36 (55,6%)	10/33 (30,3%)	6/31 (19,4%)	44% (28,1% a 66,1%) $p<0.05$	36,2% (14,8% a 57,6%) $p<0.05$	NS	3 (2 a 5)	3 (2 a 7)	
Respuesta PASI90 semana 24	16/30 (53,3%)	14/36 (38,9%)	4/33 (12,1%)	3/31 (9,7%)	43,7% (23,0% a 64,3%) $p<0.05$	29,2% (10,2% a 48,2%) $p<0.05$	NS	3 (2 a 5)	4 (3 a 10)	
<b>Pacientes Anti-TNF 1R</b>										
Respuesta ACR 20 semana 24	15/33 (45,5%)	11/37 (30,3%)	5/34 (14,7%)	5/35 (14,3%)	31,2% (10,6% a 51,7%) $p<0.05$	NS	NS	4 (2 a 10)	-	
Respuesta ACR 50 semana 24	9/33 (27,3%)	7/37 (18,9%)	2/34 (5,9%)	3/35 (8,6%)	18,7% (0,9% a 36,5%) $p<0.05$	NS	NS	6 (3 a 11)	-	
Respuesta ACR 70 semana 24	5/33 (15,1%)	4/37 (10,8%)	2/34 (5,9%)	0/35 (0%)	15,2% (2,9% a 27,4%) $p<0.05$	NS	NS	7 (4 a 35)	-	
Respuesta PASI75 semana 24	7/11 (63,6%)	8/22 (36,4%)	4/17 (23,6%)	1/12 (8,3%)	55,3% (22,9% a 87,7%) $p<0.05$	NS	NS	2 (2 a 5)	-	
Respuesta PASI90 semana 24	4/11 (36,4%)	5/22 (22,7%)	2/17 (11,8%)	1/12 (8,3%)	NS	NS	NS	-	-	

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los estudios FUTURE 1 y FUTURE 2 tienen diseños muy similares, fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica a pesar de tratamiento previo con FAMEs.

La randomización fue en una proporción 1:1:1 para recibir secukinumab 150 mg, secukinumab 75 mg o placebo en el ensayo FUTURE 1 y en una proporción 1:1:1:1 para recibir secukinumab 300 mg, secukinumab 150 mg, secukinumab 75 mg o placebo en el ensayo FUTURE 2.

La estratificación se realizó según el tratamiento previo con anti TNF. Aproximadamente el 60% de los pacientes, en FUTURE 2, y el 70%, en FUTURE 1, estaban obligados a ser naive al tratamiento con anti TNF. Los pacientes tratados previamente hasta con tres agentes anti-TNF podrían participar si habían tenido una respuesta inadecuada o detuvieron el tratamiento por motivos de seguridad o de tolerabilidad.

El grupo control elegido (placebo) no es el más adecuado cuando existe la posibilidad de comparar frente a tratamiento activo.

Todos los sujetos son sometidos a un seguimiento exhaustivo durante 24 semanas y el análisis se realiza por intención de tratar.

Los resultados del análisis de seguridad se muestran a las 16 semanas.

En cuanto a las variables empleadas, el porcentaje de pacientes que alcanzan ACR20 fue la variable principal de eficacia, sin embargo, su relevancia clínica es reducida. Una variable de eficacia clínica más relevante es el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR50, evaluada como variable secundaria. Por otro lado, los pacientes son considerados como no respondedores cuando existía menos de 20% de mejora respecto al valor basal en el número de articulaciones inflamadas/dolorosas. Consideramos que este valor favorece la tasa de respuesta del ensayo respecto a otros estudios que realizan esta intervención cuando existe menos de 5% de mejora.

En FUTURE 1, los pacientes tratados con placebo que fueron considerados no respondedores (semana 16) fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1, de forma enmascarada, a 150 mg o a 75 mg de secukinumab cada 4 semanas. En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo fueron reasignados aleatoriamente, pasando a recibir tratamiento con 150 mg o a 75 mg de secukinumab cada 4 semanas.

En FUTURE 2, los pacientes tratados con placebo que fueron considerados no respondedores (semana 16) fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1, de forma enmascarada, a 300 mg o a 150 mg de secukinumab cada 4 semanas. En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo fueron reasignados aleatoriamente, pasando a recibir tratamiento con 300 mg o a 150 mg de secukinumab cada 4 semanas.

Con el tratamiento a largo plazo (hasta 52 semanas) la respuesta era duradera.

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

**Tabla 5.2.b.1 Evaluaciones del riesgo de sesgo**  
**Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo FUTURE 1**

Item	Descripción	Apoyo para la valoración,	Evaluación del riesgo de sesgo
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "After a 4-week screening period, eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio by means of an interactive voice-Web response system to one of two secukinumab dose groups or a placebo group. Patients in the secukinumab groups received an intravenous dose of 10 mg per kilogram of body weight at baseline and weeks 2 and 4, followed by subcutaneous secukinumab at a dose of either 150 mg or 75 mg every 4 weeks thereafter. Patients in the placebo group were treated according to the same intravenous-to-subcutaneous administration schedule."	Se asignaron de forma aleatorizada. Se describió el método de aleatorización de los pacientes.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación		Asignación aleatorizada 1:1:1	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "we conducted this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial"	Doble ciego controlado con placebo	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "we conducted this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial".	Doble ciego	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: "Of the 606 patients who underwent randomization (202 in each study group), 553 (91.3%) completed the 24-week evaluation period and 515 (85.0%) completed the 52-week evaluation period. Cita: "202 Patients received secukinumab IV→ 150 mg s.c.-→13 Patients discontinued study before wk 24 (4 Adverse events, 3 Lack of efficacy, 1 Lost to follow-up, 2 Physician decision, 3 Subject / guardian decisión. Cita: "202 Patients received secukinumab IV→75 mg s.c.--→ 13 Patients discontinued study before wk 24 (5 Adverse events, 2 Lack of efficacy, 1 Physician decisión, 2 Protocol deviation. 3 Subject / guardian decisión	Reacciones adversas, no firmar consentimiento, pérdida de seguimiento	-

**Tabla 5.2. b.1Evaluaciones del riesgo de sesgo**  
**Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo FUTURE 2**

Item	Descripción	Apoyo para la valoración,	Evaluación del riesgo de sesgo
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "After 4–10 weeks of screening, patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive subcutaneous secukinumab 300 mg, 150 mg, 75 mg, or placebo once a week from baseline to week 4 and then every 4 weeks thereafter."	Se asignaron de forma aleatorizada. Se describió el método de aleatorización de los pacientes.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: "Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given"	Asignación aleatorizada 1:1:1:1	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "This randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial"	Doble ciego controlado con placebo	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los	Cita: "This randomised, double-blind, placebo-		

evaluadores del resultado	controlled phase 3 trial"	Doble ciego	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: "397 patients were randomly assigned to receive secukinumab 300 mg (n=100), 150 mg (n=100), 75 mg (n=99), or placebo (n=98); 373 (94%) of these patients completed week 24 treatment."	Reacciones adversas, no firmar consentimiento, pérdida de seguimiento	-

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

### 5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente a placebo. No sólo no se usa un control activo, como podría ser anti-TNF.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los datos son estadísticamente significativos y esta mejora es clínicamente relevante a las 24 semanas en las co-variables principales comparado con placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal es ACR20, aunque no es la más adecuada también analizan ACR50 que es una variable más dura.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	Incluyen pacientes con tratamiento previo con anti-TNF. Para evaluar el uso de este fármaco en segunda línea se debería desarrollar otro ensayo de forma paralela.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Habría que comparar la eficacia y eficiencia con la de otras estrategias posibles de tratamiento.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Se consideraron no respondedores cuando existía menos de 20% de mejora respecto al valor basal en el número de articulaciones inflamadas/dolorosas

## C. Relevancia clínica de los resultados

### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En los ensayos pivotaes de secukinumab se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas convencionales y biológicos, como pacientes previamente tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, así como aquellos que no han respondido a éstos, analizando por subgrupos las variables estudiadas en los estudios.

El fármaco evaluado aporta una eficacia superior frente a placebo, siendo ésta de relevancia clínica ya que las variables elegidas para medir la magnitud del efecto son ACR 20, ACR 50 y ACR 70, la cuales miden de forma objetiva la mejoría de la enfermedad. Las variables principales de respuesta utilizadas para medir la magnitud del efecto son las mismas en todos los ensayos, lo que permite hacer una comparación indirecta ajustada con otras alternativas disponibles.

En los ensayos de secukinumab al hacer el cálculo muestral, se establece una potencia del 92% para detectar una diferencia del 26% en la respuesta ACR 20 entre secukinumab y placebo (FUTURE 2) y del 22% al 49% para un potencia del 90% (FUTURE 1). Los resultados obtenidos en los dos estudios en la variable principal de eficacia (ACR 20) en cuanto al RAR (IC 95%) entre secukinumab con placebo fueron ( $p < 0,0001$ ):

- FUTURE 1  
 Secukinumab 150 mg → 27,2% (19,7 a 34,7) y secukinumab 75 mg → 23,3% (16,0 a 30,6)
- FUTURE 2  
 Secukinumab 300 mg → 38,7% (26,6 a 50,8) y Secukinumab 150 mg → 35,7% (23,6 a 47,8)  
 Los resultados fueron estadísticamente significativos, pero no clínicamente relevantes salvo para secukinumab 300 mg.

Los resultados obtenidos en los dos estudios en la variable secundaria ACR50 en la semana 24 RAR (IC 95%) entre secukinumab con placebo fueron:

- FUTURE 1  
Secukinumab 150 mg → 27,2% (19,7 a 34,7)  $p < 0,0001$  y secukinumab 75 mg → 23,3% (16,0 a 30,6)  $p < 0,0001$ .
- FUTURE 2  
Secukinumab 300 mg → 27,9% (17,2 a 38,5)  $p = 0,0040$  y Secukinumab 150 mg → 27,9% (17,2 a 38,5)  $p = 0,0555$   
Los resultados fueron estadísticamente significativos (excepto para secukinumab 150 mg en FUTURE 2) pero no fueron clínicamente relevantes.

### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica, no existen estudios clínicos publicados de equivalencia terapéutica frente a ninguna de las alternativas terapéuticas, sólo existe publicado un ensayo clínico comparado con placebo.

Existe una publicación donde realizan CI con estos fármacos pero la variable principal es ACR20(19).

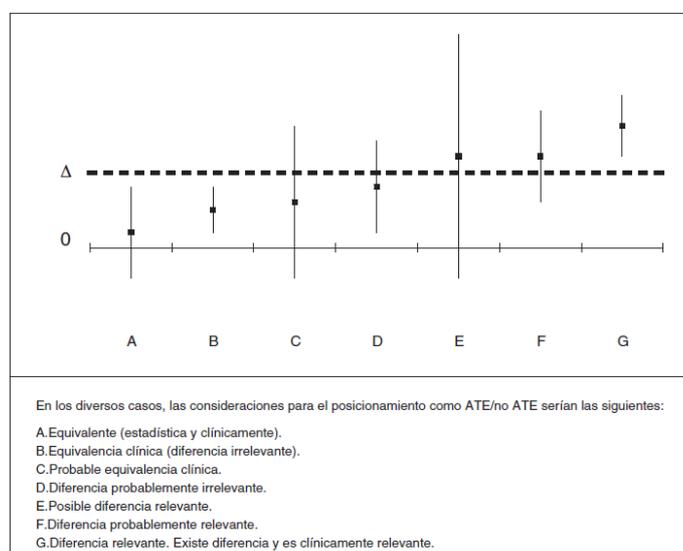
Realizamos una comparación indirecta de elaboración propia que comentamos en el apartado 5.3. b.2.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) (20)

Se elige como variable principal para la evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) el ACR50, por considerar el 50% de la reducción del valor AC como una reducción suficiente para considerar el éxito del tratamiento y por su relevancia clínica.

