

INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

2017

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

Salvador Grutzmancher Sainz

Secretario

Pedro Acosta Robles

Responsables páginas web:

GHEMA-SAFH: Juan Hidalgo Cabrera

GFTHA-SAS: Jorge Díaz Navarro

GHEMA

Emilio J. Alegre del Rey

Javier Bautista Paloma

Manuel J. Cárdenas Aranzana

María Espinosa Bosch

María José Gimeno Jordá

Francisco Sierra García

Jesús Francisco Sierra Sánchez

Coordinadora: Silvia Fénix Caballero

INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS 2017

Libro de capítulos

Edita: Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH)

Editor de contenido y diseño: Silvia Fénix Caballero

ISBN: 978-84-617-9762-2

Fecha: 28/10/2017

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 2017.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

- 1.- CARFILZOMIB con dexametasona en segunda línea en mieloma múltiple**
Andrés Sánchez Ruíz, María Belén Domínguez Aguado
- 2.- CARFILZOMIB en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída**
Yolanda Borrego Izquierdo, Raquel Saldaña Soria, Emilio J. Alegre del Rey.
- 3.- ELOTUZUMAB en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo**
Emilio J. Alegre del Rey, Rocío Asensi Díez
- 4.- IBRUTINIB en Leucemia Linfática Crónica (en primera línea pacientes no fit)**
Pablo Nieto Guindo, Francisco Sierra García
- 5.- IBRUTINIB combinado con Rituximab y Bendamustina en Leucemia Linfofocítica Crónica**
María Belén Domínguez Aguado
- 6.- IXEKIZUMAB en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave**
Cristina Palomo Palomo, Silvia Fénix Caballero
- 7.- NECITUMUMAB: primera línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina en cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado o metastásico**
María Eugenia Blanco Rivas, Emilio J. Alegre del Rey, Jenifer González Chávez
- 8.- NIVOLUMAB e IPILIMUMAB en melanoma avanzado primera línea**
María Isabel Guzmán Ramos, Emilio J. Alegre del Rey, Dulce Guerra Estévez.
- 9.- PANOBINOSTAT en combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador**
Esaú Aguilar del Valle, José Antonio Marcos Rodríguez, Elia Romero Carreño.
- 10.- PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en segunda línea**
Mercedes Manzano García, Pablo Montejano Hervás, Inmaculada Reyes Torres, Emilio J. Alegre del Rey, Manuel J. Cárdenas Aranzana
- 11.- RUXOLITINIB en Mielofibrosis primaria y secundaria**
Esmeralda Rodríguez Molíns, Emilio J. Alegre del Rey, Juan Carlos García de Paredes Esteban
- 12.- TERIFLUNOMIDA Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante**
Cristina García Fernández y Ruth Ubago Pérez

ISBN: 978-84-617-9762-2

Fecha: 28/10/2017

1.- CARFILZOMIB con dexametasona en segunda línea en mieloma múltiple

AUTORES

Andrés Sánchez Ruíz
María Belén Domínguez Aguado

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

CARFILZOMIB con dexametasona en segunda línea en Mieloma Múltiple

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2017
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

Tabla de contenido

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.	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.....	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	11
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	17
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	17
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.	18
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	21
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	17
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	21
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	21
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	21
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	23
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	23
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	23
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	24
5.4.1 Guías de Práctica clínica	24
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	24
5.4.3 Opiniones de expertos.....	25

5.4.4 Otras fuentes.....	25
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	27
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	27
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	27
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	27
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	32
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	33
7. AREA ECONÓMICA.....	35
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	35
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	36
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	36
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	37
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	37
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	37
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	37
8.1 Descripción de la conveniencia.....	37
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	37
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	38
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	38
9.2 Decisión.....	39
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	39
9.4 Plan de seguimiento.....	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	44

Glosario:

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad	MMR/R: Mieloma Múltiple en recaída o refractario
BTZ: Bortezomib	NA: No alcanzado
CEI: Coste Eficacia Incremental	NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
CFZ: Carfilzomib	OR: Odds Ratio
CICr: Aclaramiento de creatinina	PMD: Pomalidomida
DLP: Doxorrubicina liposomal pegilada	PS: Performance Status
DXM: Dexametasona	RAR: Reducción Absoluta de Riesgo
EA: Eventos adversos	RC: Respuesta Completa
EC: Ensayo Clínico	RG: Respuesta Global
FISH: Hibridación in situ Fluorescente	RP: Respuesta Parcial
FT: Ficha técnica	SC: Superficie corporal
GPC: Guías de práctica clínica	SG: Supervivencia Global
HR: Hazard Ratio	SLP: Supervivencia Libre de Progresión
ITT: Análisis por Intención de Tratar	SP: Sangre Periférica
ITTm: Análisis por Intención de Tratar modificado	TMO: Trasplante de médula ósea
IV: Intravenosa	TPH: Trasplante Progenitores Hematopoyéticos
LND: Lenalidomida	TRG: Tasa de respuesta global
LSN: Limite Superior de Normalidad	
MM: Mieloma Múltiple	

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: Sánchez Ruíz A, Domínguez Aguado MB. CARFILZOMIB con dexametasona en segunda línea en mieloma múltiple. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Marzo 2017 (revisado junio 2017).

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: Carfilzomib

Indicación clínica solicitada: Tratamiento con dexametasona en segunda línea del mieloma múltiple.

Autores / Revisores: Sánchez Ruíz A, Domínguez Aguado MB.

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: 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: Carfilzomib

Nombre comercial: Kyprolis®

Laboratorio: Amgen

Grupo terapéutico. Denominación: Otros agentes antineoplásicos Código ATC: L01XX

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: H (uso hospitalario)

Información de registro: Procedimiento centralizado EMA. Está categorizado como Medicamento Huérfano.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Polvo para solución para perfusión 60 mg	1 vial	709152	1392,56€

Medicamento afectado por deducción del 4% establecida en el RDL 8/2010.

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 κ o λ , o IgA κ o γ , y cuyo comportamiento clínico es heterogéneo y muy variable¹.

Tabla 1. Descripción del problema de salud	
Definición	<p>Proliferación de células plasmáticas malignas que puede presentarse de distinta forma; gammapatía monoclonal de significancia indeterminada, amiloidosis primaria, mieloma no secretor y plasmocitoma aislado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomático: componente monoclonal en plasma IgG o IgA $\geq 3\text{g/dL}$ o proteína de Bence-Jones $\geq 500\text{mg/24h}$ y/o células plasmáticas clonales de médula ósea 10%-60% y ausencia de amiloidosis o síntomas definitorios de mieloma. • Sintomático: células plasmáticas clonales de médula ósea $\geq 10\%$ o biopsia que demuestre plasmocitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes: calcio $\geq 1\text{mg/dL}$ mayor que el límite normal, insuficiencia renal o ClCr 40ml/min, anemia, una o más lesiones osteolíticas, células plasmáticas clonales $\geq 60\%$, ratio FLC plasmático ≥ 100 (incluyendo kappa) o $< 0,01$ (incluyendo lambda).(NCCN)
Principales manifestaciones clínicas	Destrucción ósea, insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, infecciones bacterianas persistentes o recurrentes, hiperviscosidad.
Incidencia y prevalencia	En Europa la incidencia es de 4,5-6/100.000 casos al año, con una mortalidad de 4,1/100.000. El número total de defunciones en España el año 2014 fue de 1.838 y en al año 2013 de 1.736. Más presente en mujeres (1,4:1) y en ancianos.
Evolución / Pronóstico	Normalmente cursa con una fase crónica de varios años de duración seguida de una fase terminal agresiva. Para el MM en recaída o refractario (MMR/R) el pronóstico es malo, siendo la supervivencia menor a un año, mientras que en MM en recaída la supervivencia esperada es de 3 años.
Grados de gravedad / Estadiaje	Tres categorías de riesgo según concentración plasmática de $\beta 2$ -microglobulina y albúmina (ISS). Determinadas mutaciones genéticas como t(14:4), delección 17p, anormalidades en el cromosoma 1 o t(14:16) están asociadas a un peor pronóstico ² .
Carga de la enfermedad	25.451 muertes en España desde el año 1999. Desde el año 2004 se diagnosticaron 48.811 nuevos casos en España dentro de la categoría "neoplasias inmunoproliferativas y mieloma múltiple" ³ .

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente, el tratamiento del mieloma múltiple incluye inhibidores de la desacetilasa del proteosoma e histonas (bortezomib y panobinostat), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), corticoesteroides, agentes alquilantes, antraciclinas y nitrosoureas, junto a quimioterapia a altas dosis y trasplantes de células madre hematopoyéticas autólogos o alogénicos en pacientes elegibles.

Estos agentes son usados en la práctica clínica con el objetivo de alargar la remisión, es decir, tienen un **objetivo paliativo**. Las tasas de respuesta disminuyen con cada recaída sucesiva, siendo del 58% en la primera recaída y del 15% en la cuarta recaída. Para el MM en recaída refractario (MMRR) el pronóstico es malo, siendo la supervivencia menor a un año, mientras que en MM en recaída la supervivencia esperada es de 3 años².

La NCCN⁶ analiza cada una de las opciones de tratamiento para el MM en pacientes previamente tratados. En caso de recaída o progresión recomiendan, en los pacientes no candidatos a trasplante, dar terapia para MMR/R previamente tratado o la inclusión en un ensayo clínico. En el caso de candidatos a trasplante añaden, además, con categoría 1, la opción de trasplante autólogo de células madre y, tras una progresión más, trasplante alogénico. Si la recaída ocurre tras 6 o más meses una vez completada la terapia inicial, el paciente puede ser retratado con el mismo régimen. A continuación, se describen los esquemas de tratamiento propuestos en las guías NCCN como categoría 1:

Bortezomib (BTZ) + dexametasona (DMX) demostró su superioridad en resultados de supervivencia frente a dexametasona (DXM) a altas dosis en el ensayo clínico (EC) fase III APEX (n 669) con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,22 vs 3,49 meses y la supervivencia global (SG) a un año del 80% vs 66%. En un análisis de eficacia actualizado la mediana de SG fue de 29,8 meses para BTZ vs 23,7 meses para DXM. En estudios posteriores, la respuesta a BTZ mejoró de un 18% a un 34% al añadir DXM en pacientes que habían progresado a BTZ en monoterapia.

La combinación de BTZ +doxorrubicina pegilada liposomal fue aprobada por la FDA en pacientes que no habían recibido previamente BTZ. En un EC internacional fase III (n=646) la mediana de tiempo para la progresión mejoró de 6,5 meses a 9,3 meses al comparar BTZ+DPL con BTZ en monoterapia. La mediana de duración de la respuesta también mejoró de 7 a 10,2 meses.

En relación a **lenalidomida (LND) + DXM**, tiene aprobación de la FDA. Se basó en los resultados de dos estudios, el pivotal Norteamericano MM-09 y el internacional MM-10 con un total de 692 pacientes, que compararon DXM vs LND-DXM, En ambos EC la variable principal de eficacia fue el tiempo hasta progresión, cuya mediana resultó ser significativamente más grande en DXM+lenalidomida en ambos casos. La mayor parte de los pacientes incluidos en ambos estudios habían recibido previamente 3 o más líneas de tratamiento. **Lenalidomida en monoterapia** también ha sido investigada, siendo recomendada por la NCCN como opción de tratamiento en caso de pacientes intolerantes a esteroides.

Carfilzomib+LND+DXM: El EC fase III multicéntrico randomizado ASPIRE estudió la combinación lenalidomida+DXM con y sin carfilzomib en pacientes con MMRR que habían recibido de 1-3 líneas de tratamiento previas. En la combinación con carfilzomib, la mediana de SLP fue de 26,3 meses vs 17,6 meses. La mediana de duración de tratamiento también fue superior en el grupo de carfilzomib (88 vs 57 semanas).

En el ensayo ENDEAVOR fase III se comparó **carfilzomib+DXM** con BTZ+DXM, siendo la mediana de SLP de 18,7 meses vs 9,4 meses, respectivamente.

En un estudio fase II randomizado, se evaluó **pomalidomida+DXM** a dosis bajas vs pomalidomida en monoterapia, en pacientes con MMR/R que habían recibido lenalidomida+BTZ (n=221). La SLP fue de 4,2 meses para el brazo que incluía DXM vs 2,7 meses para pomalidomida en monoterapia, y la mediana de SG fue de 16,5 meses vs 13,6 meses, respectivamente. El estudio pivotal fase III multicéntrico randomizado MM-03 comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida+DXM a dosis bajas vs pomalidomida+DXM a dosis altas, en pacientes refractarios a lenalidomida y BTZ. La variable objetivo primaria, SLP, fue significativamente mayor en el brazo de pomalidomida+DXM a bajas dosis (4,0 vs 1,9 meses; HR: 0,45, $p<0.0001$) al igual que la SG, aunque sin significancia estadística (12,7 vs 8,9 meses, HR; 0,74, $p=0,285$). En un análisis posterior con una mediana de seguimiento de 15,4 meses se obtuvo una SG de 13,1 meses vs 8,1 meses (HR; 0,72, $p=0,009$). Así, pomalidomida+DXM está recomendado como opción en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo un inmunomodulador y bortezomib.

La NCCN recomienda **panobinostat+BTZ+DXM** para pacientes que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo BTZ y un inmunomodulador (tratamiento no financiado). La aprobación se basa en los resultados del ensayo PANORAMA-1 (n=768), en el que se evaluó la combinación BTZ+DXM con panobinostat o con placebo. La SLP fue mejor con panobinostat (11,9 vs 8,08 meses). El régimen que contiene panobinostat está asociado a más efectos adversos serios: trombocitopenia (67% vs 31%), linfopenia (53% vs 40%), neuropatía periférica (18% vs 5%). En el ensayo PANORAMA-2 de fase II con un único brazo se evaluó panobinostat+BTZ+DXM en pacientes en recaída, refractarios a BTZ. La TRG fue 34,5% y la mediana de SLP de 5,4 meses. Los efectos adversos de grado 3-4 fueron similares a los del ensayo PANORAMA-1 en el brazo que contenía panobinostat.

Daratumumab + BTZ + DXM: Un estudio en fase III comparó esta combinación con BTZ+DXM. La TRG fue marcadamente mayor en el triplete (82,9% vs 63,2%, $p<0,001$). La SLP a 12 meses también fue significativamente mayor en el triplete (60,7% vs 26,9%). Como reacciones adversas grado 3-4 en el brazo de daratumumab+BTZ+DXM destacan la trombocitopenia (45,3%), anemia (14,4%) y neutropenia (12,8%).