Ante la ausencia de un criterio clínico consensuado sobre la magnitud del margen de equivalencia y, teniendo en cuenta, que el fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado con una segunda línea de tratamiento, se escoge como valor delta un 16% para ACR 50 el publicado por Fenix S. et al.(21).

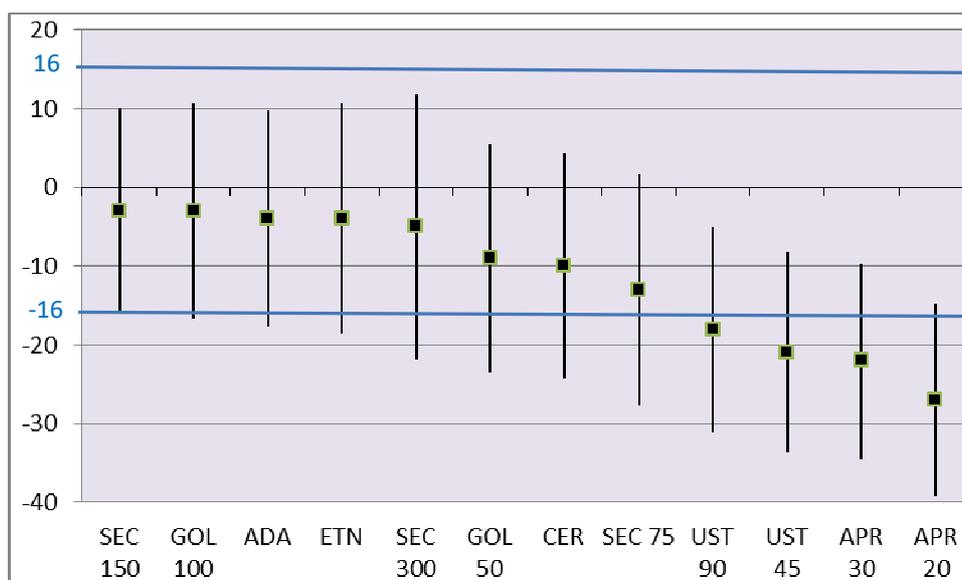
Al no existir una comparación directa de los ocho fármacos recurrimos a la elaboración de una comparación indirecta propia (recogida en el punto 5.3.b.2. de esta evaluación), de la cual se obtienen los resultados para aplicar la Guía ATE (20):



### Frente a infliximab

En el siguiente gráfico se presentan los valores de eficacia relativa respecto a un comparador común, en este caso se elige el que mejor resultado numérico ha obtenido (infliximab), permitiéndonos evaluar la posible equivalencia terapéutica de los ocho fármacos.

Representación gráfica de la eficacia relativa (ACR50) de los fármacos frente al fármaco que obtuvo mejor resultado numérico frente a placebo en eficacia (infliximab).

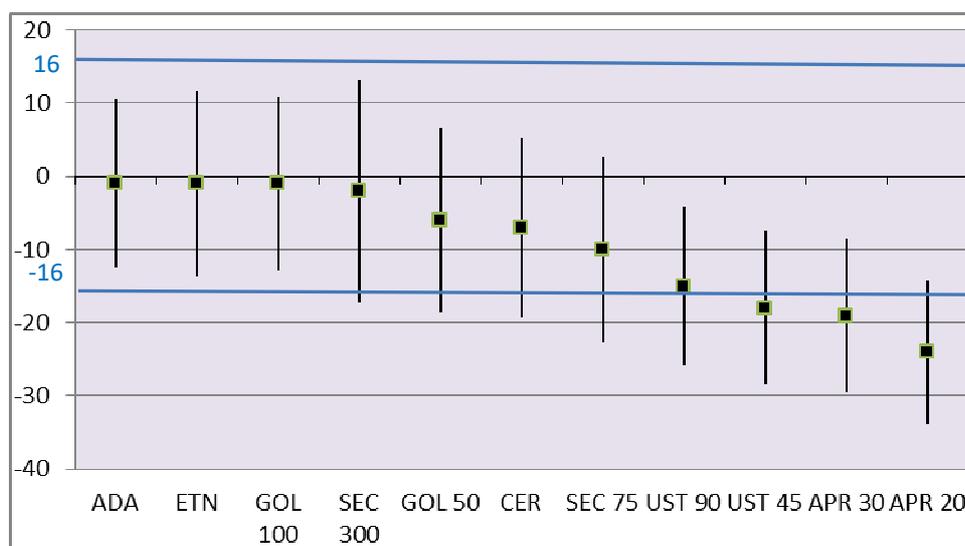


- Según la Guía ATE, de secukinumab 150 mg, obtendría el posicionamiento A. No presenta diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes. Por tanto, secukinumab 150 mg, podría declararse equivalente.
- Adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, secukinumab 300 mg y secukinumab 75 mg obtendrían el posicionamiento C. No presentan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observa una posibilidad de que existan diferencias clínicamente relevantes, pues el límite inferior del intervalo de confianza es mayor que el valor considerado como mayor diferencia permitida. De acuerdo con la Guía ATE, la probabilidad de diferencia clínicamente relevante es menor del 50% pues la mayor parte del intervalo de confianza (IC95%) se encuentra dentro del rango de equivalencia. Puesto que el fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible para el paciente por la posibilidad de una segunda línea eficaz, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, secukinumab 300 mg, secukinumab 75 mg e infliximab podrían declararse ATE con respecto a la variable ACR50. Realmente, no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre los cinco fármacos analizados y el de referencia (infliximab).
- Ustekinumab y apremilast, por su parte, obtendrían el posicionamiento F. Existe diferencia estadísticamente significativa y el IC95% excede el intervalo de equivalencia. De acuerdo con la Guía, esta diferencia encontrada será probablemente relevante, por tanto, ustekinumab y apremilast no se considerarían ATE.

### Frente a secukinumab 150mg

En el siguiente gráfico se presentan los valores de eficacia relativa respecto a un comparador común, en este caso secukinumab 150 mg, por ser el fármaco estudiado que presenta mejor resultado de eficacia tras infliximab.

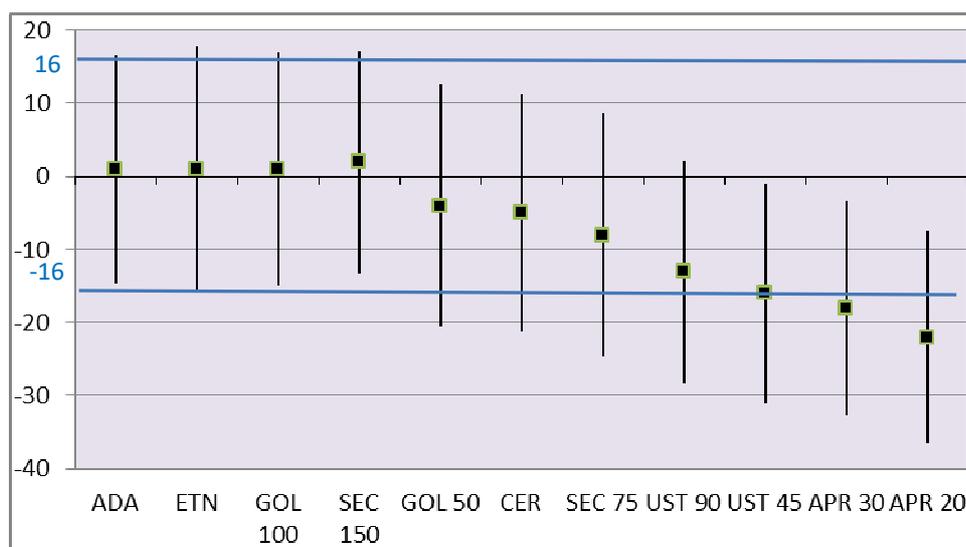
Representación gráfica de la eficacia relativa (ACR50) de los fármacos frente al fármaco que evaluamos (secukinumab 150 mg).



- Según la Guía ATE, adalimumab, etanercept y golimumab 100 mg obtendrían el posicionamiento A. No presenta diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes, podrían declararse equivalentes.
- Golimumab 50 mg, ustekinumab 90 mg, certolizumab, secukinumab 300 mg y secukinumab 75 mg obtendrían posicionamiento C. No presentan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observa una posibilidad de que existan diferencias clínicamente relevantes, pues el límite inferior del intervalo de confianza es mayor que el valor considerado como mayor diferencia permitida. De acuerdo con la Guía, la probabilidad de diferencia clínicamente relevante es menor del 50% pues la mayor parte del IC95% se encuentra dentro del rango de equivalencia.
- Ustekinumab 45 mg y apremilast obtendrían el posicionamiento F. Existen diferencias estadísticamente significativas y el IC95% excede el intervalo de equivalencia. De acuerdo con la Guía, esta diferencia será probablemente relevante, por tanto, ustekinumab 45 mg y apremilast no se consideran ATE.

### Frente a secukinumab 300mg

Representación gráfica de la eficacia relativa (ACR50) de los fármacos frente a secukinumab 300mg



- Frente a secukinumab 300mg, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, secukinumab 150 mg, secukinumab 75 mg y ustekinumab 90 mg obtendrían posicionamiento C. No presentan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observa una posibilidad de que existan diferencias clínicamente relevantes, pues el límite inferior del intervalo de confianza es mayor que el valor considerado como mayor diferencia permitida. De acuerdo con la Guía ATE, la probabilidad de diferencia clínicamente relevante es menor del 50% pues la mayor parte del IC95% se encuentra dentro del rango de equivalencia. Puesto que el fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible para el paciente por la posibilidad de una segunda línea eficaz, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, secukinumab 300 mg, secukinumab 75 mg e infliximab podrían declararse ATE con respecto a la variable ACR50. Realmente, no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre los fármacos analizados y el de referencia (secukinumab 300 mg).
- Una vez más, apremilast y ustekinumab 45mg, obtendrían posicionamiento F. Existen diferencias estadísticamente significativas y el IC95% excede el intervalo de equivalencia. De acuerdo con la Guía, esta diferencia será probablemente relevante, por tanto, ustekinumab 45 mg y apremilast no se consideran ATE

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Llevamos a cabo una búsqueda en PubMed el 09 de diciembre de 2015, con el siguiente algoritmo "psoriatic Arthritis" AND "systematic review" AND secukinumab, obteniendo un resultado(19):

-Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2015 Oct 3;

- Incluyen 12 ensayos clínicos randomizados.
- Los criterios de inclusión destacables: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en pacientes con APs cuando la respuesta a FAME sea insuficiente. Duración igual o mayor a 12 semanas.

- El comparador común para la CI es placebo y la variable usada es ACR20 que presenta una relevancia clínica escasa.
- Resultados: los pacientes tratados con etanercept, infliximab, adalimumab y golimumab tuvieron una probabilidad estadísticamente significativa mayor de lograr respuesta ACR20 en comparación con apremilast, ustekinumab y certolizumab pegol. La probabilidad de lograr respuesta ACR20 con secukinumab a dosis de 150 mg y 300 mg fue mayor en comparación con apremilast, ustekinumab y certolizumab pegol, pero no estadísticamente significativa.

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

#### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 09/12/2015 se realizó búsqueda bibliográfica.

1. En una primera búsqueda con las siguientes palabras clave, "indirect comparison" AND "psoriatic arthritis", se obtuvieron ocho resultados, no se incluye una carta al editor, un estudio previo de una de las CI incluidas y una CI realizada en psoriasis por tanto seleccionamos cuatro comparaciones indirectas (21)(22)(23)(24) y metaanálisis(19):

-No existe ninguna comparación indirecta de los ocho fármacos en artritis psoriásica (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, ustekinumab, certolizumab, apremilast y secukinumab).

-Existen dos publicaciones(21)(23) que incluye adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab. Estas comparaciones indirectas no muestran diferencias entre las diferentes opciones de terapia biológica para el tratamiento de artritis psoriásica.

-Fenix-Caballero S et al. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. J Clin Pharm Ther. 2013 Aug;38(4):286-93.

-Thorlund K. et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. Biologics. 2012;6:417-27.

-Las dos publicaciones restantes(24)(22) incluyen adalimumab, etanercept e infliximab. En una de ellas, adalimumab se asocia con mayor tasa de respuestas ACR70 y PASI50/75/90 en la semana 24 respecto a etanercept y una tasa de respuesta ACR70 superior a infliximab en la semana 14 pero no se mantiene en la semana 24. En este estudio no está clara la aplicación de la metodología Bucher para la determinación de los intervalos de confianza, además realizan un ajuste poblacional con una metodología distinta de la utiliza habitualmente en metarregresión (meta-regression).

La otra publicación es una comparación indirecta usando métodos bayesianos. La variable de eficacia del análisis fue ACR20 que presenta una relevancia clínica escasa. Los autores concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos evaluados.

-Kiron NY. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. J Med Econ. 2013;16(4):479-89.

-Migliore A. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. Clin Rheumatol. 2012 Jan; 31(1):133-7.

2. Segunda búsqueda con las palabras clave: "network meta-analysis" AND "psoriatic arthritis", obtuvo cuatro resultados pero no incluyen los fármacos/ indicación objeto de estudio, solamente una(25).

-Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jan 20;15:26.

Este es un metaanálisis que incluye ensayos con diferente seguimiento y diseño. No incluyen ACR como variable de respuesta. Se analizan las variables de eficacia a las 12-16 semanas de infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab, tiempo que se considera insuficiente para valorar la respuesta. Existe superioridad de los anti-TNF frente al placebo en PsARC, con eficacia estadística y clínicamente significativa.

3. Tercer criterio de búsqueda: "multiple treatments meta-analysis" AND "psoriatic arthritis" ningún resultado.
4. Último criterio de búsqueda: "multiple treatments" AND "psoriatic arthritis" ningún resultado.

### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Ante la falta de comparaciones directas e indirectas, vamos a recurrir a la elaboración de una propia que incluya todos los fármacos biológicos indicados en artritis psoriásica. Para que se considere apropiado el empleo de la metodología de comparaciones indirectas de tratamientos es necesario que las características de los sujetos, el diseño metodológico de los estudios y la terapia de grupo de control sean similares.

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos publicados para cada uno de los fármacos estudiados (con indicación aprobada en AP) con los siguientes criterios de inclusión (basándonos en las características de autorización):

- Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado con placebo que evalúe eficacia en artritis psoriásica.
- Duración mínima del estudio 24 semanas.
- Inclusión de pacientes con AP. Si existen pacientes con AP y psoriasis, los criterios de inclusión deben ser claramente diferenciados.
- Pacientes con respuesta inadecuada a FAME, de 3 a 5 articulaciones afectadas, tratamiento concomitante con MTX, corticosteroides orales (si dosis equivalente a < 10 mg/día de prednisona), no tratamiento previo con FAME concomitante (a excepción de MTX).
- Si los estudios incluyen pacientes tratados previamente con anti TNF deben aportar el análisis por subgrupos.

Se utilizaron los términos MeSH: "Arthritis, Psoriatic".

La búsqueda: "*Arthritis, Psoriatic*" AND *adalimumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 17 resultados, de los cuales seleccionamos por criterios de inclusión el estudio ADEPT (26) (se excluyen los estudios de extensión y subanálisis del estudio ADEPT).

La búsqueda: "*Arthritis, Psoriatic*" AND *etanercept*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 25 resultados, de los cuales seleccionamos uno (27).

La búsqueda: "*Arthritis, Psoriatic*" AND *infliximab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 24 resultados, de los cuales seleccionamos por criterios de inclusión el estudio IMPACT 2 (28) (se excluyen los estudios de extensión y subanálisis del estudio IMPACT).

La búsqueda: "*Arthritis, Psoriatic*" AND *golimumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 11 resultados, de los cuales seleccionamos del estudio GO-REVEAL(29) (se excluyen los estudios de extensión del estudio GO-REVEAL).

La búsqueda: "*Arthritis, Psoriatic*" AND *ustekinumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo siete resultados, de los cuales seleccionamos PSUMMIT 1 (30).

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *certolizumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo seis resultados, de los cuales seleccionamos (RAPID-PsA)(31) (se excluyen los estudios de extensión del estudio).

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *apremilast*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo tres resultados, de los cuales seleccionamos PALACE-1 (32).

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *secukinumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo tres resultados, de los cuales seleccionamos dos, FUTURE 1 y FUTURE 2 (17) (18).

Todos los fármacos indicados en artritis psoriásica disponen de ensayos clínicos pivotaes en fase III con diseño similar, controlados con placebo y poblaciones comparables en los que se evalúa eficacia y seguridad.

En el caso del ensayo pivotal de certolizumab (31), se incluyen u 19% de pacientes con tratamiento anti-TNF previo pero para esta evaluación incluimos los datos del subgrupo naive a terapia biológica.

En el caso del ensayo pivotal de apremilast (32), en los criterios de inclusión limitan los pacientes con fallo previo a anti-TNF a  $\leq 10\%$  de los pacientes incluidos en el estudio. El análisis por subgrupos de la población naive a tratamiento biológico publicado, no podemos usarlo en la CI puesto que se realizó sobre la variable principal (ACR20 semana 16) y no sobre una variable más robusta. Dado que el porcentaje de los pacientes con fallo a tratamiento biológico previo incluidos es escaso y que este se suspendió como mínimo tres meses antes de la aleatorización asumimos esta limitación. Por otro lado, los pacientes se consideraron no respondedores cuando existía menos de 20% de mejora respecto al valor basal en el número de articulaciones inflamadas/dolorosas. Consideramos que este valor favorece la tasa de respuesta del ensayo respecto a otros estudios que realizan esta intervención cuando existe menos de 5% de mejora.

En los ensayos de secukinumab, aproximadamente el 60% de los pacientes, en FUTURE 2, y el 70%, en FUTURE 1, estaban obligados a ser naive al tratamiento con anti TNF. Como realizan un análisis por subgrupos para la CI usaremos los datos en pacientes naive. El hecho de emplear un subgrupo de pacientes para realizar la comparación indirecta, no está exento de limitaciones y probabilidad de sesgo, pues se vulnera el análisis estadístico y el cálculo de tamaño de muestra del estudio. No obstante, ante la falta de comparaciones directas del fármaco evaluado, y la necesidad de establecer su eficacia comparada con el resto de alternativas, asumimos esta limitación y procedemos a realizar la comparación indirecta con el subgrupo de pacientes naive a terapia biológica.

Tabla comparativa características de los ensayos pivotaes de los fármacos objeto de estudio.									
	ADEPT (Adalimumab)	Mease et al (Etanercept)	IMPACT-2 (Infliximab)	GO-REVEAL (Golimumab)	PSUMMIT 1 (Ustekinumab)	RAPID-PsA (Certolizumab pegol)	PALACE 1 (Apremiast)	FUTURE 1 (Secukinumab)	FUTURE 2 (Secukinumab)
Número pacientes totales	289	205	200 *	405	615	409	504	606	397
Criterios de inclusión	Edad >18 años, moderada o grave PsA, al menos 3 articulaciones afectadas, inadecuada respuesta o intolerancia a AINE.	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas, inadecuada respuesta a FAME o intolerancia a AINE.	PsA con >5 articulaciones and CRP >15 mg/l y/o rigidez matutina >45 minutos; inadecuada respuesta a FAME o AINE.	PsA con al menos 3 articulaciones afectadas, con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o AINE.	Edad >18 años, PsA con >5 articulaciones and CRP > 3 mg/L, con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o AINE	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas, >= 1 tratamiento previo con FAME	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o/y tratamiento biológico	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o/y tratamiento biológico	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o/y tratamiento biológico
Terapia previa anti-TNF	Citado como criterio de exclusión.	No citado como criterio de exclusión, pero los pacientes con terapia anti-TNF previa no fueron incluidos	Citado como criterio de exclusión.	Citado como criterio de exclusión, también se excluyen pacientes con efalizumab y rituximab previo.	Citado como criterio de exclusión, también se excluyen pacientes con efalizumab, rituximab y natalizumab previo	Se incluyen pacientes con y sin anti-TNF previo; realizan un análisis por subgrupos para las variables más relevantes.	Se incluyen pacientes con y sin anti-TNF previo; realizan un análisis por subgrupos para las variables más relevantes.	Se incluyen pacientes con y sin anti-TNF previo; realizan un análisis por subgrupos para las variables más relevantes.	Se incluyen pacientes con y sin anti-TNF previo; realizan un análisis por subgrupos para las variables más relevantes.
Tratamiento concomitante aceptado	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides y AINE	MTX, sulfasalazina, leflunomida. Dosis bajas corticosteroides	Dosis bajas corticosteroides y AINE	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides
EFICACIA	Principal	ACR20 sem 12	ACR20 sem 14	ACR20 sem 14	ACR20 sem 24	ACR20 sem 12	ACR20 sem 16	ACR20 sem 24	ACR20 sem 24
	Secundaria	ACR20 sem 24, ACR50 y ACR70, PsARC, HAQ, SF-36 y PASI50 and PASI75 en sems 12 y 24	ACR20 sem 24, ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, duración rigidez matutina (minutos), dactilitis, SF-36 en sem 24.	ACR20 en sem 24, ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 y nivel PCR en sem 14 y 24	ACR20 sem 24, ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 en sem 24	ACR20 sem 24, ACR50, ACR70, PASI50, PASI75, HAQ en sem 24	ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 en sem 24	ACR50, ACR70, HAQ, PASI, DAS28, CRP, SF-36 en sem 24	ACR50, ACR70, HAQ, PASI, DAS28, CRP, SF-36 en sem 24
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos
	Secundaria	Examen físico, pruebas de laboratorio	Infecciones, suspensión de tratamiento, pruebas de laboratorio	Pruebas de laboratorio	Pruebas de laboratorio	Infecciones, suspensión de tratamiento	-	Infecciones, suspensión de tratamiento, defunción	Infecciones, suspensión de tratamiento, defunción