Daratumumab + LND + DXM: Se ensayó esta combinación en un fase III frente a LND+DXM. La TRG fue mayor en el brazo de daratumumab (92,9% vs 76,4%), al igual que la SLP estimada a 12 meses (83,2% vs 60,1%). La tasa estimada de SG a 12 meses también fue superior en el brazo de daratumumab (92,1% vs 86,8%). Como efectos adversos grado 3-4 destacan neutropenia (51,9%), trombocitopenia (12,7%) y anemia (12,4%).

Elotuzumab + LND + DXM: En el estudio fase III ELOQUENT-2 se comparó esta combinación con LND+DXM. Este tratamiento no dispone de financiación. La mediana de SLP en el grupo de elotuzumab fue 19,4 meses vs 14,9 meses en el grupo de LND+DXM. En el brazo de elotuzumab se produjeron reacciones infusionales en 33 pacientes (10%). En un análisis de seguimiento a 3 años posterior la mejora de SLP se mantenía con elotuzumab (20,3 meses vs 16,6 meses).

Ixazomib + LND + DXM: En el fase III TOURMALINE MM1 se randomizaron 722 pacientes a recibir LND+DXM con o sin ixazomib. La mediana de SLP tras 15 meses de seguimiento fue de 20,6 meses en el grupo de ixazomib vs 14,7 meses. Los pacientes con riesgo citogenético elevado obtuvieron una HR similar para SLP que el global de pacientes. Ocurrieron eventos adversos grado 3 o superior en un 74% de los pacientes que recibieron ixazomib, siendo los más frecuentes anemia, trombocitopenia y neutropenia.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Las indicaciones en MM previamente tratado actualmente financiadas por el Sistema Nacional de Salud son las siguientes:

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares						
Nombre	Bortezomib (retratamiento)	Lenalidomida + dexametasona	Carfilzomib (doble dosis) + dexametasona	Carfilzomib + Lenalidomida + dexametasona	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona	Ixazomib + lenalidomida + dexametasona
Presentación	Vial polvo para solución inyectable 3,5 mg	Cápsulas duras 5, 10, 15, 25 mg	Vial polvo para solución para perfusión 60 mg	Lenalidomida: Cápsulas duras 5, 10, 15, 25 mg	Concentrado para solución para perfusión, viales 5 y 20 mg	Cápsulas duras de 2,3 mg, 3 mg, 4 mg
Posología	1,3 mg/m ² dos veces a la semana durante dos semanas los días 1, 4, 8, y 11 de un ciclo de 21 días.	25 mg/24h en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.	Dosis inicial de 20 mg/m ² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m ² (dosis máxima 123 mg). Dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días.	CFZ: 20 mg/m ² en los días 1 y 2 del ciclo 1. Si es tolerada, aumentar hasta la dosis objetivo de 27 mg/m ² a partir del día 8 del ciclo 1. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 se omiten. Lenalidomida: 25 mg/24h en los días del 1 al 21 de cada ciclo. DXM: 40 mg días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.	16 mg/kg de peso semanalmente (semana 1-8), cada 2 semanas (semana 9-24) y cada 4 semanas (semana 25 en adelante)	Dosis inicial ixazomib:4 mg una vez por semana los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días de tratamiento. Dosis inicial lenalidomida:25 mg/24h los días 1 al 21 de un ciclo de 28 días de tratamiento. Dosis inicial dexametasona:40 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días de tratamiento.
Indicación aprobada en FT	Monoterapia o con doxorubicina liposomal o dexametasona en 2ª línea o posteriores en trasplantados o no candidatos a trasplante.	En combinación con dexametasona en 2ª línea o posteriores	Pacientes con MM que hayan recibido ≥1 tratamiento previo.	Pacientes con MM que hayan recibido ≥1 tratamiento previo.	Pacientes con MM que hayan recibido ≥1 tratamiento previo.	Pacientes con MM que hayan recibido ≥1 tratamiento previo.
Efectos adversos	Neuropatía periférica, trastornos hematológicos	Tromboembolismo venoso, neutropenia grado IV	Anemia, trombopenia, pirexia, fatiga, diarrea, disnea, insomnio.	Hipopotasemia, tos, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, hipertensión, trombocitopenia, nasofaringitis y espasmos musculares.	Trastornos hematológicos, neumonía, hipertensión	Trombocitopenia, neutropenia, erupción cutánea, neuropatía periférica.
Utilización de recursos	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-		Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-	

Conveniencia	Hematología. Administración subcutánea	Tratamiento oral	Hematología. CFZ: Administración intravenosa. DXM: Administración oral.	Hematología. CFZ: Administración intravenosa. LND y DXM: Administración oral.	Hematología. Administración IV. Lenalidomida y dexametasona vía oral	Tratamiento oral
Otras características diferenciales	Combinación con doxorubicina liposomal o dexametasona	Oral Combinación con DXM				Administración vía oral

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Unión de forma selectiva e irreversible a la treonina del extremo N-terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S. Presenta actividad antiproliferativa y proapoptótica.⁷

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS (04/12/2015): medicamento huérfano. Comercializado: 01/11/2016: Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

EMA (19/11/2015): Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

FDA (20/06/2012: aprobación acelerada): Mieloma múltiple refractario o en recaída en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador.

FDA (24/07/2015): Tratamiento del mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y DXM en recaída en pacientes que han recibido de una a tres líneas de tratamiento previas.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: En función de la superficie corporal (SC).

En combinación con DXM: Administración IV durante 30 minutos en dos días consecutivos, semanalmente durante 3 semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidos de un período de descanso de 12 días (del 17 al 28). Cada período de 28 días es un ciclo. Dosis inicial: 20 mg/m² (máximo 44 mg) en el ciclo 1. Si se tolera, el día 8 del ciclo 1 la dosis se debe aumentar a 56 mg/m² máximo 123 mg). DXM se administra en una dosis de 20 mg vía oral o IV los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo, entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib.

Forma de administración: Perfusión IV en 10 (dosis de 20/27 mg/m²) o 30 minutos (dosis de 20/56 mg/m²). El catéter se debe lavar antes y después de la administración con solución normal de cloruro sódico o glucosa al 5%. La solución reconstituida mediante técnica aséptica adecuada contiene carfilzomib a 2 mg/ml. Cada vial se reconstituye con 29 ml de agua estéril

para inyectables. Opcionalmente, se puede diluir la dosis en una bolsa 50 o 100 ml de glucosa al 5%⁷.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia.

Mayores de 65 años: En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluida insuficiencia cardíaca) en ensayos clínicos fue mayor en pacientes que tenían ≥ 75 años de edad en comparación con pacientes que tenían < 75 años.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave fueron excluidos de los estudios de Kyprolis en combinación con lenalidomida, aunque se incluyeron en los estudios en combinación con Dexametasona. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis de inicio de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal previa. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Kyprolis en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de Kyprolis en diálisis, por lo que el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática no han sido evaluados. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente⁷.

4.5 Farmacocinética.

Absorción: La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4,232 ng/ml y 379 ng*h/ml, respectivamente. No se produce acumulación sistémica en los sucesivos ciclos. A dosis entre 20 y 56 mg/m² parece producirse un aumento de la exposición dependiente de la dosis. Una perfusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una $C_{m\acute{a}x}$ entre 2 y 3 veces inferior.

Distribución: El volumen de distribución medio en el estado estable de una dosis de 20 mg/m² de carfilzomib fue de 28 L. Unión a proteínas plasmáticas del 97%.

Biotransformación: Metabolización rápida y extensa, por peptidasas e hidrólisis principalmente.

Eliminación: Principalmente por excreción urinaria de sus metabolitos. Eliminación rápida, con una semivida < 1 h para una dosis de > 15 mg/m².

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA para la indicación de la combinación de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo, con fecha 24 de septiembre de 2015.

De la FDA se dispone del informe CDER actualizado del 4 de agosto de 2016 para la indicación en triple terapia con dexametasona y lenalidomida, en biterapia con dexametasona y en monoterapia en pacientes que han recibido una o más líneas previas de tratamiento.

En fecha marzo de 2017 se realizó búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "carfilzomib and dexamethasone" AND "relapsed multiple myeloma". Se obtienen un ensayo fase III (ENDEAVOR) y con los términos Mesh "carfilzomib monotherapy" AND "relapsed multiple myeloma", se obtienen dos ensayos fase 2: PX-171-003-A1, PX-171-004 y un ensayo fase III (FOCUS).

Respecto al **fase 2 PX-171-003-A1**, la aprobación de carfilzomib en MMR/R por la FDA se basó en los resultados de TRG conseguidos en este estudio (23,7%), los cuales estaban por encima de las tasas de respuesta que se conseguían en estos pacientes tras múltiples recaídas (15%). La población incluida en el estudio se caracteriza por tratarse de pacientes que han recibido muchas líneas previas de tratamiento.

En el otro fase II **PX-171-004** cabe destacar la TRG conseguida en el total de los pacientes (n 60; 47,6% vs. n 61; 23,7%) y que para una mediana de tiempo de seguimiento de 23,2 meses para la cohorte 1 y de 13,8 meses para la cohorte 2, tanto la mediana de duración de la respuesta como la SG no se han podido llegar a medir.

Por último, en el **fase III FOCUS** se compara la administración de CFZ vs la mejor terapia de soporte. Este ensayo se ha realizado sobre una población de pacientes con enfermedad muy avanzada y una mediana de 5 líneas previas de tratamiento. En el presente estudio de evaluación, se está evaluando la indicación de carfilzomib en segunda línea de tratamiento, por lo que la población del estudio no es la adecuada para este escenario clínico. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden ayudar al posicionamiento del fármaco en la práctica clínica habitual.

Es de especial importancia destacar que carfilzomib en monoterapia frente a los pacientes tratados con bajas dosis de corticoides y ciclofosfamida, no demostró superioridad en los resultados de supervivencia, siendo la variable principal del estudio la SG (HR 0.975; IC95%: 0,760-1,249). Sólo fue superior en el resultado de TRG (n 30; 19% vs. n 18; 11%; p 0,0305) y tasa de beneficio clínico (n 49; 31% vs. n 33; 21%; p 0,0212).

Solo se ha tenido en cuenta para realizar la evaluación el estudio **fase III ENDEAVOR**.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 3 : Variables empleadas en los ensayos clínicos			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo desde randomización hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa	Variable final
Variable secundaria	Respuesta global	Respuesta parcial o mejor	Variable intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta	Calculada para los pacientes con respuesta parcial o superior desde el momento de su verificación hasta	Variable intermedia

		progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	
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.	Variable final
Variable principal	Incidencia de neuropatía periférica grado 2 o superior	Número de eventos	Variable final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 4.

Referencia: Meletios A Dimopoulos, Philippe Moreau, Antonio Palumbo et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study⁸.

-Nº de pacientes: 929
 -Diseño: Estudio fase 3, multicéntrico, randomizado 1:1, abierto, donde se estudia la eficacia y seguridad de carfilzomib con dexametasona (n 464) frente a bortezomib y dexametasona (n 465) en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída (MMR/R) tras 1-3 líneas previas.
 -Tratamiento grupo activo: Carfilzomib intravenoso 20 mg/m² los días 1 y 2 del ciclo 1; 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y dexametasona 20 mg vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 en ciclos de 28 días.
 - Tratamiento grupo control: Bortezomib 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg oral o intravenoso los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 en ciclos de 21 días.
 - Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con MMR/R, ECOG PS 0-2, una a tres líneas previas de tratamiento con al menos respuesta parcial a algún tratamiento previo. Podían haber recibido carfilzomib o bortezomib si habían alcanzado como mínimo una respuesta parcial antes de recaer o progresar, no se había discontinuado por toxicidad y presentaban como mínimo 6 meses de intervalo libre de inhibidor del proteosoma antes del reclutamiento.
 - Criterios exclusión: Neuropatía periférica grado 2 (con dolor), 3 o 4 en los 14 últimos días antes de la aleatorización, infarto de miocardio en los 4 meses previos o NYHA 3 o 4.
 -Pérdidas: 10
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar (ITT)
 - Cálculo de tamaño muestral: Eventos necesarios (526) para conseguir un poder estadístico del 90% para detectar una reducción del 25% en el riesgo de progresión o muerte (HR 0,75).

Tabla 4a: Resultados de análisis de supervivencia: HR⁸

Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	Medianas (meses) (Grupo Carfilzomib vs. Grupo Control)
Variable Principal - Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	0,53 (IC95%: 0,44-0,65)	<0,0001	18,7 (R: 15,6- NE) vs. 9,4 (R: 8,4-10,4)
Variable Secundaria - Supervivencia Global (SG)	0,79 (IC95%: 0,58-1,08)	0,13	12,5 (R: 9,6-16,6) vs. 11,9 (R: 9,3-15,9)

Tabla 4b Resultados de Respuesta (Variable secundaria)⁸

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Grupo Carfilzomib N (464)	Grupo Control N (465)	Odds Ratio (IC 95%)	P	RAR

- Tasa de respuesta global - Mediana duración respuesta	n 357; 77% 21,3 meses (IC95%: 21,3- NE)	n 293; 63% 10,4 meses (IC95%: 9,3- 13,8)	2,03 (IC95%: 1,52- 2,72) -	<0,0001 -	0,14 (0,082 a 0,2)
--	--	---	--------------------------------------	------------------	-----------------------

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
Age (years)		
Median (range)	65 (35-89)	65 (30-88)
<65	223 (48%)	210 (45%)
65-74	164 (35%)	189 (41%)
≥75	77 (17%)	66 (14%)
Sex		
Male	240 (52%)	229 (49%)
Female	224 (48%)	236 (51%)
ECOG performance status		
0	221 (48%)	232 (50%)
1	211 (45%)	203 (44%)
2	32 (7%)	30 (6%)
ISS stage		
I	205 (44%)	204 (44%)
II-III	259 (56%)	261 (56%)
Cytogenetics		
High risk	97 (21%)	113 (24%)
Standard risk	284 (61%)	291 (63%)
Unknown	55 (12%)	30 (6%)
Missing	28 (6%)	31 (7%)
Race		
White	348 (75%)	353 (76%)
Black	8 (2%)	9 (2%)
Asian	58 (13%)	57 (12%)
Not reported	50 (11%)	45 (10%)
Multiple	0	1 (<1%)
Geographical region		
Eastern Europe	135 (29%)	121 (26%)
Western Europe	182 (39%)	169 (36%)
North America	35 (8%)	49 (11%)
South America	10 (2%)	15 (3%)
Asia-Pacific	102 (22%)	111 (24%)
Creatinine clearance (ml/min)		
Mean (SD)	76.7 (31.8)	75.1 (32.4)
<30	28 (6%)	28 (6%)
30 to <50	57 (12%)	71 (15%)
50 to <80	186 (40%)	177 (38%)
≥80	193 (42%)	189 (41%)

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
<i>(Continued from previous column)</i>		
Serum β_2 microglobulin (mg/L)		
Mean (SD)	4.6 (3.0)	4.8 (3.9)
<3.5	220 (47%)	216 (46%)
≥3.5	244 (53%)	249 (54%)
Previous regimens*		
Median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)
One	232 (50%)	232 (50%)
Two	157 (34%)	145 (31%)
Three	75 (16%)	87 (19%)
History of peripheral neuropathy		
No	249 (54%)	221 (48%)
Yes	215 (46%)	244 (52%)
Ongoing peripheral neuropathy at screening		
Grade 1	133 (29%)	159 (34%)
Grade 2	10 (2%)	10 (2%)
Previous proteasome inhibitor treatment†		
Bortezomib	250 (54%)	252 (54%)
Carfilzomib	2 (<1%)	1 (<1%)
None	212 (46%)	212 (46%)
Previous immunomodulatory agent treatment		
Lenalidomide	177 (38%)	177 (38%)
Thalidomide	211 (45%)	247 (53%)

Data are n (%) unless otherwise stated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ISS=International Staging System. *One patient in the bortezomib group received four previous regimens (a protocol deviation). †Defined as patients who achieved at least a partial response and had at least 6 months since last proteasome inhibitor treatment; all patients who had received previous carfilzomib and all except one patient (a protocol deviation in the carfilzomib group) who had received previous bortezomib met the above entry criteria for previous proteasome inhibitor therapy.