Seguimiento	24 semanas					
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Número de pacientes	ADEPT		Mease et al		IMPACT-2		GO-REVEAL			PSUMMIT 1			RAPID-Psa			PALACE 1			FUTURE 1			FUTURE 2		
	A N=151	P N=162	E N=101	P N=104	I N=100	P N=100	G		P N=113	U		P N=206	C		AP 30 mg N=168	P N=168	S		P N=202	S		P N=98		
							50 mg N=146	100mg N=146		45mg N=205	90mg N=204		200mg Q2W	400mg Q4W			150mg N=202	75mg N=202		150mg N=100	300mg N=100			
Edad (años) media (SD)	48.6 (12.5)	49.2 (11.1)	47.6 (18.76)a	47.3 (21.73)a	47.1 (12.8)	46.5 (11.3)	45.7 (10.7)	48.2 (10.9)	47.0 (10.6)	48.0 (39.55)a	47.0 (38.55)a	48.0 (39.57)a	48.2 (12.3)	47.1 (10.8)	51.4 (11.72)	48.5 (11.2)	49.6 (11.8)	48.8 (12.2)	48.5 (11.2)	49.6 (11.8)	46.9 (12.6)	46.5 (11.7)	49.9 (12.5)	
Masculino (%)	56	55	57	45	71	51	61	59	61	52	57	52	46.4	45.9	45	52	48	42	48	48	51	45	40	
Duración de PsA (años): media(SD)	9.8 (8.3)	9.2 (8.7)	9.0(+ja)	9.2(-ja)	8.4 (7.2)	7.5 (7.8)	7.2 (6.8)	7.7 (7.8)	7.6 (7.9)	3.4 (1.2-9.2)a	4.9 (1.7-8.3)a	3.6 (1.0-9.7)a	9.6 (8.5)	8.1 (8.3)	8.1 (8.1)	7.3 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	
Duración de psoriasis (años): media(SD)	17.2 (12.0)	17.1 (12.6)	18.3(-ja)	19.7(-ja)	16.2 (11.0)	16.8 (12.0)	-	-	-	12.0 (4.1-22.2)a	14.1 (5.4-22.4)a	13.1 (5.3-23.5)a	-	-	15.7 (13.0)	16.5 (12.3)	-	-	-	-	-	-	-	
Número de FAMES previos: media	1.5	1.5	1.6	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Concomitant therapies during study (%)																								
Corticosteroides	-	-	19	15	15	10	13	18	17	17.6	13.7	15.5	-	-	-	-	16.8	16.8	13.4	16.8	18	23	21	
AINES	-	-	88	83	71	73	75	75	78	76.1	74.0	73.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MTX	51	50	45	49	47	45	49	47	48	48.3	49.5	46.6	63.8	65.2	52.4	53.6	59.9	60.4	61.9	60.4	44	44	51	
TJC: media (SD)	23.9 (17.3)	25.8 (18.0)	20.4(+)	22.1(-)	24.6 (14.1)	25.1 (13.3)	24.0 (17.1)	22.5 (15.7)	21.9 (14.7)	18.0 (12.29)a	20.0 (12.32)a	22.0 (13.33)a	21.5 (15.3)	19.6 (14.8)	23.1 (14.5)	23.3 (15.2)	23.8 (16.4)	23.4 (17.2)	25.1 (18.4)	23.4 (17.2)	20.2 (13.3)	24.1 (19.4)	23.4 (19.0)	
SJC: media (SD)	14.3 (12.2)	14.3 (11.1)	15.9(+)	15.3(+)	13.9 (7.9)	14.4 (8.9)	14.1 (11.4)	12.0 (8.4)	13.4 (9.8)	10.0 (7.15)a	10.0 (7.16)a	12.0 (8.19)a	11.0 (8.8)	10.5 (7.5)	12.8 (7.8)	12.8 (8.8)	12.5 (9.4)	12.7 (11.1)	14.9 (13.1)	12.5 (9.4)	11.2 (7.8)	11.9 (10.1)	12.1 (10.7)	
HAQ (0-3): media (SD)	1.0 (0.6)	1.0 (0.7)	1.1(-)	1.1(-)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)	-	-	-	1.3 (0.8-1.6)a	1.3 (0.8-1.6)a	1.3 (0.8-1.8)a	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.3 (0.7)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	
PASI score (0-72): media(SD)	7.4 (6.0)	8.3 (7.2)	-	-	11.4 (12.7)	10.2 (9.0)	9.8 (8.6)	11.1 (9.5)	8.4 (7.4)	15.3a	14.7a	14.3a	7.0 (0.6-72.0)a	8.1 (0.6-51.8)a	9.2 (9.7)	9.1 (9.5)	15.6 (13.9)	10.7 (8.8)	15.1 (11.6)	15.6 (13.9)	11.9 (8.4)	16.2 (14.3)	11.6 (8.3)	

a Mediana (rango) A: Adalimumab, E: Etanercept, I: Infliximab, G: Golimumab, U: Ustekinumab, C: Certolizumab, AP: Apremilast, S: Secukinumab, P: Placebo

**Tabla Resumen Variables de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (24 semanas)**

Variables medidas en semana 24	ADEPT		Mease		IMPACT 2		GO-REVEAL			PSUMMIT 1			RAPID-PsA*		PALACE 1&	
	A	P	E	P	I	P	G	P	G	U45	P	U90	C	P	AP	P
ACR50	N=151	N=162	N=101	N=104	N=100	N=100	50mg N=146	N=113	100 mg N=146	N=205	N=206	N=204	N=219	N=110	30mg N=168	N=168
	39%	6%	37%	4%	41%	4%	32%	4%	38%	24.9%	8.7%	27.9%	41.6%	14.5%	19.0%	4.2%
	(24.4 a 41.6)		(22.9 a 43.0)		(26.6 a 47.4)		(19.6 a 39.4)		(24.5 a 42)	(9.1 a 23.2)	(11.9 a 26.5)	(17.7 a 36.3)		(8.3 a 21.5)	(32)	(7)
RAR IC 95%	33,0%	37,0%	28,0%	33,0%	37,0%	28,0%	33,0%	33,0%	33,0%	16,1%	19,2%	27,1%	27,1%	14,9%	19,0%	4,2%
	(24.4 a 41.6)	(26.6 a 47.4)	(19.6 a 39.4)	(24.5 a 42)	(26.6 a 47.4)	(19.6 a 39.4)	(24.5 a 42)	(24.5 a 42)	(9.1 a 23.2)	(11.9 a 26.5)	(17.7 a 36.3)	(17.7 a 36.3)	(17.7 a 36.3)	(8.3 a 21.5)	(32)	(7)

A: Adalimumab, E: Etanercept, G: Golimumab, I: Infliximab, P: Placebo, U: Ustekinumab, C: Certolizumab AP: Apremilast, S: Secukinumab.

\*Datos combinados de los dos brazos de tratamiento (certolizumab 200 mg y 400 mg) en el subgrupo de pacientes que no han tenido terapia anti-TNF previa.

& Hasta un máximo del 10% de la población de estudio podría tener fallo previo a anti-TNF, pero dicho tratamiento se suspendió tres meses de la aleatorización.

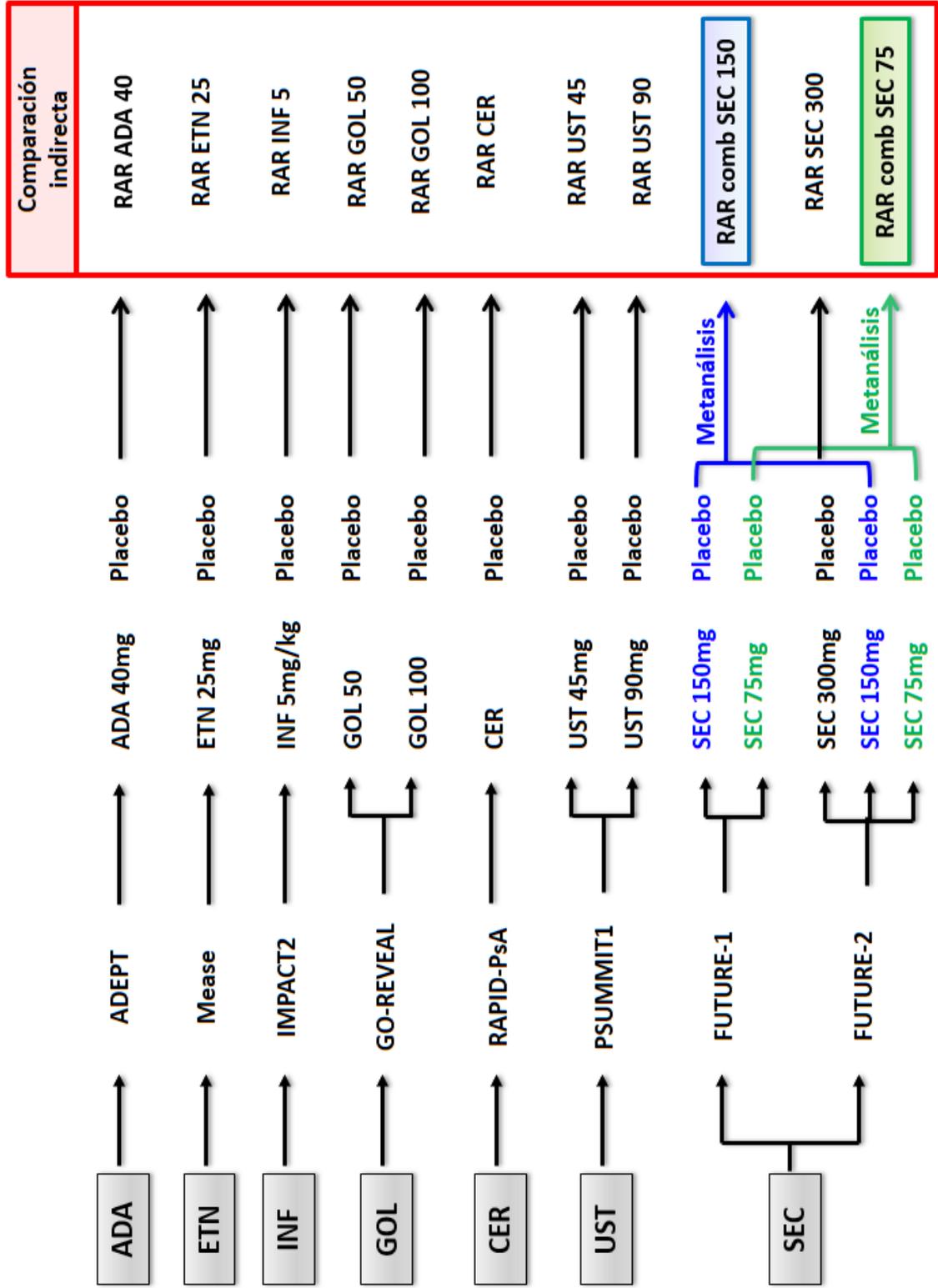
**Tabla Resumen Variables de eficacia en ensayos pivotaes de secukinumab en subgrupo naive (24 semanas)**

Variables medidas en semana 24	FUTURE 1*			FUTURE 2*		
	S	P	S	S	P	S
ACR50	150 mg N=143	N=143	75 mg N=142	300 mg N=67	N=63	75 mg N=65
	39,90%	8,40%	36,60%	38,80%	6,30%	24,60%
RAR IC 95%	31,5%	28,2%	32,5%	38,1%	38,1%	18,3%
	(22,2 a 40,7)	(19,1 a 37,4)	(19,3 a 45,6)	(24,4 a 51,8)	(24,4 a 51,8)	(6,2 a 30,3)

**COMBINACIÓN RESULTADOS EN ACR50 SEMANA 24 DE LOS ESTUDIOS FUTURE 1 Y FUTURE 2**

	RAR combinado (IC95%)	I cuadrado	p de Q Cochrane
SECUKINUMAB 150	34% (26 a 41)	-61%	0,43
SECUKINUMAB 75	24% (14 a 34)	41%	0,19

Se realizó un meta-análisis previo por el método de Der Simonian-Laird, mediante la calculadora de Joaquín Primo, en el caso de secukinumab ya que existía más de un estudio. A continuación, se realizó una comparación indirecta mediante el método de Bucher empleando la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



<b>SECUKINUMAB</b> Artritis psoriásica
<b>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</b> <b>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFFH)</b> <b>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</b>

En primer lugar, se compararon adalimumab, etanercept, golimumab, ustekinumab, certolizumab pegol, apremilast y secukinumab frente a infliximab, tomado como fármaco de referencia, ya que presenta el mejor resultado numérico frente al comparador común (placebo).

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA												
ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, CERTOLIZUMAB, APREMILAST Y SECUKINUMAB FRENTE A INFILIXIMAB												
Resultados												
Variable evaluada semana 24	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Golimumab 100mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90mg RAR (IC 95%)	Certolizumab RAR (IC 95%)	Apremilast 20 mg RAR (IC95%)	Apremilast 30 mg RAR (IC95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 75 mg RAR (IC 95%)
ACR50	4 (-9,5 a 17,5) *	4 (-10,5 a 18,5)	9 (-5,5 a 23,5)	3 (-10,5 a 16,5)	21 (8,4 a 33,6)	18 (5,1 a 30,9)	10 (-4,2 a 24,2)	27 (14,9 a 39,1)	22 (9,8 a 34,4)	5 (-11,7 a 21,7)	3 (-9,9 a 15,9)	13 (-1,5 a 27,5)
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.												

\*No diferencias estadísticamente significativas respecto a infliximab.

\*\*Diferencia estadísticamente significativa favorable a infliximab.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la variable principal que hemos elegido para determinar la equivalencia (ACR50), salvo para ustekinumab y apremilast donde existe diferencia significativa.

En segundo lugar, se compararon adalimumab, etanercept, golimumab, ustekinumab, certolizumab pegol, apremilast, secukinumab 300 mg y secukinumab 75 mg frente a secukinumab 150 mg. Se eligió secukinumab 150 mg como comparador por ser el fármaco evaluado y la dosis elegida 150 mg, por ser la dosis evaluada con mejor resultado para ACR50.

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, CERTOLIZUMAB, APREMILAST, SECUKINUMAB 300 Y 75 FRENTE A SECUKINUMAB 150 MG											
Resultados											
Variable evaluada semana 24	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Golimumab 100mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90mg RAR (IC 95%)	Certolizumab RAR (IC 95%)	Apremilast 20mg RAR (IC 95%)	Apremilast 30mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 75 mg RAR (IC 95%)
ACR50	1 (-10,3 a 12,3)	1 (-11,5 a 13,5)	6 (-6,5 a 18,5)	1 (-10,7 a 12,7)	18 (7,7 a 28,3)	15 (4,4 a 25,6)	7 (-5,1 a 19,1)	24 (14,4 a 33,6)	19 (8,7 a 29,3)	2 (-13,0 a 17,0)	10 (-2,5 a 22,5)
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.											

\*No diferencias estadísticamente significativas respecto a secukinumab 150 mg

\*\*Diferencia estadísticamente significativa favorable a secukinumab 150 mg.

No existen diferencias estadísticamente significativas en los fármacos estudiados, salvo para ustekinumab y apremilast donde existe diferencia significativa.

<b>SECUKINUMAB</b> Artritis psoriásica	<b>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</b> <b>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</b> <b>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</b>
---	--

En tercer lugar, se compararon adalimumab, etanercept, golimumab, ustekinumab, certolizumab pegol, apremilast, secukinumab 150 mg y secukinumab 75 mg frente a secukinumab 300 mg.

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, CERTOLIZUMAB, APREMILAST, SECUKINUMAB 150 y 75 FRENTA A SECUKINUMAB 300 MG											
Resultados											
Variable evaluada semana 24	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Golimumab 100mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90mg RAR (IC 95%)	Certolizumab RAR (IC 95%)	Apremilast 20mg RAR (IC 95%)	Apremilast 30mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 75 mg RAR (IC 95%)
ACR50	-1 (-16,5 a 14,5)	-1 (-17,7 a 15,7)	4 (-12,4 a 20,4)	-1 (-16,8 a 14,8)	16 (1,2 a 30,8)	13 (-2,0 a 28,0)	5 (-11,1 a 21,1)	22 (7,7 a 36,3)	18 (3,5 a 32,5)	-2 (-17,0 a 13,0)	8 (-8,4 a 24,4)

-Software ITC- Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

\*No diferencias estadísticamente significativas respecto a secukinumab 300 mg

\*\*Diferencia estadísticamente significativa favorable a secukinumab 300 mg.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

A fecha 9 de diciembre de 2015 se llevó a cabo la siguiente búsqueda bibliográfica:

Algoritmo de búsqueda:

(("Secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]) AND ("arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND (Review [ptyp] OR Guideline [ptyp])

Resultados de la búsqueda: 14 resultados, de los que ninguno incluyó una evaluación de los resultados de eficacia y seguridad de secukinumab en APs.

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

No existen guías de práctica clínica que incluyan todos los fármacos evaluados.

**Tratamiento de artritis psoriásica con biológicos.** The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics.

-Adalimumab, etanercept, infliximab y Golimumab tienen eficacia y perfil de seguridad similar. La decisión de seleccionar una u otra opción dependerá de las preferencias del paciente, del médico y el coste. Para los pacientes que requieren rápido control de la psoriasis cutánea, infliximab o adalimumab es preferido de acuerdo con la Asociación Británica de Directrices Dermatología (Grado A).

#### Manejo de la psoriasis y artritis psoriásica:

SIGN Guideline 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Sign intercollegiate guidelines network. <http://sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>.

-Adalimumab, etanercept e infliximab tienen eficacia y perfil de seguridad similar. La decisión de seleccionar una u otra opción dependerá de las preferencias del paciente, del médico y el coste.

-Se recomiendan en pacientes no respondedores o intolerantes a otras terapias (al menos dos FAME), y su uso debe ajustarse a las directrices de la British Society for Rheumatology (BSR).

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

En el Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado por la AEMPS en abril de 2016(33), se concluye que:

*Secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, actualmente autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.*

*Con los resultados disponibles hasta la fecha, secukinumab constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con artritis psoriásica que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional.*

#### CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia*

Existen cuatro informes del NICE que abordan este tema:

#### - Informe TA199 – (infiximab, adalimumab, etanercept).

4.3.2. No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente los tres fármacos. Por lo tanto, es necesario realizar una comparación con métodos indirectos.  
4.3.12. No existe evidencia suficiente de la superioridad de un fármaco sobre los otros, y se concluye que etanercept, infiximab y adalimumab son igualmente eficaces. La elección del tratamiento debe basarse en el coste, teniendo en cuenta la adquisición y los costes de administración.

- RECOMENDACIÓN:

El tratamiento normalmente se debe comenzar con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración de medicamentos, dosis y precio del producto por dosis).

El tratamiento debe interrumpirse en las personas cuya artritis psoriásica no ha mostrado una respuesta adecuada utilizando los criterios de respuesta de artritis psoriásica (PsARC) a las 12 semanas.

#### - Informe TA 220 – Golimumab (abril 2011): The review date for this guidance is June 2013.

-No existen estudios que comparen directamente golimumab con los otros anti-TNF.

- RECOMENDACIÓN:

Golimumab se recomienda como una opción para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos sólo si:

-Se utiliza como se describe para otros tratamientos anti-TNF en TA199.

-El fabricante proporciona la dosis de 100mg de golimumab al mismo precio que la dosis de 50mg.

Las principales razones para estas recomendaciones:

La evidencia no es lo suficientemente robusta como para confirmar las diferencias clínicamente importantes en la eficacia de golimumab en comparación con otros anti-TNF.

A pesar de golimumab no es tan rentable como etanercept, las estimaciones de coste-efectividad de la dosis de 50 mg de golimumab en comparación con adalimumab e infiximab son aceptables.

#### - Informe TA 313- Ustekinumab (Mayo 2014)

-No existen estudios que comparen directamente ustekinumab con otros anti-TNF.

-Ustekinumab se recomienda como una opción para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos.

-Segunda línea: si anti-TNF anterior no tuvo efectos y existieron reacciones adversas de grupo, ustekinumab puede ser utilizado en lugar de otro inhibidor de anti-TNF, mientras que si el anti-TNF pierde eficacia con el tiempo, otro anti-TNF podría ser elegido antes de ustekinumab.

#### Informe - Certolizumab (Junio 2014)

-Su uso está en línea de con lo publicado para etanercept, infiximab, adalimumab y golimumab.

#### Informe- Apremilast (post DMARDs) ID682 (Agosto 2015)

-Al no disponer de estudios head-to-head con ninguno de los comparadores pertinentes, se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis en red, considerando apremilast, adalimumab, etanercept, infiximab, golimumab, certolizumab pegol y ustekinumab.

-La mayor probabilidad de respuesta ACR20, 50 y 70 y PASI se obtuvo para infiximab 5 mg/kg. Apremilast presentó la menor probabilidad de respuesta frente al resto de tratamientos activos incluidos en el meta-análisis en red.

-Analizada la evidencia aportada, no se encontró ninguna justificación para considerar apremilast como una ventaja de seguridad respecto a las terapias disponibles actualmente.

### 5.4.3 Opiniones de expertos

- **Recomendaciones EULAR** (*European League Against Rheumatism*): Actualización 7 de diciembre de 2015. Se centran en cinco principios generales, 10 recomendaciones específicas, y un algoritmo de tratamiento(34).

El grupo de trabajo concluye que:

- Ninguno de los nuevos agentes (ustekinumab, apremilast y secukinumab) es más eficaz que los fármacos anti TNF.
- No existen diferencias de eficacia entre los diferentes agentes anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) aunque no existen comparaciones directas.
- Comentan la eficacia similar de los nuevos anti TNF biosimilares respecto a los “originales”.
- Uso de ustekinumab y secukinumab después de FAME y anti TNF reduce la capacidad de respuesta a ambos agentes, podrían usarse en pacientes en los que no sea apropiado el uso de anti TNF (comorbilidades e infecciones previas).
- Apremilast tiene una eficacia baja y limitan su uso a pacientes que no llegaron al objetivo terapéutico usando FAME convencionales o donde biológicos son inapropiados.

- **Recomendaciones GRAPPA** (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (34)):

- Recomendación condicional de secukinumab en artritis periférica con respuesta inadecuada a FAMES y biológicos.
- No realizan distinciones en eficacia para los diferentes fármacos biológicos.

Table 2. Summary of GRADE recommendations for PsA therapies, by disease domain\*

Indication	Recommended (strong)	Recommended (conditional)	Not recommended (strong)	No recommendations due to lack of evidence
Peripheral arthritis, DMARD-naive	DMARDs (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NSAIDs, oral CS, IA CS, PDE-4i		IL-12/23i, IL-17i
Peripheral arthritis, inadequate response to DMARDs	TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-17i		
Peripheral arthritis, inadequate response to biologic treatment	TNFi	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		

- A nivel nacional: **ESPOGUÍA**: A fecha de la publicación de la última edición de ésta, no estaba comercializado secukinumab.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

#### Secukinumab:

Durante la fase controlada con placebo (16 semanas), los EA que ocurren en al menos 2% de cualquier grupo de tratamiento incluyeron diarrea, náuseas, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior.

Resultados de seguridad. FUTURE 1

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Secukinumab 150 mg N (202)	Secukinumab 75 mg N (202)	Placebo N (202)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 75 mg RAR (IC 95%)	P	Secukinumab 150 mg NNH o NND (IC 95%)
<b>Efectos adversos comunes (2%)</b>							
- Nasofaringitis	19 (9.4%)	14 (6.9%)	9 (4.5%)	5.0% (0.0% a 9.9%)	2.5% (-2.0% a 7.0%)	NS	NS
- Infecciones tracto respiratorio superior	13 (6.4%)	9 (4.5%)	10 (5.0%)	1.5% (-3.0% a 6.0%)	-0.5% (-4.6% a 3.6%)	NS	NS
- Diarrea	6 (3.0%)	4 (2.0%)	6 (3.0%)	0.0% (-3.3% a 3.3%)	-1.0% (-4.0% a 2.0%)	NS	NS
- Dolor de cabeza	11 (5.4%)	11 (5.4%)	6 (3.0%)	2.5% (-1.4% a 6.4%)	2.5% (-1.4% a 6.4%)	NS	NS
- Nausea	4 (2.0%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	1.0% (-1.4% a 3.3%)	1.5% (-1.1% a 4.0%)	NS	NS
-Hipercolesterolemia	6 (3.0%)	8 (4.0%)	5 (2.5%)	0.5% (-2.7% a 3.7%)	1.5% (-2.0% a 4.9%)	NS	NS
-Hipertensión	3 (1.5%)	7 (3.5%)	5 (2.5%)	-1.0% (-3.7% a 1.7%)	1.0% (-2.3% a 4.3%)	NS	NS
-Dolor abdominal	3 (1.5%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	0.5% (-1.7% a 2.7%)	1.5% (-1.1% a 4.0%)	NS	NS
<b>Cualquier EA</b>	131 (64.9%)	122 (60.4%)	118 (58.4%)	6.4% (-3.0% a 15.9%)	2.0% (-7.6% a 11.6%)	NS	NS
<b>EA grave</b>	9 (4.5%)	5 (2.5%)	10 (5.0%)	-0.5% (-4.6% a 3.6%)	-2.5% (-6.2% a 1.2%)	NS	NS
<b>Interrupción por EA</b>	3 (1.5%)	4 (2.0%)	5 (2.5%)	-1.0% (3.7% a 1.7%)	-0.5% (-3.4% a 2.4%)	NS	NS
<b>Infarto de miocardio</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--	--	-	-
<b>Ataque cerebral</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--	--	-	-
<b>Muerte</b>	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	--	-0.5% (-0.5% a 1.5%)	NS	NS
<b>Infección o infestación</b>	67 (33.2)	53 (26.2)	47 (23.3)	9.9% (1.2% a 18.6)	3% (-5.4% a 11.4%)	p<0,05	11 (6 a 84)

Resultados de seguridad. FUTURE 2

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Secukinumab 300 mg N (100)	Secukinumab 150 mg N (100)	Placebo N (98)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
<b>Efectos adversos comunes (2%)</b>							
- Nasofaringitis	6 (6%)	4 (4%)	8 (8%)	-2.2% (-9.3% a 5.0%)	-4.2% (-10.8% a 2.5%)	NS	NS
- Infecciones tracto respiratorio superior	4 (4%)	8 (8%)	7 (7%)	-3.1% (-9.5% a 3.2%)	0.9% (-6.5% a 8.2%)	NS	NS
- Diarrea	2 (2%)	2 (2%)	3 (3%)	-1.1% (5.4% a 3.3%)	-1.1% (5.4% a 3.3%)	NS	NS
- Dolor de cabeza	7 (7%)	4 (4%)	4 (4%)	2.9% (-3.4% a 9.3%)	-0,1% (-5.6% a 5.4%)	NS	NS
- Nausea	3 (3%)	4 (4%)	4 (4%)	-1.1%(-6.2% a 4.1%)	-0,1% (-5.6% a 5.4%)	NS	NS
-Infección urinaria	2 (2%)	4 (4%)	4 (4%)	-2.1%(-6.9% a 2.7%)	-0,1% (-5.6% a 5.4%)	NS	NS
-Hematuria	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	1.0%(-2.4% a 4.4%)	2.0% (-1.9% a 5.9%)	NS	NS
-Sinusitis	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	0.0% (-2.8% a 2.8%)	1.0% (-2.4% a 4.4%)	NS	NS
-Vomitos	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	1.0% (-2.4% a 4.4%)	1.0% (-2.4% a 4.4%)	NS	NS
<b>Cualquier EA</b>	56 (56%)	57 (57%)	57 (58%)	-2.2% (-15.9% a 11.6%)	-1.2% (-14.9% a 12.6%)	NS	NS
<b>EA grave</b>	5 (5%)	1 (1%)	2 (2%)	3.0%(-2.1% a 8.1%)	-1.0% (-4.5% a 2.4%)	NS	NS
<b>Interrupción por EA</b>	2 (2%)	0 (0.0%)	3 (3%)	-1.1% (-5.4% a 3.3%)	-3.1% (-6.5% a 0.3%)	NS	NS
<b>Muerte</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--	--	-	-

A continuación, se muestra una tabla comparativa de eventos adversos más frecuentes y/o más relevantes de cada uno de los fármacos.

Resultados de seguridad	Tabla comparativa de seguridad en ensayos pivotales																		
	ADEPT		Mease		IMPACT 2		GO-REVEAL		PSUMMIT		RAPID-PsA		PALACE 1		FUTURE 1		FUTURE 2		
	A	P	E	P	I	P	G	P	U45	P	C*	P	AP30	P	S150	P	S300	P	
	N=151	N=162	N=101	N=104	N=100	N=100	50mg N=146	N=113	N=205	N=205	N=273	N=136	N=168	N=202	N=202	N=202	N=100	N=100	
Infección tracto Resp. Superior	12.6%	14.8%	21%	23%	10%	14%	12%	6%	4.4%	5.4%	7.8%	5.1%	4.2%	3.6%	6.4%	5.0%	4.0%	8.0%	7.0%
	-2.2% (-5.4 a 9.8)	-2% (-13.3 a 9.3)			-4% (-12.4 a 4.4)		6% (-0.8 a 12.8)	-1.0% (-5.1 a 3.2)			2.5% (-2.3 a 7.4)		0.6% (-3.5 a 4.7)		1.5% (-3.0 a 6.0)		-3.1% (-9.5 a 3.2)		0.9% (-6.5 a 8.2)
Nasofaringitis	9.9%	9.3%			5%	4%	7%	4%	6.3%	4.4%	8.7%	7.4%	4.76%	2.98%	9.4%	4.5%	6.0%	4.0%	8.0%
	0.6% (-7.1 a 5.9)	--			1% (-4.2 a 6.2)		3% (-2.5 a 8.5)	2.0% (-2.4 a 6.3)			3.6% (-1.4 a 8.7)		1.8% (-2.3 a 5.95)		5.0% (0.0 a 9.9)		-2.2% (-9.3 a 5.0)		-4.2% (-10.8 a 2.5)
Dolor de cabeza	6.0%	8.6%	8%	5%	6%	5%	5%	7%	5.4%	1.0%	3.6%	1.5%	10.7%	4.8%	5.4%	3.0%	7.0%	4.0%	4.0%
	-2.6 (-3.1 a 8.3)	3% (-3.7 a 9.7)			1% (-4.8 a 6.8)		-2% (-7.9 a 3.9)	4.4% (1.0 a 7.8)			2.2% (-0.8 a 5.2)		6% (0.3 a 11.6)		2.5% (-1.4 a 6.4)		2.9% (-3.4 a 9.3)		-0.1% (-5.6 a 5.4)
R. sitio inyección	6.6%	3.1%	36%	9%	7%	6%	3%	2%			7.0%	2.2%							
	3.5% (-8.3 a 1.3)	27% (16.1 a 37.9)			1% (-5.2 a 7.2)		1% (-2.8 a 4.8)	--			4.8% (0.9 a 8.7%)		--		--				
Diarrea	2.0%	5.6%							5.4%	0%	3.6%	2.9%	19%	2.4%	3.0%	3.0%	2.0%	2.0%	3.0%
	3.6% (-0.6 a 7.89)	--			--		--		5.4% (2.3 a 8.5)	0.7% (-2.9 a 4.3)			16.7% (10.3 a 23)		0.0% (-3.3 a 3.3)		-1.1% (5.4 a 3.3)		-1.1% (5.4 a 3.3)
Artralgia	2.0%	5.6%							3.4	1.5									
	3.6% (-0.6 a 7.8)	--			--		--		2% (-1 a 4.1)	0%	--				--				
Nauseas	--	--							2.9%	0%	--		18.5%	6.5%	2.0%	1.0%	3.0%	4.0%	4.0%
	--	--			--		-1% (-5.5 a 3.5)	2.9% (0.6 a 5.2)					11.9% (4.9 a 18.9)		1.0% (-1.4 a 3.3)		-1.1% (-6.2 a 4.1)		-0.1% (-5.6 a 5.4)

\*Se muestran los resultados de certolizumab combinados de las dos posologías ensayadas. A: Adalimumab, E: Etanercept, G: Golimumab, I: Infliximab, P: Placebo, U: Ustekinumab, C: Certolizumab pegol, AP: Apremilast, S: Secukinumab

<p>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)  Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</p>	<p>SECUKINUMAB  Artritis psoriásica</p>
--	---

### 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Realizamos un estudio comparativo de las reacciones adversas más comunes de los siete fármacos, tomando como comparador común infliximab, al igual que en el análisis de la eficacia. Para ello empleamos la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias.

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, CERTOLIZUMAB, ETANERCEPT Y APREMILAST FRENTE A INFLIXIMAB							
Resultados	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Certolizumab 200mg RAR (IC 95%)	Apremilast 30 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)
Infección tracto respiratorio superior	-1.8% (-13.1 a 9.5)	-2% (-16.1 a 12.1)	-10% (-20.6 a 0.6)	-3% (-12.4 a 6.4)	-6.5% (-16.2 a 3.2)	-4.6% (-10.3 a 1.1)	-1,0% (-11 a 9)
Dolor de cabeza	1.6% (-6.5 a 9.7)	-4% (-12.9 a 4.9)	1% (-7.3 a 9.3)	-5% (-11.7 a 1.7)	-1.2% (-7.7 a 5.3)	-5% (-13.1 a 3.1)	-1,0% (-8,8 a 6,8)
Reacción en lugar de inyección	-2.5% (-10.3 a 5.3)	No se muestra <i>-26% (-38.5 a -13.5) *</i>	0% (-7.2 a 7.2)	No se muestra	-3.8% (-11.2 a 3.5)	No procede	No se muestra
Nasofaringitis	0.4% (-7.9 a 8.7)	No se muestra	-2% (-9.6 a 5.6)	-1% (-7.8 a 5.8)	-2.6% (-9.8 a 4.6)	-0.8% (-7.4 a 5.8)	3,0% (-5,6 a 11,6)

-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

\*Diferencia estadísticamente significativa, con mayor número de reacciones en el lugar de la inyección en el tratamiento con etanercept.

Como se muestra en la tabla, no existen diferencias significativas entre los ocho fármacos estudiados, a excepción de las reacciones en el lugar de inyección, que es mayor en los pacientes en tratamiento con etanercept. En el caso de apremilast, al ser el único fármaco vía oral no existen reacciones en el lugar de inyección.

A continuación, se presenta una comparación indirecta de la seguridad de etanercept frente a adalimumab, golimumab, ustekinumab y certolizumab en los puntos más relevantes:

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB Y CERTOLIZUMAB PEGOL FRENTE ETANERCEPT					
Resultados					
	Adalimumab RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Certolizumab pegol 200mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)
Infección tracto respiratorio superior	0.2% (-13.4 a 13.8)	-8% (-21.1 a 5.2)	-1% (-13 a 11)	-4.5%(-16.8 a 7.8)	1,0% (-11,5 a 13,5)
Dolor de cabeza	5.6% (-3.2 a 14.4)	1% (-7.9 a 9.9)	-1.4% (-8.9 a 6.1)	0.8%(-6.5 a 8.1)	-1,0% (-8,8 a 6,8)
Reacción en lugar de inyección	23.5% (11.6 a 35.4) *	26% (14.5 a 37.5) *	No se muestra	22.2%(10.6 a 33.8) *	No se muestra

-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

\*Diferencia estadísticamente significativa con mayor proporción de reacciones en el lugar de la inyección en los pacientes con etanercept.

A la vista de los resultados, podemos deducir que los pacientes en el grupo de etanercept presentan peor tolerancia a la administración, siendo la diferencia en la reacción en el lugar de la inyección estadísticamente significativa en todos los casos. Por otra parte, hay que considerar que se trata de una comparación indirecta, y que la valoración de esta variable es realmente muy subjetiva.

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Contraindicaciones:** Reacciones de hipersensibilidad graves a secukinumab o a alguno de los siguientes excipientes: sacarosa, L-histidina, Hidrocloruro de L-histidina monohidratado, Polisorbato 80. Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas

**Infecciones:** En Infecciones activas clínicamente importantes. Se debe tener precaución cuando se valore la administración de secukinumab en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

No se han notificado en los ensayos clínicos una mayor sensibilidad a la tuberculosis. Aun así, secukinumab no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con secukinumab en los pacientes con tuberculosis latente

**Mujeres en edad fértil:** deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 20 semanas después del tratamiento. No se ha evaluado el efecto de secukinumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos de secukinumab sobre la fertilidad.

**Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de secukinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni

indirectos en términos de toxicidad para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso en el embarazo. Se desconoce si secukinumab se excreta en la leche materna. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y se desconoce si secukinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Debido a las posibles reacciones adversas de secukinumab en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después del tratamiento o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento con secukinumab para la mujer.

**Insuficiencia renal / insuficiencia hepática:** No se ha estudiado secukinumab en estas poblaciones de pacientes. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

**Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cosentyx en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** No es necesario un ajuste de la dosis.

**Enfermedad de Crohn:** El tratamiento con secukinumab puede causar exacerbaciones de la enfermedad de Crohn; Se debe realizar un estrecho control en estos pacientes.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se ha registrado algún caso de anafilaxia y urticaria. Se debe discontinuar el tratamiento con secukinumab si aparecen signos o síntomas relacionados con reacciones de hipersensibilidad.

**Interacciones:** No se deben administrar las vacunas elaboradas con microorganismos vivos simultáneamente con secukinumab.

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. No existe una evidencia directa del papel de IL-17A en la expresión de las enzimas CYP450. La formación de algunas enzimas P450 se suprime debido al aumento de citoquinas durante la inflamación crónica. Por tanto, los tratamientos antiinflamatorios, tales como secukinumab, un inhibidor de IL17A, podría normalizar los niveles de CYP450 y, en consecuencia, disminuir la exposición de las medicaciones concomitantes metabolizadas por el CYP450. Por lo que no se puede excluir que exista un efecto clínico relevante en los medicamentos de estrecho margen terapéutico, donde la dosis se ajusta de forma individual (p. ej. warfarina), que sean sustratos de CYP450. Cuando se inicie el tratamiento con secukinumab en pacientes tratados con este tipo de medicamentos, se debe considerar el realizar monitorización terapéutica.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla nº 24 Comparación de costes de SECUKINUMAB 300 mg frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%									
MEDICAMENTO									
	Secukinumab	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Infliximab#	Golimumab	Ustekinumab	Apremilast	
<b>Precio unitario (PVL+IVA) * (BotPlus)</b>	Pluma y jeringa Precargada 150 mg 549,84 €	Pluma Precargada 40mg 494,61 €	Jeringa precargada 200mg 455,99€	Jeringa Precargada 50mg 203,31 €	Vial 100 mg 1 mg. Cálculo con vial optimizado 557,73 € (1 vial) 5,58 € (1 mg) 27,9	Pluma precargada 50mg 1.074,55€	Jeringa Precargada 45mg 2.646,92€	Comprimidos 30 mg 14,08 €	
<b>Posología</b>	<b>300 mg sc</b> semanas 0, 1, 2, 3, después 300 mg mensuales empezando en la semana 4.	40 mg sc / 2 semanas	400mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg c/2 sem.	25 mg sc 2 veces por semana o 50 mg semanales	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes	45mg sc semanas 0, 4 y posteriormente c/ 12 sem.	30 mg/12 horas	
<b>nº unidades/administraciones/año</b>	Primer año: 15 dosis Años siguientes: 12 dosis	26 dosis	Primer año: 29 dosis Años siguientes: 26 dosis	52 dosis	Primer año: 8 dosis Años siguientes: 6,5 dosis	12 dosis	Primer año: 5 dosis Años siguientes: 4,3 dosis	365 dosis	
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	Primer año: 16.495,2 € Años siguientes: 13.196,16 €	12.859,86 €	Primer año: 13.223,71€ Años siguientes: 11.855,7€	10.572,1 €	Primer año 60 Kg: 13.392 € 70 Kg: 15.624 € 80 Kg: 17.856 € Años siguientes 60 Kg: 10.881 € 70 Kg: 12.694,5 € 80 Kg: 14.508 €	12.894,65€	Primer año: 13.214,80 € Años siguientes 11.381,76€	<b>10.285€</b>	
<b>Costes directos asociados **</b>	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	(Documento CAM) Coste medio preparación MIV SF 6,83 €. Coste medio administración en	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	

<b>Coste global</b> *** o coste global tratamiento/año	Primer año: 16.495,2 € Años siguientes: 13.196,16 €	12.859,86 €	Primer año: 13.223,71 € Años siguientes: 11.855,7€	10.572,1 €	Hospital de Día: 110,93 € Total primer año: 942,08 € Total años siguientes: 765,44 € Primer año 60 Kg: 14.334,08 € 70 Kg: 16.566,08 € 80 Kg: 18.798,08 € Años siguientes 60 Kg: 11.646,44 € 70 Kg: 13.459,94 € 80 Kg: 15.273,44 €	Primer año: 13.214,80 € Años siguientes 11.381,76€	10.285€
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	<b>REFERENCIA</b>	Primer año: -3.635,34 € Años siguientes: -336,30 €	Primer año: -3271,49 € Años siguientes: -1340,46 €	Primer año: -5.923,10 € Siguintes: -2.624,06 €	Primer año: 60 Kg: -2.161,12 € 70 Kg: +71,06 € 80 Kg: +2.302,88 € Años siguientes 60 Kg: -1.549,72€ 70 Kg: +263,78€ 80 Kg: +2.077,28 €	Primer año: -3.280,4 € Años siguientes: - 1.814,4 €	Primer año: -6.210,2 € Años siguientes: -2.911,06€

# No descuento oficial 7,5% (Consultado en listado diciembre 2015)

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

\*\*Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

\*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

**Tabla nº 25 Comparación de costes de SECUKINUMAB 150mg frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%**

MEDICAMENTO									
	<b>Secukinumab</b> Pluma y jeringa Precargada 150 mg	<b>Adalimumab</b> Pluma Precargada 40mg	<b>Certolizumab</b> Jeringa precargada 200mg	<b>Etanercept</b> Jeringa Precargada 50mg	<b>Infliximab#</b> Vial 100 mg 1 mg. Cálculo con vial optimizado	<b>Golimumab</b> Pluma precargada 50mg	<b>Ustekinumab</b> Jeringa Precargada 45mg	<b>Apremilast</b> Comprimidos 30 mg	
<b>Precio unitario (PVL+IVA) * (BotPlus)</b>	549,84 €	494,61 €	455,99€	203,31 €	557,73 € (1 vial) 5,58 € (1 mg) 27,9	1.074,55€	2.646,92€	14,08€	
<b>Posología</b>	<b>150 mg sc</b> semanas 0, 1, 2, 3, después 150 mg mensuales en la empezando en la semana 4.	40 mg sc / 2 semanas	400mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg c/2 sem.	25 mg sc 2 veces por semana o 50 mg semanales	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes	45mg sc semanas 0, 4 y posteriormente c/ 12 sem.	30 mg/12 horas	
<b>n° unidades/administraciones-año</b>	Primer año: 15 dosis Años siguientes: 12 dosis	26 dosis	Primer año: 29 dosis Años siguientes: 26 dosis	52 dosis	Primer año: 8 dosis Años siguientes: 6,5 dosis	12 dosis	Primer año: 5 dosis Años siguientes: 4,3 dosis	365 dosis	
<b>Coste tratamiento completo</b> o tratamiento/año	Primer año: 8.247,6 € Años siguientes: 6.598,1 €	12.859,86 €	Primer año: 13.223,71€ Años siguientes: 11.855,7€	10.572,1 €	Primer año 60 Kg: 13.392 € 70 Kg: 15.624 € 80 Kg: 17.856 € Años siguientes 60 Kg: 10.881 € 70 Kg: 12.694,5 € 80 Kg: 14.508 €	12.894,65€	Primer año: 13.214,80 € Años siguientes 11.381,76€	10.285€	
<b>Costes directos asociados **</b>	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	(Documento CAM) Coste medio preparación MIV SF 6,83 €. Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 € Total primer año: 942,08 € Total años siguientes: 765,44 €	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	
<b>Coste global ***</b>	Primer año:	12.859,86 €	Primer año:	10.572,1 €	Primer año	12.894,65€	Primer año:	10.285€	

o coste global tratamiento/año	8.247,6 € Años siguientes: 6.598,1 €	13.223,71€ Años siguientes: 11.855,7€		60 Kg: 14.334,08 € 70 Kg: 16.566,08 € 80 Kg: 18.798,08 € Años siguientes 60 Kg: 11.646,44 € 70 Kg: 13.459,94 € 80 Kg: 15.273,44 €	13.214,80 € Años siguientes 11.381,76€	
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	<b>REFERENCIA</b>	Primer año: +4.976,49 € Años siguientes: +5.257,61 €	Primer año: +2.324,5€ Sigüientes: +3.983 €	Primer año 60 Kg: +6.086,48 € 70 Kg: +8318,48 € 80 Kg: +10.550,48 € Años siguientes 60 Kg: +5.057,34€ 70 Kg: +26861,34€ 80 Kg: +8.675,64 €	Primer año: +4.967,2 € Años siguientes: + 4.783,66 €	Primer año: +2.037,4 € Años siguientes: +3.695,9 €

# No descuento oficial 7,5% (Consultado en listados diciembre 2015)

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

\*\* Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

\*\*\* Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

\*\*\*\* Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Tabla nº	MEDICAMENTO	
	<b>Secukinumab</b> 150 mg pluma precargada	<b>Infliximab biosimilar #. Remsima®, Inflectra®.</b> 1 mg. Cálculo con vial optimizado
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	549,84€	457,34 € (1 vial) 4,57 € (1 mg)
<b>Posología</b>	300 mg sc semanas 0, 1, 2, 3, después 300 mg mensuales empezando en la semana 4	5mg/Kg iv sem 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas 22.85
<b>n" unidades/administraciones-año</b>	Primer año: 15 dosis Años siguientes: 12 dosis	Primer año: 8 dosis Años siguientes: 6,5 dosis
<b>Coste tratamiento tratamiento/año</b>	Primer año: 16.495,2 € Años siguientes: 13.196,16 €	Primer año 60 Kg: 10.968 € 70 Kg: 12.796 € 80 Kg: 14.624 € Años siguientes 60 Kg: 8.911,5 € 70 Kg: 10.396,75 € 80 Kg: 11.882 €
<b>Costes directos asociados ** Cada administración:</b>	No relevantes	Coste medio preparación MIV SF 6,83 €.; Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 € Total primer año: 942,08 €; Total años siguientes: 765,44 €
<b>Coste global *** o coste global tratamiento/año</b>	Primer año: 16.495,2 € Años siguientes: 13.196,16 €	Primer año 60 Kg: 11.910,08 € 70 Kg: 13.738,08 € 80 Kg: 15.566,08 € Años siguientes 60 Kg: 9.676,94 € 70 Kg: 11.162,19 € 80 Kg: 12.647,44 €
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	REFERENCIA	Primer año 60 Kg: -4.585,12 € 70 Kg: -2.757,12 € 80 Kg: -929,12 € Años siguientes 60 Kg: -3.519,22 € 70 Kg: -2.033,97 € 80 Kg: -584,72 €

#### #Cálculo costes de dispensación Hospitalaria:(35)

Primer año: Visita de inicio + 11 visitas sucesivas

Dispensación mensual.

Según datos del "Catálogo de Productos y Facturación Servicio de Farmacia Hospitalaria" - Insalud. 2009:

- Coste minuto farmacéutico: 0,68 €
- Coste minuto técnico: 0,32 €

#### **Primer año:**

##### **1ª visita:**

20 minutos farmacéutico: 13,60 €

5 minutos técnico: 1,6 €.

**Coste estimado: 15,20 €**

##### **Visitas sucesivas:**

5 minutos técnico.

Coste estimado: 1,6 €

11 visitas sucesivas al año.

**Coste estimado: 17,60 €**

Total anual: 32,80 € por cada paciente.

##### **Años sucesivos:**

Total anual: 19,2 € por cada paciente.

Estos costes representan un impacto inferior al 5% de los costes asociados a la administración en hospital de día de otras alternativas e inferior al 0,5% del coste total anual de las alternativas terapéuticas por lo que no se tienen en cuenta en el análisis económico.

La evaluación económica se ha hecho teniendo en cuenta el precio notificado (diciembre 2015).

Los costes de infliximab se han calculado con el máximo aprovechamiento de viales. Serían algo mayores a los consignados si incluimos los costes de administración, o si se desperdiciara parte de los viales.

Estos precios están sujetos a ofertas propias de cada hospital, no se ha aplicado ningún descuento.

Atendiendo a estos costes incrementales, la terapia más económica (paciente con peso medio de 70 Kg) es secukinumab de 150mg, seguido de etanercept, infliximab biosimilar, ustekinumab, certolizumab, adalimumab, golimumab e infliximab. El tratamiento con infliximab es, a priori, el más costoso durante el primer año, considerando un paciente medio de 70Kg, incluyendo la dosis de carga y no teniendo en cuenta ni el coste de administración intravenosa, ni los habituales aumentos de dosis.

### **7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

No hay disponibles estudios publicados de coste eficacia incremental que incluyan a secukinumab.

Considerando ATE los seis fármacos, aceptando que no existen diferencias en eficacia, lo interesante es realizar un análisis de minimización de costes en cada hospital adaptándolo a sus ofertas propias.

### **7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

No consideramos necesario calcular el coste eficacia incremental de secukinumab frente a infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab ya que los consideramos alternativas terapéuticas equivalentes (ATE), aceptando que no existen diferencias clínicamente relevantes en eficacia y seguridad, según los resultados expuestos. Si finalmente se consideran ATE, los costes se encontrarían sujetos a las posibles ofertas por la aparición de competencia entre las alternativas disponibles.

Tendría sentido realizar un análisis de minimización de costes según las ofertas en los hospitales.

Debemos tener en cuenta que la EMA el 20 de noviembre de 2015 ha publicado la opinión positiva para la autorización de comercialización del biosimilar de etanercept, donde se espera una reducción de precio con respecto al biotecnológico innovador, y los costes del resto de alternativas se regulen previsiblemente a la baja para poder competir con los medicamentos biotecnológicos biosimilares (infliximab y etanercept).

### **7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital**

Los autores del estudio CALIPSO(36) (2010), estiman que aproximadamente el 0,2% de la población española (46.507.760), según Instituto Nacional de Estadística a 1/1/2014) padece artritis psoriásica, lo que supondría 93.016 personas. Esta prevalencia está estimada usando datos de investigación poblacional estadounidense; otros datos basados en investigación de registros médicos, quizá más próximos a la estimación de la población que estaba siendo tratada realmente, estiman una prevalencia del 0,1%, que supondría 46.508 pacientes. De éstos, según el estudio CALIPSO, el 51,8% (N=24.091) estaban en tratamiento con anti-TNF, con o sin otros FAME asociados. Teniendo esto en cuenta, podemos hacer un cálculo aproximado del coste que supondría cada anti-TNF propuesto.

Según el Catálogo Nacional de Hospitales 2013, existe una cama por cada 381 personas en Andalucía, por lo que, para un hospital estándar de 500 camas, se estima un total de 190.500 habitantes. De estos, el 0,1% (191) presentarían artritis psoriásica y unos 99 estarían en tratamiento con anti-TNF. En la práctica, muchos pacientes con artritis psoriásica pueden estar siendo tratados bajo la indicación de psoriasis.

<b>Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>		
<b>INFLIXIMAB</b> (para peso estándar de 70Kg, con máximo aprovechamiento de viales, sin incluir costes de administración ni aumentos de dosis)		
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
99	Primer año: 15.624 € Resto de tratamiento: 12.695€	1.546.776€ 1.256.805€
<b>ADALIMUMAB</b>		
99	12.859,9 €	1.273.130 €
<b>ETANERCEPT</b>		
99	10.572,1 €	1.046.638€
<b>GOLIMUMAB</b>		
99	12.894,65€	1.276.570€
<b>USTEKINUMAB</b>		
99	Primer año: 13.214,80 € Años siguientes 11.381,76€	1.308.265€ 1.126.794€
<b>CERTOLIZUMAB</b>		
99	Primer año: 13.223,71€ Años siguientes: 11.855,7€	1.309.147€ 1.173.684€
<b>APREMILAST</b>		
99	10.285€	1.018.215€
<b>SECUKINUMAB</b>		
99	Primer año: 16.495,2 € Años siguientes: 13.196,16 €	1.633.025€ 1.306.420€

Se estima que durante un año serán tratados, en un hospital medio de 500 camas, un total de 99 pacientes con algún biológico.

#### **7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede

### **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

#### **8.1 Descripción de la conveniencia**

Adalimumab, etanercept, golimumab, ustekinumab, certolizumab y secukinumab se administran de forma subcutánea, pero la frecuencia de administración es diferente: adalimumab es semanal, golimumab mensual, etanercept dos veces a la semana (dosis de 25 mg) o una vez a la semana (dosis de 50mg), ustekinumab es trimestral, certolizumab cada dos semanas y secukinumab mensual. Infliximab requiere una administración intravenosa cada 8 semanas en el hospital de día. Apremilast es el único de administración oral dos veces al día, en este sentido se debe potenciar la adherencia al tratamiento para no comprometer la eficacia.

#### **8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento**

No se ha evaluado en ninguno de los dos estudios la repercusión de esta adherencia en la efectividad o eficacia del tratamiento con secukinumab.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

Existen actualmente siete terapias biológicas disponibles para el tratamiento de AP (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, ustekinumab y el fármaco evaluado secukinumab). Además, apremilast es un nuevo fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que se administra vía oral. La dosis aprobada en psoriasis en placas de secukinumab es de 300 mg de secukinumab, y es a la que nos referiremos en adelante.

La eficacia de secukinumab en AP se ha estudiado en dos ensayos clínicos, comparado con placebo, se ha administrado a pacientes candidatos a terapia biológica, y en una menor proporción en pacientes con fracaso a terapia biológica previa. La principal limitación de todos los estudios disponibles es la comparación con placebo, incluso existiendo alternativas suficientes.

Ante la necesidad de posicionar el fármaco respecto a otras alternativas, resulta adecuado realizar una comparación indirecta.

Consideramos el ACR50 una variable de gran relevancia y robustez para la comparación de los fármacos y poder declararlos alternativas terapéuticas equivalentes. Así, la tasa de respuesta de ambos grupos (control y experimental) en la comparación indirecta reportará mayor fiabilidad que el ACR20 a la semana 24, considerando que, en los estudios, existen pacientes que abandonan el tratamiento ante la falta de respuesta.

En la comparación indirecta entre los fármacos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas excepto para ustekinumab y apremilast. Se ha evaluado la posibilidad de considerar alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en eficacia. Para ello, se eligió una diferencia  $\delta=16\%$  como límite de diferencia relevante. Este valor resulta acorde a las referencias disponibles. Si no se consigue el objetivo en primera línea, existen opciones eficaces en segunda línea sin que el paciente sufra un perjuicio grave/irreversible. Dada la eficacia relativa del fármaco evaluado, podríamos considerar que secukinumab es alternativa terapéutica equivalente a infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab. Según la aplicación del algoritmo, podrían considerarse infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, ustekinumab 90mg y secukinumab como ATE en cuanto a la eficacia medida según ACR50 a las 24 semanas.

Secukinumab presenta un perfil de seguridad aceptable, que muestra como reacciones adversas más frecuentes infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y dolor de cabeza. Puede considerarse una seguridad a un nivel similar al resto, lo que tendrá que confirmarse en la farmacovigilancia postcomercialización, teniendo en cuenta que se trata de un nuevo mecanismo de acción.

La reacción adversa más frecuente en todos los fármacos (salvo apremilast) es la infección en el tracto respiratorio superior, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En etanercept, sin embargo, la reacción en el sitio de la inyección es más frecuente que en el resto de fármacos y alcanza diferencia estadísticamente significativa. Este dato no se muestra en el caso de ustekinumab y secukinumab. En el caso de apremilast, único fármaco administrado vía oral, la reacción adversa más frecuente son las reacciones gastrointestinales (diarrea y náuseas).

#### B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Atendiendo a la consideración como alternativas terapéuticas equivalentes de adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab de 300mg y de 150mg, certolizumab y ustekinumab de 90mg, es necesario realizar un análisis de minimización de costes. La terapia más económica es secukinumab de 150mg, seguido de etanercept, infliximab biosimilar, ustekinumab, certolizumab, adalimumab, golimumab e infliximab.

El tratamiento con infliximab es, a priori, el más costoso durante el primer año, considerando un paciente medio de 70Kg, incluyendo la dosis de carga y no teniendo en cuenta ni el coste de administración intravenosa, ni los habituales aumentos de dosis.

## 9.2 Decisión

C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente de adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, golimumab, certolizumab y ustekinumab de 90mg en el tratamiento de la artritis psoriásica en pacientes con respuesta inadecuada a FAME.

Puede emplearse como tratamiento de primera línea biológica o en pacientes refractarios a cualquiera de los otros agentes biológicos aprobados en esta indicación.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No procede

## 9.4 Plan de seguimiento

Se recomienda protocolo de uso con los servicios implicados una vez conocidos los costes y ofertas correspondientes, en el que se establezcan los medicamentos recomendados en la mayoría de los pacientes naive o pretratados. El seguimiento de los protocolos establecidos se podrá garantizar con el seguimiento realizado en el momento de la primera dispensación en el Servicio de Farmacia.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May;8(2):245–61.
2. van Kuijk AWR, DeGroot J, Koeman RC, Sakkee N, Baeten DL, Gerlag DM, et al. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. *PloS One*. 2010;5(9).
3. Kogan, Nora. Psoriasis y artropatía psoriásica: epidemiología, manifestaciones clónicas y enfermedades asociadas. *Rev Latinoam Psoriasis Artritis Psoriásica*. 2010;1:36–54.
4. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2006 Sep;10(31):iii – iv, xiii – xvi, 1–239.
5. Portal estadístico. Árbol de información estadística. Área de inteligencia de gestión / SGTI /subsecretaría/MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet]. [cited 2015 Nov 25]. Available from: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/Docs/InformesCMBD/2012/Hospitalizaci%C3%B3n/Informes%20Individuales%20por%20GRD%20AP/A%C3%B1o%202012%20GRD%20AP%20241.htm>
6. Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo J de D, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011 Jun;7(3):179–88.
7. Ficha técnica de secukinumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf)

8. Ficha técnica de adalimumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Mar 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
9. Ficha técnica de etanercept. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Mar 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
10. Ficha técnica de infliximab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. 2009 [cited 2015 Mar 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
11. Ficha técnica de golimumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. 2009 [cited 2015 Mar 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
12. Ficha técnica de ustekinumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
13. Ficha técnica certolizumab pegol. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
14. Ficha técnica de apremilast. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf)
15. ClinicalTrials.gov. Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) (FUTURE 1). [Internet]. [cited 2015 Nov 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392326?term=secukinumab+AND+Psoriatic+Arthritis+AND+Phase+III.&rank=6>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 2) [Internet]. [cited 2015 Nov 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=secukinumab+AND+Psoriatic+Arthritis+AND+Phase+III.&rank=3>
17. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329–39.
18. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46.
19. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct 3;
20. Alegre-del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clin Barc* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.033>
21. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):286–93.

22. Migliore A, Bizzi E, Broccoli S, Laganà B. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):133–7.
23. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biol Targets Ther*. 2012;6:417–27.
24. Kirson NY, Rao S, Birnbaum HG, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Med Econ*. 2013;16(4):479–89.
25. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurdin D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 20;15:26.
26. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279–89.
27. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264–72.
28. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150–7.
29. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976–86.
30. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9.
31. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 16;
32. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020–6.
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriásica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasica.pdf>
34. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec 7;
35. Bravo Lázaro, C, Cantudo Cuenca, MD, Sierra Sánchez, JF. Apremilast en artritis psoriásica. Informe Génesis-SEFH. Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH. [Internet]. 2015. Available from: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com\\_content&view=article&id=16&Itemid=19](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=16&Itemid=19)
36. López-Estebarez JL, Zarco-Montejo P, Escalas-Taberner J, García-Rodríguez M, García-Llorente JF, García-Calvo C. [Clinical management of psoriatic arthritis in Spain: the CALIPSO study]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010 Sep;101(7):629–36.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** M<sup>a</sup> Dolores Cantudo Cuenca, Silvia Fénix Caballero
- **Institución en la que trabaja:** Servicio Andaluz de Salud.
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA (SAFH).

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: M<sup>a</sup> Dolores Cantudo Cuenca
- 2-Tutor/a: Silvia Fénix Caballero

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA