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

Figura 1: Características de la población del ensayo ENDEAVOR⁸.

Las características de la población estaban bien balanceadas. La mediana de edad era de 65 años en ambos grupos, siendo aproximadamente la mitad varones. La proporción de pacientes con ECOG PS 0 era muy similar al ECOG PS 1, correspondiente al 94% de la población del estudio.

La mayor parte de los pacientes presentaban una citogenética de riesgo estándar, teniendo una citogenética de alto riesgo el 21-24% de los pacientes.

La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 2 (1-2). El 54% de los pacientes en ambos grupos habían recibido previamente bortezomib y menos del 1% habían sido tratados con carfilzomib. El 38% de los pacientes habían sido tratados con lenalidomida en los dos brazos y

con talidomida fueron tratados el 45% de los pacientes del grupo de carfilzomib y el 53% del grupo de bortezomib.

El 46% (n 215) de los pacientes tratados con carfilzomib presentaban historia de neuropatía periférica al inicio del estudio y el 52% (n 244) de los pacientes del grupo de bortezomib.

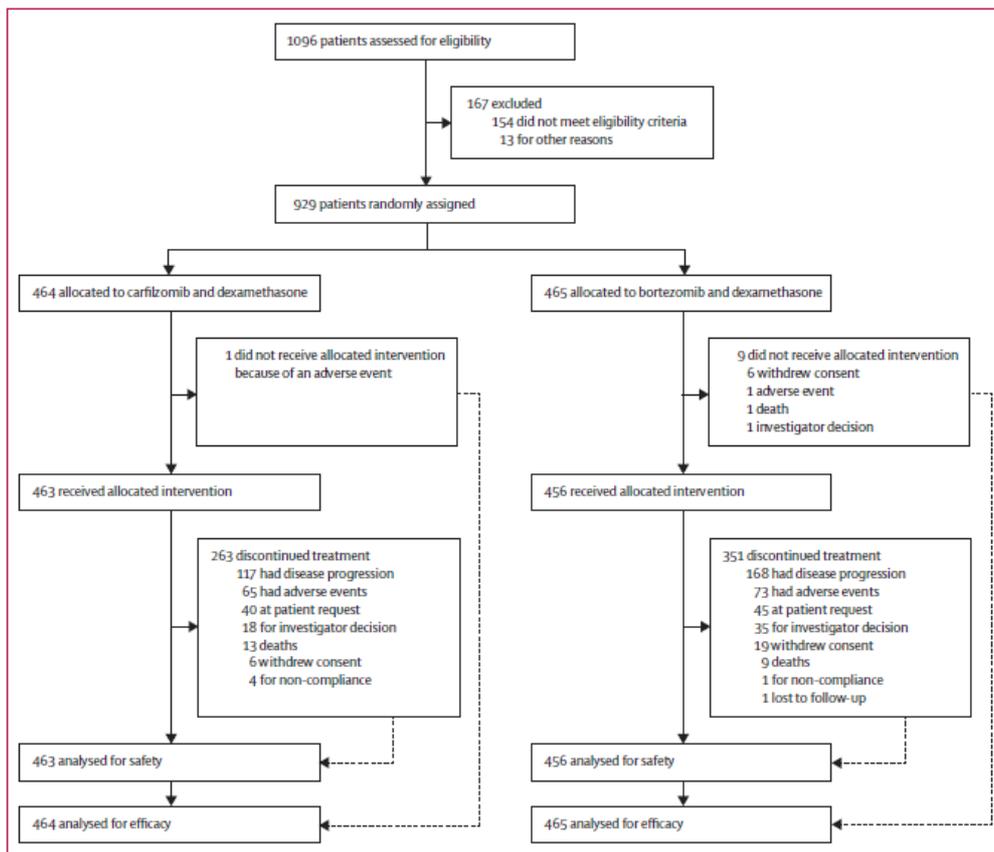


Figura 2: Diagrama Consort ensayo ENDEAVOR⁸

La mediana de seguimiento en el grupo de carfilzomib fue de 11,9 meses (9,3-16,1) y de 11,1 meses (8,2-14,3) en el grupo de bortezomib. En la fecha de corte del análisis intermedio preespecificado, estaban en tratamiento con carfilzomib el 43% (n 200) de los pacientes y el 23% (n 105) del grupo de bortezomib.

La mediana de duración del tratamiento fue de 39,9 semanas (23,7-53,0) en el brazo de carfilzomib y de 26,8 semanas en el de bortezomib. La principal causa de suspensión de la terapia en ambos grupos fue debido a la progresión de la enfermedad (n 117; 44% vs. n 168; 47%) y la segunda causa más frecuente fueron las reacciones adversas (n 65; 25% vs. n 73; 21%). Hubo 18 muertes debidas a acontecimientos adversos de 464 pacientes (4%) en el grupo de carfilzomib y 16 (3%) de 465 pacientes en el de bortezomib.

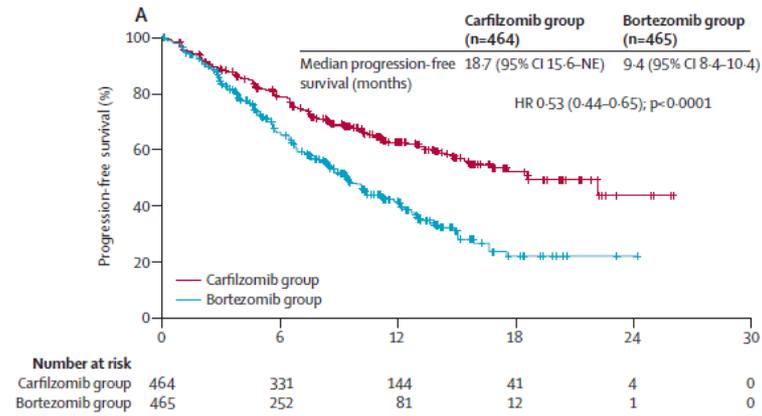


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP. Ensayo ENDEAVOR⁸

La variable principal, SLP, fue significativamente superior en el grupo tratado con carfilzomib (HR: 0,53; (IC95%: 0,44-0,65); p<0,0001). Sin embargo, la variable secundaria, SG, no fue estadísticamente significativa (HR: 0,79 (IC95%: 0,58-1,08); p = 0,13).

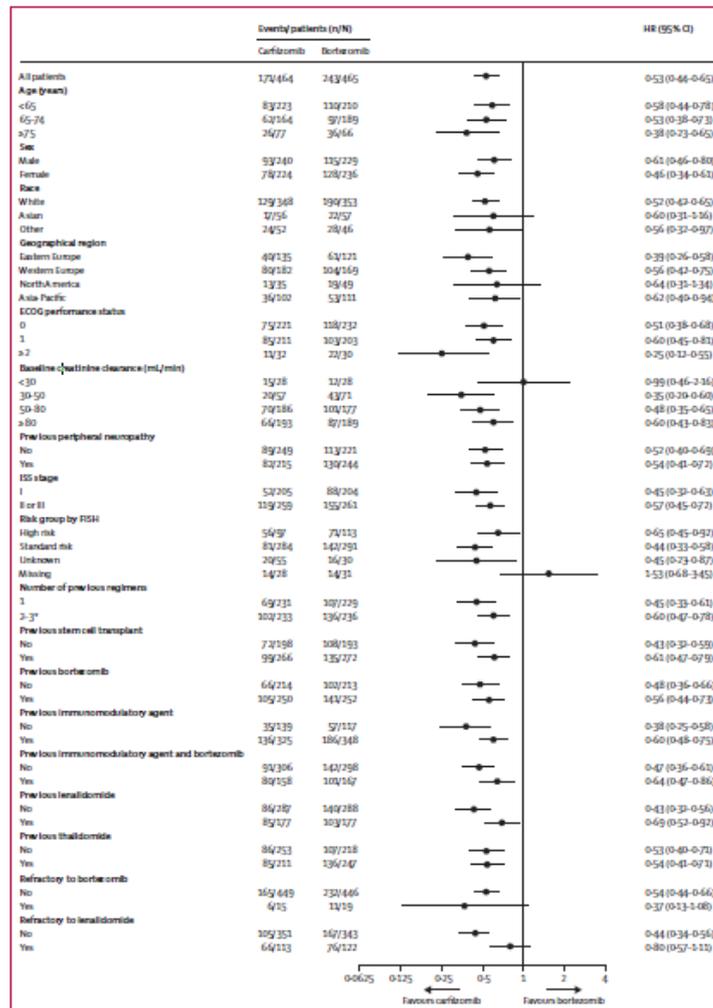


Figura 4: Análisis por subgrupos de la SLP. Ensayo ENDEAVOR®.

En el análisis por subgrupos se pudo observar que en todos los casos la SLP era superior en los pacientes tratados con carfilzomib (excepto en el subgrupo de pacientes que no tenían muestras para valorar el riesgo citogenético por FISH, que correspondían a un 6% y 7% de los pacientes del grupo Kd y Vd, respectivamente). En relación a los subgrupos donde no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en SLP, cabe destacar el subgrupo de pacientes que habían sido refractarios a bortezomib y en los refractarios a lenalidomida.

En relación a las líneas previas recibidas, la SLP fue superior en el subgrupo que sólo había recibido una línea previa frente a los que habían recibido 2-3 líneas (HR: 0,45; IC95%: 0,32-0,63 vs. HR: 0,6; IC95%: 0,47-0,78). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre con los pacientes que no habían recibido previamente bortezomib frente a los que sí habían sido tratados con este fármaco en monoterapia (HR: 0,48; IC95%: 0,36-0,66 vs. HR: 0,56; IC95%: 0,44-0,73) o combinado con un agente inmunomodulador (HR: 0,47; IC95%: 0,36-0,61 vs. HR: 0,64; IC95%: 0,47-0,86). La SLP también fue superior en los pacientes que no habían sido tratados previamente con lenalidomida (HR: 0,43; IC95%: 0,32-0,56 vs. HR: 0,69; IC95%: 0,52-0,92), aunque no fue estadísticamente significativa. La SLP fue muy similar en el subgrupo de pacientes que no habían recibido previamente talidomida frente a los que sí habían sido tratados (HR: 0,53; IC95%: 0,4-0,71 vs. HR: 0,54; IC95%: 0,41-0,71).

Se dispone de las curvas de Kaplan-Meier de SLP en el subgrupo de pacientes que no habían recibido previamente bortezomib y en los que sí habían sido tratados:

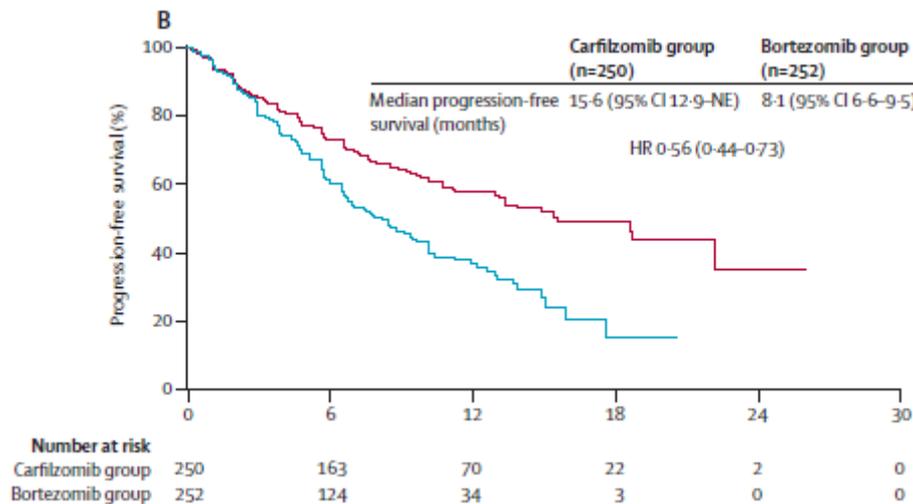


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP del subgrupo de pacientes que habían recibido previamente bortezomib. Ensayo ENDEAVOR[®].

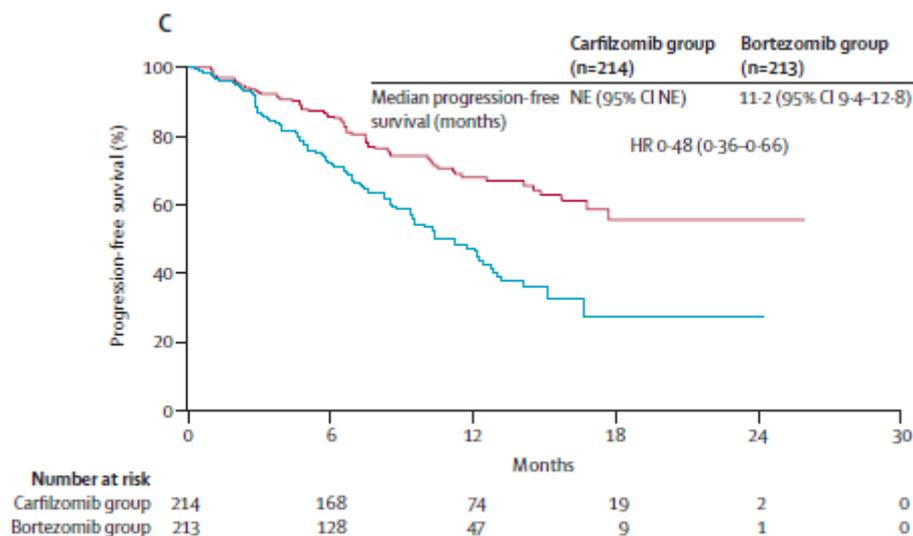


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLP del subgrupo de pacientes que no habían recibido previamente bortezomib. Ensayo ENDEAVOR[®].

Recientemente se presentó en el congreso del IMW los resultados de SG del estudio de extensión de carfilzomib con una mediana de seguimiento de 38 meses para CFZ y 37 meses para BTZ. La mediana de SG (IC 95%) fue de 47,6 meses (42,5-NE) en el grupo CFZ y de 40,0 meses (32,6-42,3) en el grupo de BTZ, y la mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente con CFZ vs. BTZ (HR 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100). Asimismo, el beneficio en SG fue consistente independientemente del tratamiento previo con bortezomib (HR 0,75 para CFZ vs. BTZ, sin bortezomib previo; HR 0,84 para CFZ vs BTZ, con bortezomib previo) y en todos los subgrupos de edad (HR, 0,85, <65 años; 0,71, 65-74 años;

0,84, >75 años), ECOG basal (HR 0,81, ECOG 0; 0,80, ECOG 1; 0,50, ECOG 2), riesgo citogenético (HR, 0,83, alto riesgo; 0,85, riesgo estándar) y número de líneas previas de tratamiento (HR, 0,83, 1 línea previa; 0,76, 2-3 líneas previas). En conjunto, CFZ mejoró significativamente la SG frente a BTZ (HR 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100).

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 clínico ENDEAVOR es un fase 3 multicéntrico aleatorizado y controlado frente a una alternativa terapéutica adecuada para la indicación y escenario clínico en el que se evalúa el fármaco. Sin embargo, al tratarse de un ensayo abierto sin cegamiento para los investigadores ni para los pacientes, existe un alto riesgo de sesgos de selección, aunque se usa un comité de revisión independiente para valorar la respuesta.

Las características de la población están bien balanceadas y corresponden al perfil de pacientes para los que se evalúa carfilzomib.

En cuanto a las variables del estudio, la variable principal medida es la supervivencia libre de progresión, una variable intermedia. También se mide la supervivencia global.

En relación al análisis de los resultados, estos fueron analizados por un comité independiente y se realizó un análisis por intención de tratar.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con MM refractario o en recaída. También resulta adecuado el comparador utilizado, ya que las GPC indican los esquemas con bortezomib en monoterapia en la primera recaída de pacientes con MM.

Una limitación de este estudio es que se ha empleado como variable principal una variable intermedia de supervivencia (SLP), cuando lo más adecuado hubiera sido una variable final (SG).

La significancia estadística en SLP de carfilzomib se mantiene en el subgrupo de pacientes con citogenética de alto riesgo y en aquellos con estadio ISS II ó III. Cabe destacar que no hay superioridad de carfilzomib en SLP en los pacientes que han sido refractarios a bortezomib en líneas previas, e igualmente ocurre con los refractarios a lenalidomida.

Sin embargo, criterios de exclusión como la neuropatía periférica grado 2-3-4 en los últimos 14 días podría limitar la validez externa y, por tanto, la aplicabilidad. Carfilzomib está indicado en líneas 2 y 3 y podrían no corresponderse estos criterios con las características de algunos pacientes en la práctica clínica

C. Relevancia clínica de los resultados

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

La variable principal SLP es estadísticamente significativa (mediana 18,7 vs. 9,4 meses; HR: 0,53 (IC95%: 0,44-0,65); p<0,0001) en los pacientes tratados con carfilzomib y dexametasona frente a los que fueron tratados con bortezomib mas dexametasona.

La variable final, supervivencia global, que fue analizada como una variable secundaria, fue superior en los pacientes tratados con carfilzomib pero no alcanzó significación estadística (mediana 12,5 meses vs. 11,9 meses; HR: 0,79 (IC95%: 0,58-1,08); p=0,13).

En el análisis por subgrupos de la SLP cabe destacar que es superior al grupo control tanto en los pacientes que habían recibido previamente bortezomib (HR: 0,56 (IC95%: 0,44-0,73)) como en los que no (HR: 0,48 (IC95%: 0,36-0,66)). Además, se pudo observar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el valor de HR obtenido en este subgrupo de pacientes, aunque es superior en los pacientes que no habían recibido previamente bortezomib.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

La siguiente tabla presenta estudios con poblaciones muy heterogéneas, por lo que los datos deben ser entendidos a modo de resumen, **y en ningún caso pueden ser tomados como una comparación indirecta.**

Tabla 11: Resultados de alternativas terapéuticas disponibles en MM refractario o en recaída						
Alternativa terapéutica	Características del ensayo	Indicación evaluada	Características Pacientes	RG%(% RC)	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
Carfilzomib ENDEAVOR	Fase III randomizado	CFZ+DXM en MMR/R que habían recibido 1-3 líneas de tratamiento previas	n=464 -1-3 líneas previas pudiendo incluir IP si al menos respuesta parcial en uno de los tratamientos. -Mediana edad 65 años [35-89], 17% > 75 años. -ECOG 0-2. -21% pacientes con citogenética (FISH) de alto riesgo.	76,9 (IC95% 72,8-80,7), (13)	18,7 (IC95%; 15,6-NA)	- No se alcanzó la mediana de seguimiento para la SG
Bortezomib ENDEAVOR	Fase III randomizado	BTZ+DXM en MMR/R que habían recibido 1-3 líneas de tratamiento previas	n=465 -1-3 líneas previas pudiendo incluir IP si al menos respuesta parcial en uno de los tratamientos. -Mediana edad 65 años [30-88], 14% ≥ 75 años. -ECOG 0-2. -24% pacientes con citogenética (FISH) de alto riesgo.	63 (IC95% 58-67), (6)	9,4 (IC95% 8,4-10,4)	- No se alcanzó la mediana de seguimiento para la SG
Carfilzomib (PX-171-003-A1)	Fase II abierto	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=257 -Mediana edad 63 años (37-87) 58% hombres. -ECOG 0-2. -Mediana de líneas previas: 5 (1-20). El 82% de los pacientes >4 líneas. -Mediana de tiempo desde el diagnóstico: 5,4 años (0,5-22,3). -28% pacientes con citogenética (FISH) desfavorable.	23,7 (IC95%: 18,7-29,4), (0,4)*	3,7 (IC95% 2,8-4,6)*	15,6 (IC95% 15-19)*

Carfilzomib (PX-171-004)	Fase II abierto	Monoterapia en pacientes con MMR/R naïves a BTZ	n=126 (total) -Mediana de edad 65 años (38-85)(52% >65). -ECOG 0-2. -Mediana de tiempo desde el diagnóstico: 3,6 años (0,7-24,4). -Mediana de líneas previas: 2 (1-4) -14,7% pacientes con citogenética (FISH) desfavorable.	47,6 (IC95% 38,7- 56,7), (2,4)	-	-
			n=59 (20mg/m2)	42,4 (IC95% 29,6- 55,9), (3,4)	8,2 meses (IC95% 6-12,3)	NA (NA- NA)
			n=67 (20/27mg/m2)	52,2 (IC95% 39,7- 64,6), (1,5)	NA (11,3- NA)	NA (NA- NA)
Carfilzomib FOCUS	Fase III randomizado	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=396 -Mediana 5 líneas previas (3-17), refractarios a la última. -Mediana edad 65 años -ECOG 0-2. -16% pacientes con citogenética (FISH) de alto riesgo.	19 (IC95% 13-26), (1)	3,7 (IC95%; 2,8-4,2)	10,2 (IC95%; 8,7-14,4)
Carfilzomib + lenalidomida + DXM ASPIRE	Fase III randomizado	CFZ+LND+ DXM en MMR/M	n=396 -Mediana 2 líneas previas (53,3% 2-3 líneas). -Mediana edad 64 años (46,7>65 años). -ECOG 0-2. -Randomización estratificada por tratamiento previo (BTZ:65,9%, LND:19,9%). -12,1% pacientes con citogenética alto riesgo.	87,1 (IC95% 83,4- 90,3) (31,8)	26,3 (IC95% 23,3- 30,5)	- No se alcanzó la mediana de seguimiento para la SG
Lenalidomida (MM-09,MM-10)**	Fase III randomizado	LND + DXM en pacientes con MMR/R vs. DXM+Placebo	n=704 -Al menos 1 tratamiento previo. -Mediana edad 63 años [33-86]. 59% hombres. -ECOG 0-2. -Mediana tiempo desde diagnóstico 3,2 años.	60,6(15)	11,1	38
Pomalidomida (CC-4047-MM-003)	Fase III randomizado	PMD + DXM en pacientes con MMR/R vs. DXM altas dosis	n=455 -Al menos 2 líneas de tratamiento previas (incluyendo LND y BTZ) -Media edad 64,9 ± 9.25 años. -ECOG 0-2.	-	4 (IC95%: 3,6-4,7)	13,1
DARATUMUMAB (MMY2002)	Fase II	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=157 - Pacientes con líneas ≥ 3 previas.	31 (29,2%)	3,65 meses (IC95%	17,48 meses (IC 95%:

			- Mediana edad 63,5 años - ECOG 0-2		2,76- 4,63 (N=106)	13,67 – NE)
--	--	--	--	--	--------------------------	----------------

*PX-171-003-A1: Pacientes con citogenética desfavorable (marcadores FISH); n=71. TRG=29.6% (IC95%: 19,3-41-6), SLP=3.6 meses (IC95%: 2.3-4.6).

Se muestran los principales datos de 8 ensayos realizados en pacientes con MMR/R. Dos de ellos son fase II con CFZ. El resto se trata de ensayos pivotaes fase III: FOCUS, ENDEAVOR y ASPIRE para CFZ y los pivotaes de pomalidomida y lenalidomida en la indicación más cercana a la evaluada en este informe. Tanto en ENDEAVOR como en los fase III descritos para LND y PMD se asoció dexametasona al tratamiento. En ASPIRE se estudia la combinación de CFZ con LND+DXM.

En el ensayo fase III aleatorizado (FOCUS) que evalúa a CFZ en monoterapia en MMR/R el número de pacientes incluidos no era muy elevado, al igual que en ASPIRE. También en los ensayos disponibles fase II para CFZ el número de pacientes es reducido. Lo contrario ocurre con el fase III ENDEAVOR, que cuenta con 929 participantes, el mayor número si tenemos en cuenta las alternativas con las que estamos comparando.

La edad de los participantes es parecida en todos los ensayos. El FOCUS, con una mediana de 62 años, es el que está compuesto por una población más joven. El ECOG es similar (0-2) en todos los ensayos.

Tanto en el fase II PX-171-003-A1 como en el fase III FOCUS la población la componía una gran mayoría de pacientes muy pretratados, con 5-6 líneas de tratamiento en gran parte de los casos (82% de pacientes con 4 o más líneas previas y mediana de 5 líneas en el primer caso y 42-43% de pacientes con 6 o más líneas previas en el segundo caso). En estos ensayos se obtuvieron peores datos de eficacia que en el fase II PX-171-004 y los fase III ENDEAVOR y ASPIRE, en los que por lo general la población estaba compuesta por pacientes con un bajo número de líneas previas de tratamiento y con buen estado general. En el PX-171-004, además, los pacientes no habían sido pretratados con BTZ y habían sido respondedores a la primera línea (en los otros ensayos los pacientes habían recibido líneas previas con BTZ, talidomida, lenalidomida, un agente alquilante o una antraciclina sola o en combinación).

En ENDEAVOR y ASPIRE se alcanzaron las mayores RG, notablemente superiores a los comparadores, incluido FOCUS, donde la RG obtenida fue pobre con un 19%. Del mismo modo, la mediana de SLP alcanzada en estos estudios fue marcadamente superior al resto de ensayos descritos. En el FOCUS la SLP se aproxima más a la alcanzada en el resto de ensayos. El hecho de que tanto TRG como SLP sean mayores en los estudios fase III que evalúan a CFZ en combinaciones podría estar relacionado con la población que componía el ensayo; pacientes menos tratados, con 1-3 líneas de tratamiento previas y que no necesariamente habían sido tratados con un IP (en FOCUS la mediana de líneas previas es de 5).

Sin embargo, esta amplia superioridad en RG y SLP no se traslada a la SG, que fue tomada como objetivo secundario en estos estudios a pesar de ser una variable final. En ENDEAVOR la mediana SG que se alcanzó fue de 12,5 meses. Este dato es casi idéntico al obtenido en el estudio fase III donde se asoció PMD a DXM (12,6 meses) y superior a los obtenidos con LND+DXM y en el ensayo FOCUS.

Si tenemos en cuenta el análisis multivariante realizado en el ensayo fase II PX-171-003-A1, observamos una mayor TRG (29,6%, IC95% 19,3-41,6) en pacientes con citogenética desfavorable frente a los pacientes con citogenética normal/favorable, con una SLP similar. En el estudio PX-171-004 el número de pacientes con FISH desfavorable era demasiado bajo (14,7%), al igual que ocurre con el FOCUS (16%) y ASPIRE (12,1%). Un poco superior fue en el ENDEAVOR (28%).

Daratumumab se ha estudiado en el ensayo clínico fase II MMY2002. Los pacientes debían haber recibido al menos 3 líneas previas, incluyendo BTZ y un IMiD. La mediana de SG para el estudio con daratumumab fue de 17,48 meses (IC 95%: 13,67 – NE). Por otro lado en el estudio GEN 501 (fase II, al menos 2 líneas previas), tras una mediana de duración de seguimiento de 15,2 meses no se alcanzó la mediana de SG para daratumumab siendo el límite inferior del IC 95% 19,9 meses. Estos datos pueden ser orientativos para valorar la eficacia de daratumumab. Sin embargo, CFZ en monoterapia no está indicado en este tipo de pacientes.

En cuanto a daratumumab en triple terapia, aunque guías como la NCCN lo incluyen dentro de los regímenes preferentes en MM previamente tratado con categoría 1, en España sólo está autorizada la indicación en monoterapia, en una población de pacientes muy diferentes al estudio de CFZ ENDEAVOR. La no finalización de estudios fase III con Daratumumab (tan solo se ha alcanzado el objetivo primario) es una clara limitación a la hora de realizar comparaciones.

Por último, la autorización de la indicación y la comercialización en España de elotuzumab y nuevos fármacos orales como ixazomib requerirá una nueva revisión del tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Parece razonable a la vista de los resultados la realización de un FISH previo a la elección del tratamiento ya que una citogenética desfavorable parece estar relacionada con una mayor respuesta.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda en septiembre de 2016 en PUBMED con los términos Mesh “carfilzomib and dexamethasone” AND “relapsed multiple myeloma” y con los términos Mesh “carfilzomib monotherapy” AND “relapsed multiple myeloma”. Se seleccionaron como filtros en tipo de artículo: “metanalysis” y “systematic reviews”. También se mencionan algunas “reviews” de interés. Con misma fecha se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos DARE, usando como término principal de búsqueda “carfilzomib”.

Se encontró un **metaanálisis**¹² que compara la respuesta (TRG como variable principal) de **CFZ en monoterapia con combinaciones que lo incluyen (con dexametasona o con lenalidomida+dexametasona)**. Realiza la misma comparación entre **pomalidomida y dexametasona o lenalidomida+dexametasona**. Después se realiza un análisis por subgrupos diferenciando las distintas combinaciones. Debido al pequeño número de pacientes participantes en los ensayos se realiza un análisis agregado. En el metaanálisis se afirma que las poblaciones de los diferentes estudios son similares, aunque los autores reconocen como limitaciones del mismo el uso de datos extraídos de diferentes fuentes, en lugar de una base de datos unificada con los pacientes individualizados, y la heterogeneidad, problema común en los metanálisis. Además, los criterios de inclusión fueron distintos según el estudio.

Nueve ensayos (n=957) evaluaron los efectos del tratamiento en la RG de CFZ en monoterapia. Esta fue del 28% para CFZ. Las combinaciones fueron evaluadas en 11 ensayos

(n=1169), obteniéndose una TRG significativamente superior, con un 61% ($p < 0,001$). En el análisis por subgrupos, la TRG fue de 66% en CFZ+DXM, también con superioridad significativa frente a CFZ en monoterapia. Sin embargo, la triple combinación no arrojó mejores resultados en cuanto a respuesta que CFZ/DXM.

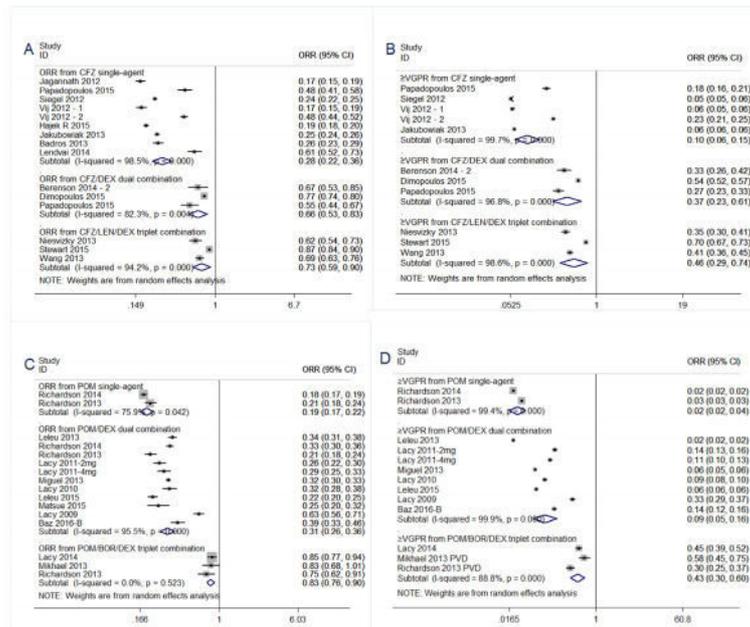


Figure 2: Meta-analysis of the response rate of carfilzomib/pomalidomide single agent, dual and triplet combination regimens in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. (A) Overall response rate of carfilzomib single-agent, CFZ/DEX dual combination, CFZ/LEN/DEX triplet combination. (B) At least very good partial response rate of carfilzomib single-agent, CFZ/DEX dual combination, CFZ/LEN/DEX triplet combination. (C) Overall response rate of pomalidomide single-agent, POM/DEX dual combination, POM/BOR/DEX triplet combination. (D) At least very good partial response rate of single-agent, POM/DEX dual combination, POM/BOR/DEX triplet combination. CI, 95% confidence interval. Random, random-effects model.

Figura 22: TRG para las distintas combinaciones en los ensayos incluidos en el metanálisis¹²

CFZ sing-agent versus CFZilzomib combination regimens				
ORR	A:CFZ single-agent	9	0.28 [0.22,0.36]	A B:P=97.1%,P<0.001
	B:CFZ combinations	11	0.61 [0.55,0.69]	V
≥VGPR	A:CFZ single-agent	4	0.10 [0.06,0.15]	A B:P=95.6%,P<0.001
	B:CFZ combinations	9	0.34 [0.25,0.46]	V
CBR	A:CFZ single-agent	8	0.37 [0.31, 0.44]	A B:P=97.8%,P<0.001
	B:CFZ combinations	9	0.76 [0.69, 0.84]	V
SD	A:CFZ single-agent	7	0.31 [0.25, 0.39]	A B:P=90.5%,P=0.001
	B:CFZ combinations	8	0.15 [0.11, 0.22]	V
CFZ sing-agent versus dual combinations versus triplet combinations				
ORR	A:CFZ single-agent	9	0.28 [0.22,0.36]	A B: P=96.3%,P<0.001
	B:CFZ + DEX	3	0.66 [0.53, 0.83]	V C: P=0%,P=0.57
	C:CFZ +LEN+ DEX	3	0.73 [0.59, 0.90]	D: P=0%,P=0.77
	D:CFZ+POM+DEX	1	0.64 [0.57, 0.72]	
≥VGPR	A:CFZ single-agent	4	0.10 [0.06,0.15]	A B: P=96.3%,P<0.001
	B:CFZ + DEX	3	0.37 [0.23, 0.61]	V C: P=0%,P=0.51
	C:CFZ +LEN+ DEX	3	0.46 [0.29, 0.74]	D: P=3.8%,P=0.31
	D:CFZ+POM+DEX	1	0.28 [0.25, 0.32]	
CBR	A:CFZ single-agent	8	0.37 [0.31, 0.44]	A B: P=93.4%,P<0.001
	B:CFZ + DEX	2	0.75 [0.55, 1.01]	V C: P=0%,P=0.63
	C:CFZ +LEN+ DEX	3	0.81 [0.70, 0.94]	D: P=0%,P=0.61
	D:CFZ+POM+DEX	1	0.81 [0.74, 0.89]	
SDR	A:CFZ single-agent	7	0.31 [0.25, 0.39]	A B: P=0%,P=0.34
	B:CFZ + DEX	2	0.15 [0.03, 0.68]	V C: P=0%,P=0.86
	C:CFZ +LEN+ DEX	3	0.13 [0.08, 0.21]	
	D:CFZ+POM+DEX	-		

Figura 23: Tasas de respuesta obtenidas con las distintas combinaciones¹²

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No se han publicado en el momento de redacción de este informe.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Con los datos publicados actualmente no es posible realizar comparaciones indirectas con los fármacos que están indicados en la misma situación clínica, como por ejemplo pomalidomida o daratumumab.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

-NCCN (2017):

Si la recaída ocurre en 6 o más meses tras completar la terapia inicial, se puede retratar al paciente con ese mismo tratamiento inicial. La combinación CFZ+DXM está situada por la NCCN como categoría 1 en base a los resultados del ensayo ENDEAVOR. Sitúan esta combinación como opción para pacientes con MMR/R.

Los esquemas calificados por la NCCN como categoría 1 en MMR/R a fecha marzo de 2017 son: BTZ+DXM, CFZ+DXM, CFZ+LND+DXM, Daratumumab+BTZ+DXM, Daratumumab+LND+DXM, Elotuzumab+LND+DXM, Ixazomib+LND+DXM, LND+DXM, PMD+DXM, Bortezomib+Doxorubicina liposomal y Panobinostat+BTZ+DXM.

Sin embargo, especifican que los regímenes triples son preferibles a los dobles. Estos últimos podrían utilizarse en pacientes frágiles o de edad muy avanzada.

En las combinaciones PMD+DXM y LND+DXM se considera el tratamiento sin DXM en pacientes intolerantes a los corticoesteroides.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

-IPT Carfilzomib en mieloma múltiple (noviembre-2016)²⁰: A la hora de elegir el tratamiento más idóneo el IPT concluye que se deben tener en cuenta las líneas previas de tratamiento, los índices y calidad de las respuestas anteriores y su duración, la edad, la condición física, las comorbilidades, la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída. En las consideraciones finales no se hace distinción entre Carfilzomib doble dosis o el triplete: *“Una vez evaluada la relación de coste/ eficacia incremental de carfilzomib, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se considera razonable valorar su uso en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y hayan presentado respuesta y posterior progresión (recaída) antes de 6 meses de finalizado el tratamiento con bortezomib, o bien que se encuentren en progresión tras una reintroducción del mismo. En aquellos pacientes que hayan recaído tras los 6 meses de finalizar el tratamiento con bortezomib se desconoce la secuencia ideal entre retratar con bortezomib o administrar carfilzomib+dexametasona+lenalidomida”*.

-EPAR (agosto-2016): En el estudio ENDEAVOR los pacientes recibieron BTZ hasta progresión, intolerancia o muerte, lo que parece razonable en el contexto de un EC. El uso como variable principal de la SLP es aceptable dado que hay diferentes alternativas eficaces que los pacientes pueden recibir y que podrían modificar la SG. No se identificaron desviaciones del protocolo. El número de eventos requeridos para la SG fue reducido para acortar la duración del estudio y minimizar el impacto del cross-over.

En un nuevo análisis realizado con fecha de corte 3 de marzo de 2016 la SLP mostró resultados similares al anterior análisis. No está probado que al aumento de SLP vaya a alargar la SG. El beneficio en la SLP fue observado en la gran mayoría de subgrupos en el brazo de CFZ, incluyendo >75 años (n=143), pacientes con citogenética de alto riesgo (n=210) y pacientes con CICr base de 30-<50 ml/min (n=128). Sin embargo, en el subgrupo que potencialmente podría beneficiarse, el de pacientes refractarios a LND, el beneficio es menos claro (SLP HR 0.80, 95% CI [0,573-1,110]). Pacientes refractarios o intolerantes a BTZ fueron excluidos del estudio. A pesar de este criterio, hay un subgrupo considerado por el laboratorio como refractarios a BTZ que obtiene unos datos de SLP HR de 0,37 (95%CI [0,128-1,080]) en el brazo de CFZ. Sin embargo, no parece razonable obtener conclusiones de esta comparación, ya que BTZ puede no ser el mejor comparador y la actividad de CFZ en estos

pacientes no es del todo conocida. Finalmente, aunque la muestra es pequeña, en pacientes que habían recibido BTZ en la línea inmediatamente anterior a la randomización y que tuvieron un ILP de 6-12 meses, no hubo diferencias sustanciales entre los dos brazos: mediana SLP 6,5 meses (IC95% [1,1-17,5]) en brazo de CFZ y 7,2 meses (95%IC [1,5-NA]), HR=0,963 (95%IC [0,320-2,899]).

Conclusiones sobre eficacia clínica: La superioridad de CFZ+dxm frente a BTZ+dxm ha demostrado aumento en SLP de aproximadamente 9 meses, además de una mejora en la respuesta. Al comparar los resultados de CFZ en el estudio ENDEAVOR con otras alternativas de forma indirecta, solo la triple combinación CFZ+LND+dxm parece ser superior. Por tanto, en pacientes no candidatos a esta triple terapia, CFZ+dxm sería una buena opción. Por todo ello, CFZ+dxm tiene una eficacia considerada clínicamente relevante y, desde el punto de vista de la seguridad, los beneficios superan a los posibles EA y a la incertidumbre.

-FDA: El CDER lo posiciona en monoterapia para el tratamiento de MMR/R en pacientes que han recibido una o más líneas de tratamiento previas.

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

Targeted treatments for multiple myeloma: specific role of carfilzomib¹³: En cuanto a pacientes con una citogenética de alto riesgo, concluyen que la eficacia de CFZ para sobreponerse a este problema es un punto a favor, pero que en estos pacientes las aberraciones cromosómicas siguen teniendo un impacto negativo en la SG. Basan esta afirmación en el ensayo fase II PX-171-003-A1, donde de los 257 pacientes evaluables en 229 se disponía del perfil citogenético (62 de ellos eran alto riesgo). La TRG fue similar en los dos grupos (25,8% para alto riesgo vs 24,6% para riesgo estándar), pero la SG fue menor en el grupo de alto riesgo (9,3 meses vs 19 meses). Para ellos, la inclusión de agentes de administración oral supondrá un gran cambio en la terapéutica del MM, pero dicen que los IP de administración IV seguirán siendo una opción válida.

Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Dimopoulos et al¹⁴. Remarcan que no existe actualmente un estándar para el tratamiento del MMR/R, pero que los regímenes con combinaciones son preferibles a la monoterapia, y que la comprensión del estado del paciente y de la enfermedad, así como de las potenciales toxicidades de cada tratamiento, son cruciales a la hora de elegir la opción más adecuada. En cuanto a MM en recaída no hacen mención específica a CFZ. Recomiendan retratar al paciente con el mismo fármaco cuando se produce una recaída sintomática tras 6 o más meses de la administración de la última línea. Por el contrario recomiendan cambiar de clase de fármaco en el resto de casos, para evitar el fenómeno de resistencia de clase. Dan como preferible una triple combinación en pacientes en buen estado que experimenten una recaída fuerte. Hablan también del potencial beneficio de recibir CFZ para pacientes tratados previamente y con alteraciones cromosómicas: del(17p13), t(4;14) y t(14;16). Por último, hacen una recomendación clara en cuanto al posicionamiento del CFZ en monoterapia para MMR/R: Pacientes con IR severa o con historia de TEV, y cuando los corticosteroides están contraindicados.

Impact of Prior Treatment on Patients with Relapsed Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in a Subgroup Analysis of the Phase 3 Endeavor Study. En este artículo¹⁵ se analizan subgrupos del ensayo fase III ENDEAVOR, de forma que se comparan las respuestas y la SLP en subgrupos que han recibido 1 línea previa frente 2 o más, y también según el tratamiento recibido previamente. Los autores enfatizan el hecho de que, independientemente, del número de líneas previas recibidas, el tratamiento con CFZ+DXM se asoció a un gran beneficio clínico respecto al tratamiento con BTZ+DXM. Se observa que los pacientes previamente tratados con

BTZ pueden obtener un mayor beneficio si después son tratados con CFZ que si son retratados con BTZ. Del mismo modo, CFZ+DXM puede ser considerado en pacientes que han recibido previamente LND, incluidos aquellos que progresaron tras mantenimiento con LND y los que no toleraron LND. En base al ensayo FIRST y a otros estudios, los autores sitúan a LND+DXM como opción en pacientes no candidatos a trasplante y a CFZ+DXM como segunda opción en este escenario. También podría ser interesante tener en cuenta la respuesta previa a LND en pacientes previamente tratados con este medicamento a la hora de elegir CFZ. Parece ser que los pacientes que no han respondido bien a LND obtendrán menos beneficio en el tratamiento posterior con CFZ.

	Prior bortezomib exposure		No prior bortezomib exposure		Prior lenalidomide exposure		No prior lenalidomide exposure	
	Kd (n = 250)	Vd (n = 252)	Kd (n = 214)	Vd (n = 213)	Kd (n = 177)	Vd (n = 177)	Kd (n = 287)	Vd (n = 288)
1-3 prior lines, n	250	252	214	213	177	177	287	288
Median PFS, months	15.6	8.1	NE	11.2	12.9	7.3	22.2	10.2
HR for progression, Kd vs Vd (95% CI)	0.56 (0.44-0.73)		0.48 (0.35-0.66)		0.69 (0.52-0.92)		0.43 (0.32-0.56)	
ORR, %	71.2	60.3	83.6	65.3	70.1	59.3	81.2	64.6
1 prior line, n	97	98	134	131	51	45	180	184
Median PFS, months	18.7	8.7	NE	11.2	15.6	10.3	22.2	10.1
HR for progression, Kd vs Vd (95% CI)	0.48 (0.31-0.76)		0.43 (0.28-0.66)		0.62 (0.33-1.17)		0.41 (0.29-0.58)	
ORR, %	78.4	64.3	83.6	65.6	82.4	64.4	81.1	65.2
2-3 prior lines, n	153	154	80	82	126	132	107	104
Median PFS, months	13.1	7.4	15.7	9.4	9.7	6.6	NE	10.4
HR for progression, Kd vs Vd (95% CI)	0.62 (0.45-0.85)		0.56 (0.36-0.89)		0.73 (0.53-1.01)		0.45 (0.29-0.70)	
ORR, %	66.7	57.8	83.8	64.6	65.1	57.6	81.3	63.5

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; Kd, carfilzomib and dexamethasone; NE, not estimable; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; Vd, bortezomib and dexamethasone.

Figura 24: Resultados en eficacia según tratamiento y número de líneas previas¹⁵

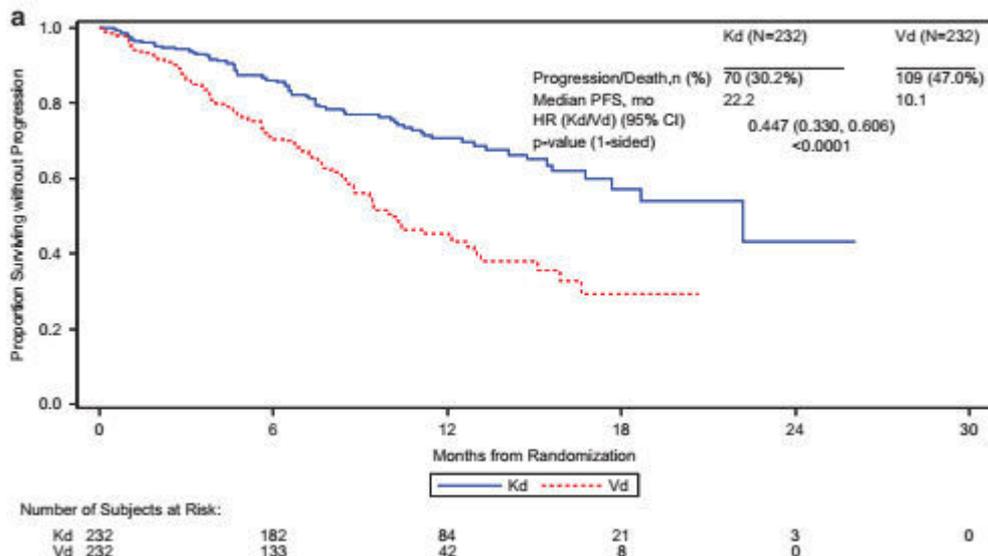


Figura 25a: Curvas de SLP de Kaplan-Meier para una línea previa

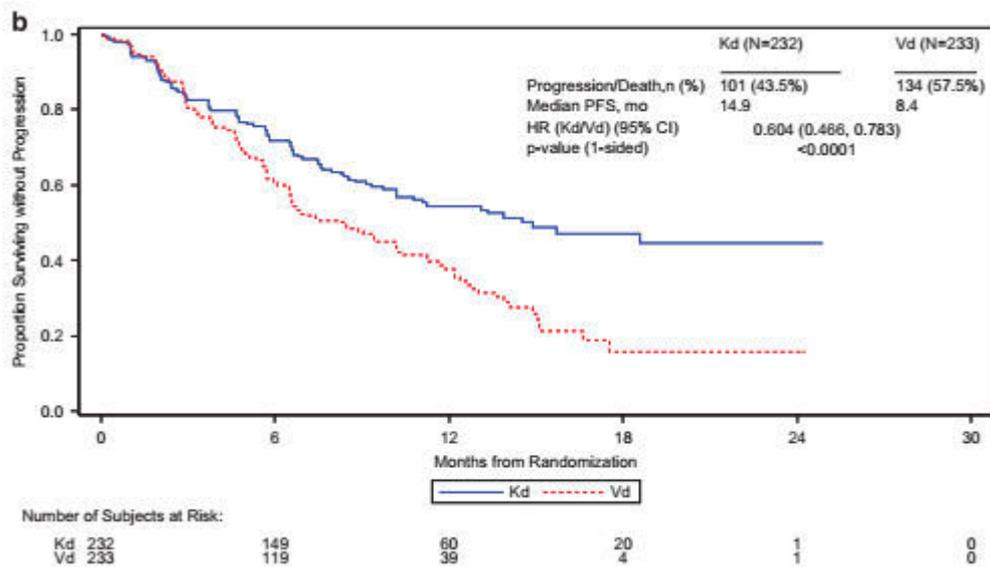


Figura 25b: Curvas de SLP de Kaplan-Meier para dos o más líneas previas¹⁵

A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. Datos preclínicos de ensayos fase II han demostrado¹⁶ cierta resistencia cruzada entre BTZ y CFZ. Aunque CFZ ha demostrado ser activo en pacientes previamente tratados con BTZ. Sin embargo, tal y como demuestra el estudio PX-171-003, la resistencia a BTZ parece reducir la actividad de CFZ. Pacientes con exposición a BTZ en dos o más líneas previas obtuvieron una TRG más baja que aquellos con menor exposición previa (18.5% vs 29.5%). Además, pacientes refractarios a BTZ en la última línea de tratamiento recibida, lograron respuestas más bajas que aquellos que no habían recibido BTZ en su régimen más reciente (TRG 18,6% vs 28.3%). En el estudio PX-171-004 se evaluó CFZ en monoterapia en pacientes que habían sido tratados de manera menos fuerte, incluidos naïve a BTZ. TRG en los naïve a BTZ fue de 57.6%, mientras que en los tratados previamente fue de 17.1%. Otro estudio con 135 pacientes con MMR/R¹⁶ obtuvo una TRG de 42% para pacientes resistentes a BTZ vs 68% para pacientes sensibles a BTZ. En cuanto a la influencia de las anomalías cromosómicas es posible, a la vista de un EC de un brazo simple, que CFZ sea más activo en t(4,14) que en del (17p).

Dimopoulos et al. también compararon CFZ con PMD en pacientes con MMR/R¹⁸, desde distintos escenarios como son la insuficiencia renal, historia de problemas cardiovasculares, neuropatía periférica y alteraciones cromosómicas. En lo que respecta a este último punto se discuten los mismos ensayos que en otros artículos, el PX-171-003, PX-171-004 y el ASPIRE. En el primero de ellos se vio que la presencia de del(17p13) tiene el mayor impacto negativo en TRG (17%) y en la mediana de SG (7 meses) comparada con otras anomalías cromosómicas, mientras que t(4;14) tiene el menor impacto negativo, con una TRG del 39% y una mediana de SG de 12 meses (hay que advertir que muchos pacientes que tenían ambas mutaciones fueron incluidos en múltiples subgrupos). Pacientes con varias anomalías cromosómicas obtuvieron peores datos. Hay que destacar que pacientes con solo t(4;14) alcanzaron una TRG del 64%, con una mediana de SLP de 5 meses y una mediana de SG de 16 meses. En comparación, la media de la población estudiada obtuvo una TRG del 24% y la mediana de SG fue de 16 meses. La revisión concluye que CFZ sería preferible a PMD en pacientes con t(4;14), especialmente si es la única anomalía cromosómica presente y/o no está presente la del(17p). Por contra, recomiendan PMD+DXM a dosis bajas en caso de del(17p).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se exponen los resultados de seguridad del estudio ENDEAVOR.

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 anemia, fatiga, diarrea, trombocitopenia, náuseas, pirexia, disnea, infecciones del tracto respiratorio, tos y edema periférico. Las reacciones de grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) hematológicas son la anemia y trombocitopenia. Las no hematológicas fueron la fatiga, disnea, hipertensión y neumonía.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

En la figura 26 se expone la incidencia de efectos adversos del ensayo ENDEAVOR que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. Los datos descritos reflejan la exposición del fármaco carfilzomib en 463 pacientes frente a bortezomib en 456 pacientes para la indicación MM refractario o en recaída con una mediana de exposición de 39,9 semanas (rango 23,7 a 53 semanas) en el grupo experimental y de 26,8 semanas en el grupo control (rango 15,0 a 42 semanas). La mediana de intensidad de dosis de carfilzomib fue del 93% (rango 84-98%) y de bortezomib del 86% (rango 71-96%).

	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Common haematological adverse events (preferred terms)								
Anaemia	115 (25%)	66 (14%)	1 (<1%)	0	78 (17%)	44 (10%)	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	56 (12%)	21 (5%)	18 (4%)	0	35 (8%)	20 (4%)	23 (5%)	0
Common non-haematological adverse events (preferred terms)								
Diarrhoea	127 (27%)	16 (3%)	0	0	141 (31%)	33 (7%)	1 (<1%)	0
Fatigue	111 (24%)	25 (5%)	0	0	98 (21%)	32 (7%)	0	0
Dyspnoea	107 (23%)	25 (5%)	0	0	50 (11%)	10 (2%)	0	0
Pyrexia	119 (26%)	9 (2%)	2 (<1%)	0	59 (13%)	3 (<1%)	0	0
Insomnia	110 (24%)	7 (2%)	0	0	108 (24%)	11 (2%)	0	0
Cough	115 (25%)	0	0	0	63 (14%)	1 (<1%)	0	0
Hypertension	74 (16%)	41 (9%)	0	0	28 (6%)	12 (3%)	0	0
Peripheral oedema	97 (21%)	4 (<1%)	0	0	75 (16%)	3 (<1%)	0	0
Asthenia	78 (17%)	16 (3%)	0	0	61 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	85 (18%)	9 (2%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Nausea	84 (18%)	6 (1%)	0	0	79 (17%)	3 (<1%)	0	0
Back pain	78 (17%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	59 (13%)	12 (3%)	0	0
Muscle spasms	85 (18%)	1 (<1%)	0	0	24 (5%)	3 (<1%)	0	0
Headache	75 (16%)	4 (<1%)	0	0	43 (9%)	3 (<1%)	0	0
Bronchitis	66 (14%)	10 (2%)	0	0	37 (8%)	4 (<1%)	0	0
Constipation	66 (14%)	2 (<1%)	0	0	114 (25%)	9 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	66 (14%)	0	0	0	50 (11%)	1 (<1%)	0	0
Vomiting	59 (13%)	6 (1%)	0	0	34 (7%)	6 (1%)	0	0
Pain in extremity	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	46 (10%)	3 (<1%)	0	0
Peripheral neuropathy	37 (8%)	6 (1%)	0	0	97 (21%)	23 (5%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	36 (8%)	4 (<1%)	0	0	52 (11%)	5 (1%)	0	0
Dizziness	36 (8%)	1 (<1%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Paraesthesia	35 (8%)	1 (<1%)	0	0	72 (16%)	2 (<1%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	26 (6%)	1 (<1%)	0	0	61 (13%)	6 (1%)	0	0
Neuralgia	6 (1%)	3 (<1%)	0	0	63 (14%)	7 (2%)	0	0

Data are n (%). Adverse events (preferred terms) of grades 1-2 occurring in at least 10% of patients in either treatment group are listed. All grade 3 or higher adverse events not shown here are reported in the appendix. On-study deaths due to adverse events occurred in 18 (4%) of 464 patients in the carfilzomib group and in 16 (3%) of 465 patients in the bortezomib group.

Figura 26: Incidencia de efectos adversos del ensayo ENDEAVOR⁸.

Los efectos adversos grado 1-2 más frecuentes (>20%) en los pacientes tratados con carfilzomib fueron la anemia (n 115; 25%), diarrea (n 127; 27%), fatiga (n 111; 24%), disnea (n 107; 23%), fiebre (n 119; 26%), insomnio (n 110; 24%) y tos (n 115; 25%). En el caso de los pacientes del grupo de bortezomib, fueron la diarrea (n 141; 31%), fatiga (n 98; 21%), insomnio (n 108; 24%), resfriado (n 114; 25%) y neuropatía periférica (n 97; 21%).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la anemia (n 67; 14% vs. n 45; 10%), hipertensión (n 41; 9% vs. n 12; 3%), trombocitopenia (n 39; 8% vs. n 43; 9%) y neumonía (n 32; 7% vs. n 36; 8%).

	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral neuropathy*	77 (17%)	10 (2%)	0	0	198 (43%)	36 (8%)	1 (<1%)	0
Acute renal failure†	19 (4%)	15 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
Cardiac failure‡	16 (3%)	17 (4%)	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Pneumonia	9 (2%)	30 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (3%)	33 (7%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Ischaemic heart disease§	4 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Pulmonary hypertension	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). *Peripheral neuropathy included (in descending order of frequency): peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, neuralgia, decreased vibratory sense, polyneuropathy, sensory loss, amyotrophy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, sensory disturbance, and toxic neuropathy. †Acute renal failure included (in descending order of frequency): acute renal failure, renal failure, renal impairment, acute prerenal failure, anuria, oliguria, and prerenal failure. ‡Cardiac failure included (in descending order of frequency): cardiac failure, ejection fraction decreased, pulmonary oedema, acute cardiac failure, congestive cardiac failure, acute pulmonary oedema, acute left ventricular failure, chronic cardiac failure, cardiopulmonary failure, hepatjugular reflex, right ventricular failure, and left ventricular failure. §Ischaemic heart disease included (in descending order of frequency): angina pectoris, acute coronary syndrome, myocardial infarction, increased troponin T, coronary artery disease, increased troponin I, acute myocardial infarction, myocardial ischaemia, and cardiomyopathy stress. ||Pulmonary hypertension included (in decreasing order of frequency): pulmonary hypertension, right ventricular failure, and pulmonary arterial hypertension.

Figura 27: Efectos adversos de mayor gravedad. Ensayo ENDEAVOR⁸.

El número de pacientes con neuropatía periférica grado 2 o superior fue significativamente mayor en los pacientes tratados con bortezomib (n 146; 32%; IC95%: 27,7-36,3 vs. n 28; 6%; IC95%: 3,9-8,2; OR: 0,14; IC95%: 0,09-0,21; p<0,001), independientemente de si los pacientes habían presentado esta toxicidad antes de haber comenzado el ensayo. Además, fue la principal causa de discontinuación del tratamiento en el grupo de bortezomib (n 10; 2%). Ningún paciente tratado con carfilzomib tuvo que discontinuar el tratamiento por esta causa.

	Carfilzomib group (n=463)		Bortezomib group (n=456)	
	Grade ≥2	Grades 3-4*	Grade ≥2	Grades 3-4*
Peripheral neuropathy, n (%)†	28 (6.0)	10 (2.2)	146 (32.0)	38 (8.3)
Neuralgia	5 (1.1)	3 (0.6)	35 (7.7)	7 (1.5)
Peripheral neuropathy	15 (3.2)	6 (1.3)	77 (16.9)	24 (5.3)
Peripheral motor neuropathy	0	0	1 (0.2)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	10 (2.2)	1 (0.2)	40 (8.8)	7 (1.5)
Polyneuropathy	0	0	12 (2.6)	3 (0.7)
Sensory loss	1 (0.2)	0	0	0
No. of patients with a grade ≥2 peripheral neuropathy event	28		146	
Event rate (95% CI) (%)	6.0 (3.9-8.2)		32.0 (27.7-36.3)	
P value (two-sided)	<0.0001			
Odds ratio (carfilzomib /bortezomib) (95% CI)	0.14 (0.09-0.21)			

CI=confidence interval.

*No grade 5 peripheral neuropathy events occurred in either treatment group.

†Grade 2 or higher peripheral neuropathy is a grouped term composed of 31 preferred terms (7 were reported in the study).

Figura 28: Pacientes que presentaron neuropatía periférica grados 2 o superior⁸

	Carfilzomib group (n=463)		Bortezomib group (n=456)	
	Baseline PN (n=214)	No baseline PN (n=249)	Baseline PN (n=238)	No baseline PN (n=218)
No. of patients with a grade ≥2 PN event* (%)				
Yes	16 (7.5)	12 (4.8)	90 (37.8)	56 (25.7)
No	198 (92.5)	237 (95.2)	148 (62.2)	162 (74.3)
Odds ratio (Yes/No) (95% CI)	1.60 (0.74–3.45)		1.76 (1.18–2.63)	

CI=confidence interval. PN=peripheral neuropathy.

*Grade 2 or higher peripheral neuropathy is a grouped term composed of 31 preferred terms (7 were reported in the study).

Figura 29: Neuropatía periférica grado 2 o superior con o sin neuropatía periférica de base⁸.

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
Number of patients discontinued from treatment, n (%)	263 (56.7)	351 (75.5)
Reason for study treatment discontinuation, n (%)		
Disease progression	117 (25.2)	168 (36.1)
Adverse event	65 (14.0)	73 (15.7)
Patient request	40 (8.6)	45 (9.7)
Investigator decision	18 (3.9)	35 (7.5)
Withdrawn consent	6 (1.3)	19 (4.1)
Death	13 (2.8)	9 (1.9)
Protocol noncompliance	4 (0.9)	1 (0.2)
Loss to follow-up	0	1 (0.2)

Figura 30: Razones para la discontinuación de tratamiento (en población con intención de tratar)⁸

Aparecieron efectos adversos de mayor gravedad en el 48% (n 224) de los pacientes en tratamiento con carfilzomib y en el 36% (n 162) de los tratados con bortezomib.

Al 23% (n 106) de los pacientes en tratamiento con carfilzomib se le tuvo que reducir la dosis debido a la aparición de efectos adversos, frente al 48% (n 218) de los pacientes que habían recibido bortezomib. El 62% (n 135) de estas reducciones de dosis en el grupo de bortezomib se debieron a neuropatía periférica, mientras que sólo fueron el 7% (n 7) en los pacientes con carfilzomib.

Preferred term	Carfilzomib group (n=463)	Bortezomib group (n=456)
Dose reduction due to any adverse event, n (%)	106 (22.9)	218 (47.8)
Peripheral neuropathy	3 (0.6)	65 (14.3)
Neuralgia	0	45 (9.9)
Peripheral sensory neuropathy	3 (0.6)	36 (7.9)
Paresthaesia	1 (0.2)	23 (5.0)
Diarrhoea	5 (1.1)	19 (4.2)
Polyneuropathy	1 (0.2)	14 (3.1)
Fatigue	10 (2.2)	5 (1.1)
Dyspnoea	9 (1.9)	1 (0.2)
Asthaenia	5 (1.1)	8 (1.8)
Pain in extremity	1 (0.2)	8 (1.8)
Hypotension	0	7 (1.5)
Orthostatic hypotension	1 (0.2)	6 (1.3)
Nausea	6 (1.3)	4 (0.9)
Acute renal failure	6 (1.3)	0
Vomiting	6 (1.3)	0
Increased alanine aminotransferase	5 (1.1)	3 (0.7)
Anaemia	5 (1.1)	0

Figura 31: Reacciones adversas que con llevaron disminución de dosis⁸

Durante el tratamiento y en los 30 días posteriores a la última dosis, fallecieron 22 pacientes (5%) tratados con carfilzomib de un total de 464 pacientes (6 por infección, 5 por eventos cardíacos, 4 por progresión de la enfermedad, dos por muerte repentina, 1 por leucemia mieloide aguda, 1 por fallo hepático, 1 por fallo respiratorio, 1 por compresión espinal y 1 por síndrome de lisis tumoral) y 21 pacientes (5%) de los 465 pertenecientes al grupo de

bortezomib (8 por infección, 6 por eventos cardíacos, 4 por progresión de la enfermedad, 1 por lesión cerebral, 1 por enfermedad pulmonar y 1 desconocido).

Al igual que en la parte de eficacia, los datos mostrados en la siguiente tabla deben ser tomados a modo de resumen debido a la heterogeneidad de las poblaciones que componen los diferentes estudios;

Tabla 12: Resultados de alternativas terapéuticas disponibles en MM refractario o en recaída					
Alternativa terapéutica	Indicación evaluada	Características Pacientes	Datos relevantes de seguridad	Toxicidades G3-4 más frecuentes (>10% pacientes)	Otras consideraciones
Carfilzomib (PX-171-003-A1)	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=257 -Mediana edad 63 años (37-87) 58% hombres. -ECOG 0-2. -Mediana de líneas previas: 5 (1-20). El 82% de los pacientes >4 líneas. -Mediana de tiempo desde el diagnóstico: 5,4 años (0,5-22,3). -28% pacientes con citogenética (FISH) desfavorable.	- <u>RA hematológicas</u> : 22% anemia, 29% trombopenia, 15% neutropenia. - <u>RA no hematológicas</u> : 37% fatiga, 34% náuseas, 24% diarrea	- Anemia : 24% - Trombopenia : 29% - Linfopenia : 20% - Neutropenia : 11%	-En el 17,7% de los pacientes se tuvo que realizar una <u>reducción</u> de dosis. - <u>Muerte</u> de 5 pacientes (2%) debida probablemente a carfilzomib.
Carfilzomib (PX-171-004)	Monoterapia en pacientes con MMR/R naïves a BTZ	n=126 (total) -Mediana de edad 65 años (38-85)(52% >65). -ECOG 0-2. -Mediana de tiempo desde el diagnóstico: 3,6 años (0,7-24,4). -Mediana de líneas previas: 2 (1-4) -14,7% pacientes con citogenética (FISH) desfavorable.	- <u>RA hematológicas</u> : 41,9% anemia, 30,2% trombopenia, 30,2% neutropenia, 25,6% linfopenia - <u>RA no hematológicas</u> : 62% fatiga, 48,8% náuseas, 31% diarrea, 38,8% disnea, 31% infección respiratoria superior.	- Linfopenia : 16,3% - Anemia : 14,7% - Neutropenia : 13,2% - Trombopenia : 13,2%	-En el 15,5% de los pacientes se <u>suspendió</u> el tratamiento por RA. -La <u>neuropatía periférica</u> afectaba al 69,8% de los pacientes antes del tratamiento con carfilzomib y en los pacientes que fueron tratados con carfilzomib fue del 17,1%
Carfilzomib FOCUS	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=396 -Mediana 5 líneas previas (3-17), refractarios a la última. -Mediana edad 65 años -ECOG 0-2. -16% pacientes con citogenética (FISH) de alto riesgo.	- <u>RA hematológicas</u> : 56% anemia, 38% trombopenia, 15% neutropenia. - <u>RA no hematológicas</u> : 28% pirexia, 20% náuseas, 31% diarrea, 15% disnea, 15% hipertensión.	- Anemia : 25% - Trombopenia : 24%	-1% suspensión tratamientos. -Los pacientes tratados con carfilzomib tuvieron una mayor incidencia de <u>fallo renal</u> (24% vs. 9%).
Carfilzomib ENDEAVOR	CFZ+DXM en MMR/R que habían recibido 1-3 líneas de	n=929 -1-3 líneas previas pudiendo incluir IP si al menos respuesta	- <u>RA hematológicas</u> <u>G1-2</u> : 25% anemia, 12% trombopenia. - <u>RA no</u>	- Anemia : 14%	- <u>Neuropatía periférica</u> : 17% en brazo CFZ vs 43% brazo BTZ.

	tratamiento previas	parcial en uno de los tratamientos. -Mediana edad 65 años [35-89], 17%> 75 años. -ECOG 0-2. -21% pacientes con citogenética (FISH) de alto riesgo.	<u>hematológicas G1-2:</u> 26% pirexia, 24% fatiga, 27% diarrea, 23% disnea, 24% insomnio.		-Al 23% de los pacientes en tratamiento con CFZ se le tuvo que reducir la dosis debido a la aparición de efectos adversos, frente al 48% en BTZ. - Fallecimientos (durante el tratamiento y 30 días después de finalizar el mismo): 22 (5%) en el brazo CFZ vs 21 (5%) en el brazo BTZ.
Lenalidomida (MM-09,MM-10)**	LND + DXM en pacientes con MMR/R	n=704 -Al menos 1 tratamiento previo. -Mediana edad 63 años [33-86]. 59% hombres. -ECOG 0-2. -Mediana tiempo desde diagnóstico 3,2 años.		-83,3% pacientes con <u>RA G3-4.</u> -Neutropenia: 35,4% -Trombopenia: 13%. -Anemia: 10,8% -Eventos tromboembólicos: 15,9%.	
Pomalidomida (CC-4047-MM-003)	PMD + DXM en pacientes con MMR/R	n=455 -Al menos 2 líneas de tratamiento previas (incluyendo LND y BTZ) -Mediana edad 64,9 ± 9.25 años. -ECOG 0-2.	- <u>RA hematológicas (69,7% pacientes):</u> 45,7% anemia, 27% trombopenia, 45,3% neutropenia. - <u>RA no hematológicas:</u> 21% pirexia, 28,3% fatiga, 10,7% neumonía, 19,3% estreñimiento, 33% alteraciones del sistema nervioso.	-78% pacientes con <u>RA G3-4.</u> -Neutropenia: 41,7% -trombopenia: 20,7%. -Anemia: 27,0%	Las infecciones fueron la RA no hematológica más común, especialmente neumonías e infección del tracto respiratorio superior.
Carfilzomib + Lenalidomida + DXM (ASPIRE)	MM que han recibido al menos un tratamiento previo.	n=396 -Mediana 2 líneas previas (53,3% 2-3 líneas). -Mediana edad 64 años (46,7> 65 años). -ECOG 0-2. -Randomización estratificada por tratamiento previo (BTZ:65,9%, LND:19,9%). -12,1% pacientes con citogenética alto riesgo.	RA más frecuentes: hipotasemia, tos, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, hipertensión, trombocitopenia, nasofaringitis y espasmos musculares.	- Neutropenia: 29.6% (116) - Anemia: 17.9% (70) - Trombocitopenia: 16.6% (65)	- Reducción de dosis en el 11% de los pacientes. - Muertes asociadas a RA: 3 infarto de miocardio, 1 fallo cardiaco y 3 sepsis.
Daratumumab	Monoterapia en pacientes con MMR/R	n=157 - Pacientes con líneas ≥ 3 previas. - Mediana edad 63,5 años - ECOG 0-2	RA más frecuentes: fatiga (38%), náuseas (26%), anemia (25%), neutropenia (22%), dolor de espalda (21%), tos y	Leucopenia/Neutropenia: 17% de los pacientes empeoraron a grado 3 de leucopenia y 2% a grado 4. Similarmente, 16%	- Reacciones a la infusión: incluye, entre otras, congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica,

			trombopenia (20%).	pacientes empeoraron neutropenia a grado 3, y 4% a grado 4. Anemia: 3% pacientes respondedores, 32% no respondedores. Igualmen Trombopenia: 7% respondedores y 24% no respondedores.	irritación de garganta, disnea, náuseas, broncoespasmo, hipertensión e hipoxia.
--	--	--	--------------------	---	---

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

-Evaluaciones previas por organismos independientes

-**EPAR** (marzo 2016): En el ensayo clínico ENDEAVOR se ha demostrado consistencia con el perfil de seguridad que ya se conocía de CFZ, siendo observadas como nuevas reacciones adversas (RA) la rinitis e infección pulmonar. La toxicidad fue en general manejable. Los EA más notificados fueron: anemia (40,8%), diarrea (33,5%), pirexia (31,5%), fatiga (31,1%) y disnea (30,5%). El porcentaje de EA grado 3-4 fue superior en el brazo de CFZ respecto al brazo de BTZ (78,8% vs 69,3%). La tasa de discontinuación por EA fue similar en los brazos de CFZ y BTZ, 25,3% y 23,7%, respectivamente. Los EA más comunes en el brazo de CFZ que dieron lugar a discontinuación fueron la insuficiencia cardíaca (1,5%) y la astenia (1,15%).

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

-**Pediatría**: No se ha establecido seguridad y eficacia.

-**Mayores de edad**: En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluido fallo cardíaco) en ensayos clínicos fue mayor en pacientes que tenían ≥ 75 años de edad en comparación con pacientes que tenían < 75 años.

-**Insuficiencia renal**: Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave fueron excluidos de los estudios de Kyprolis en combinación con lenalidomida. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis de inicio de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal previa. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Kyprolis en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de Kyprolis en diálisis, por lo que el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

-**Insuficiencia hepática**: Los pacientes con insuficiencia hepática no han sido evaluados. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente, independientemente de los valores al inicio del tratamiento.

-**Mujeres en edad fértil/medidas de contracepción**: Mujeres en edad fértil deben usar medidas de contracepción durante el tratamiento y durante un mes tras finalizar el mismo. Existe riesgo incrementado de eventos de TEV en mujeres en tratamiento con CFZ que tomen anticonceptivos orales. Los hombres deben usar medidas de contracepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el mismo si su pareja está en edad fértil.

-Embarazo: No existen datos. Estudios en animales han demostrado toxicidad. CFZ no debe ser usado durante el embarazo a no ser que los posibles beneficios para el paciente sobrepasen el daño potencial al feto.

-Lactancia: Se desconoce si CFZ o sus metabolitos son excretados a través de la leche materna. Como medida de precaución, CFZ el amamantamiento está contraindicado durante el tratamiento con CFZ y por lo menos dos días después de finalizar el mismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres en periodo de lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso: (Consultar ficha técnica); problemas cardíacos, cambios en el ECG, toxicidad pulmonar, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión, insuficiencia renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacciones infusionales, hemorragia y trombocitopenia, trombosis venosa, toxicidad hepática, microangiopatía trombótica, síndrome de encefalopatía posterior reversible, medidas contraceptivas, contenido en sodio.

Interacciones: CFZ se metaboliza primeramente vía peptidasa y epóxido hidrolasa. Por ello no es probable que el perfil farmacocinético de CFZ se vea influenciado por la administración concomitante de inductores o inhibidores del citocromo P-450. CFZ no inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 ni 2D6 *in vitro* y, por tanto, no se espera que medicamentos que induzcan o inhiban estas enzimas puedan afectar a CFZ. CFZ es sustrato de la glicoproteína-P, pero no de BCRP. Sin embargo, dado que CFZ es administrado vía IV y metabolizado ampliamente en el organismo, no se espera tampoco la influencia de estas enzimas en su farmacocinética. Sí se debe tener precaución al administrar sustratos de la glicoproteína-P, ya que por ejemplo se vio que CFZ a dosis terapéuticas reducía el flujo de digoxina a través de la misma en un 25%. Existe poco riesgo de interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1.

Administración concomitante de medicamentos:

-La profilaxis antiviral debe ser considerada en pacientes con riesgo de reactivación del virus herpes zoster.

-La tromboprolifaxis está recomendada y debe estar basada en una evaluación del estatus clínico del paciente y de los riesgos subyacentes.

Modificaciones de dosis recomendadas: Figura 36⁷.

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ (ver sección 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia (ver sección 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Kyprolis^a
Toxicidad no hematológica (renal)	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica equivalente o superior a 2 x basal; o Aclaramiento de creatinina $< 15 \text{ ml/min}$ (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis (ver sección 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis
Otra toxicidad no hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4 (ver sección 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a

Régimen	Dosis de Kyprolis	Primera reducción de la dosis de Kyprolis	Segunda reducción de la dosis de Kyprolis	Tercera reducción de la dosis de Kyprolis
Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis y dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Nota: Los tiempos de perfusión de Kyprolis se mantienen inalterados durante las reducciones de la dosis

^a Si los síntomas no desaparecen, suspender el tratamiento con Kyprolis

Figura 36: Acciones recomendadas y reducciones de dosis⁷

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio se ha calculado a partir del precio notificado más el 4% de IVA. Para el análisis económico no se ha tenido en cuenta que puede haber acuerdos que reduzcan el precio final.

En la fecha de redacción de este informe no se dispone de precio notificado de Ixazomib en España, por lo que no se ha incluido en la evaluación económica.

El coste de administración en hospital de día para los fármacos intravenosos, se estimó en 318,96 €. Estos datos se recogieron de la base de datos Oblikue.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7 m² o un peso de 70 kg, 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.

Tabla 13: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Carfilzomib + DXM (ENDEAVOR)	Bortezomib + DXM (ENDEAVOR)	Carfilzomib + Lenalidomida + DXM (ASPIRE)	Lenalidomida + DXM (MM-009, MM-010)	Pomalidomida + DXM (CC-4047-MM-003)
Precio unitario (PVL+IVA)	Kyprolis 60 mg vial: 1508,73 €	Velcade 3,5 mg vial: 1271,92 €	Kyprolis 60 mg vial: 1508,73 € Revlimid 25 mg cápsulas: 302,23€	Revlimid 25 mg cápsulas: 314,32 €	Imnovid 4 mg cápsulas: 482,29€
Posología	Carfilzomib 20 mg/m ² días 1 y 2 ciclo 1 y 56 mg/m ² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los siguientes ciclos más dexametasona 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de ciclos de 28 días.	Bortezomib 1,3 mg/m ² bolus intravenoso o subcutáneo los días 1, 4, 8 y 11 más dexametasona 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos de 21 días.	Carfilzomib 20 mg/m ² días 1 y 2 del ciclo 1; 27 mg/m ² días 8, 9, 15 y 16 ciclos 1 a 12 y los días 1, 2, 15 y 16 de los ciclos 13 a 18; mas lenalidomida 25 mg días 1 a 21 y dexametasona 40mg los días 1, 8, 15 y 22.	25 mg al día los días 1-21 en ciclos de 28 días más 40 mg de dexametasona oral los días 1-4, 9-12 y 17-20 en 4 ciclos de 28 días continuando con los días 1-4 hasta progresión.	4 mg días 1-21 más dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 28 días.
Coste ciclo	14.364 €	3212 €	13.526 €	6601 €	10.128 €
Duración del tratamiento (SLP)	18,7 meses = 20 ciclos	9,4 meses =13 ciclos	26,3 meses = 28 ciclos	11,1 meses = 12 ciclos	4,0 meses = 4 ciclos
Coste tratamiento completo	284.185 €	41.800 €	336.572 €	79.210 €	40.512 €
Costes directos asociados	38.275 €	17.132,71€	30.620,16€	-	-
Coste global	322.460 €	58.932 €	367.192 €	97.210 €	40.512 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	263.528 €	Referencia	308.260 €	20.278 €	-18.420 €

Se realiza un análisis de sensibilidad donde se tiene en consideración la deducción del 4% establecida en el RDL 8/2010 y los posibles descuentos comerciales estimados en un 20%.

Tabla 14: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Carfilzomib + DXM (ENDEAVOR)	Bortezomib + DXM (ENDEAVOR)	Carfilzomib + Lenalidomida + DXM (ASPIRE)	Lenalidomida + DXM (MM-009, MM-010)	Pomalidomida + DXM (CC-4047-MM-003)

Precio unitario (PVL+IVA)	Kyprolis 60 mg vial: 1.146,63 €	Velcade 3,5 mg vial: 966,66 €	Kyprolis 60 mg vial: 1.146,63 € Revlimid 25 mg cápsulas: 229,69 €	Revlimid 25 mg cápsulas: 229,69 €	Imnovid 4 mg cápsulas: 366,54€
Posología	Carfilzomib 20 mg/m2 días 1 y 2 ciclo 1 y 56 mg/m2 días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los siguientes ciclos más dexametasona 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de ciclos de 28 días.	Bortezomib 1,3 mg/m2 bolus intravenoso o subcutáneo los días 1, 4, 8 y 11 más dexametasona 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos de 21 días.	Carfilzomib 20 mg/m2 días 1 y 2 del ciclo 1; 27 mg/m2 días 8, 9, 15 y 16 ciclos 1 a 12 y los días 1, 2, 15 y 16 de los ciclos 13 a 18; mas lenalidomida 25 mg días 1 a 21 y dexametasona 40mg los días 1, 8, 15 y 22.	25 mg al día los días 1-21 en ciclos de 28 días más 40 mg de dexametasona oral los días 1-4, 9-12 y 17-20 en 4 ciclos de 28 días continuando con los días 1-4 hasta progresión.	4 mg días 1-21 más dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 28 días.
Coste ciclo	10.917 €	2441 €	10.280 €	5.017 €	7.697 €
Duración del tratamiento (SLP)	18,7 meses = 20 ciclos	9,4 meses = 13 ciclos	26,3 meses = 28 ciclos	11,1 meses = 12 ciclos	4,0 meses = 4 ciclos
Coste tratamiento completo	215.980 €	31.768 €	255.794 €	60.200 €	30.789 €
Costes directos asociados	38.275 €	17.132,71€	30.620,16€	-	-
Coste global	254.255 €	48.900 €	286.414 €	60.200 €	30.789 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	205.355 €	Referencia	237.514€	11.300 €	-18.111 €

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se dispone de ningún estudio farmacoeconómico de carfilzomib más dexametasona para indicación evaluada.

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

Tabla 15: Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Referencia	Fármaco	Mediana SLP (meses)	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
ENDEAVOR	Carfilzomib + Dexametasona	18,7	9,3	205.355 €	22.081 €/mes 264.974 €/año
	Bortezomib + Dexametasona	9,4	Referencia	Referencia	Referencia

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Para mantener un paciente con MMR/R libre de progresión durante un mes más, con Carfilzomib + DXM respecto a Bortezomib + DXM suponen 22.081 € y por año 264.974 €.

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 procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

El MM representa aproximadamente el 10% de los tumores hematológicos y el 1% de todos los tumores malignos. En Europa la incidencia es de 4,5-6/100.000 casos al año, con una mortalidad de 4,1/100.000. Es más frecuente en mujeres (1,4:1) y en ancianos. En España la prevalencia estimada a 5 años es de 5740 casos¹⁸. El número total de defunciones en España el año 2014 fue de 1.838.

Según el Instituto Nacional de Estadística la población española en 2014 fue de 46.464.053 habitantes. Según los últimos datos de incidencia de MM en España, en 2014 se habrían diagnosticado aproximadamente de 2090 a 2607 casos.

Teniendo en cuenta que el MM es una enfermedad incurable y que la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de su enfermedad, el número de candidatos a recibir tratamiento con carfilzomib serían mínimo de 2090 pacientes. Teniendo en cuenta el coste incremental de 194.289€ € frente a bortezomib-DXM, el impacto en España sería de 406.064.010 € (suponiendo que todos los pacientes se trataran con CFZ-DXM).

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Carfilzomib se administra en infusión intravenosa de 10 a 30 minutos, según la dosis necesaria, mientras que lenalidomida y pomalidomida cuentan con la ventaja de administrarse por vía oral y bortezomib por vía subcutánea, lo que podría mejorar la calidad de vida del paciente.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En comparación con las alternativas evaluadas, el modo de administración de carfilzomib es el que requiere de un mayor uso de recursos, y por tanto, de costes asociados. No obstante, carfilzomib+DXM incrementa la SLP 9,7 meses con respecto a bortezomib+DXM (estudio ENDEAVOR) y por tanto puede extender la duración de tratamiento, lo que significa un retraso de la progresión de la enfermedad, hospitalizaciones y toxicidades acumuladas a lo largo de las diferentes líneas de tratamiento que empeoran con cada recaída, complicaciones asociadas a la recaída (infecciones, anemia, insuficiencia renal y fracturas), etc. Por lo tanto, también podría significar un ahorro en uso de recursos en estas partidas.

Con la posología oral se evitan medidas invasivas en el paciente que pueden provocar complicaciones como extravasaciones o infecciones y podría contribuir a mejorar su calidad de vida.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos.

ENDEAVOR es el único ensayo clínico fase 3 del que se dispone para la combinación de Carfilzomib con dexametasona. La variable principal estudiada fue la SLP, que resultó ser superior en el grupo tratado con carfilzomib mas dexametasona frente a bortezomib mas dexametasona (HR: 0,53; (IC95%: 0,44-0,65); $p < 0,0001$).

La SLP fue superior en el subgrupo que sólo había recibido una línea previa frente a los que habían recibido 2-3 líneas (HR: 0,45; IC95%: 0,32-0,63 vs. HR: 0,6; IC95%: 0,47-0,78). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre con los pacientes que no habían recibido previamente bortezomib frente a los que sí habían sido tratados con este fármaco en monoterapia (HR: 0,48; IC95%: 0,36-0,66 vs. HR: 0,56; IC95%: 0,44-0,73) o combinado con un agente inmunomodulador (HR: 0,47; IC95%: 0,36-0,61 vs. HR: 0,64; IC95%: 0,47-0,86). Estos datos sugieren una peor respuesta a CFZ en los pacientes que habían sido tratados durante más tiempo con BTZ, especialmente los que fueron retratados con este fármaco y los que fueron refractarios a BTZ como última línea administrada. La SLP también fue superior en los pacientes que no habían sido tratados previamente con lenalidomida (HR: 0,43; IC95%: 0,32-0,56 vs. HR: 0,69; IC95%: 0,52-0,92).

La variable secundaria, SG, no fue estadísticamente significativa (HR: 0,79 (IC95%: 0,58-1,08); $p = 0,13$). Este dato es casi idéntico al obtenido en el estudio fase III donde se asoció PMD a DXM (12,6 meses) y superior a los obtenidos con LND+DXM y en el ensayo FOCUS (CFZ en monoterapia). Recientemente, se ha publicado la actualización de los resultados de SG en el congreso del IMW. Estos datos más recientes (con una mediana de seguimiento de 38 meses para CFZ y 37 meses para BTZ) muestran una mediana de SG (IC 95%) de 47,6 meses (42,5-NE) en el grupo CFZ y de 40,0 meses (32,6-42,3) en el grupo BTZ. En conjunto, CFZ mejoró significativamente la SG frente a BTZ (HR 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100).

Tan solo en los ensayos con Carfilzomib se determina el riesgo citogenético mediante FISH. Si tenemos en cuenta el análisis multivariante realizado en el ensayo fase II PX-171-003-A1, observamos una mayor TRG (29,6%, IC95% 19,3-41,6) en pacientes con citogenética desfavorable frente a los pacientes con citogenética normal/favorable, con una SLP similar. En el estudio PX-171-004 el número de pacientes con FISH desfavorable era demasiado bajo (14,7%), al igual que ocurre con el FOCUS (16%) y ASPIRE (12,1%). Un poco superior fue en el ENDEAVOR (28%).

Carfilzomib presenta un perfil de toxicidad aceptable. En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron anemia, fatiga, diarrea, trombocitopenia, náuseas, pirexia, disnea, infecciones del tracto respiratorio, tos y edema periférico. Las reacciones de grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) hematológicas son la anemia y trombocitopenia. Las no hematológicas fueron la fatiga, disnea, hipertensión y neumonía.

En relación a la neuropatía periférica, en el ensayo clínico ENDEAVOR, el número de pacientes con neuropatía periférica grado 2 o superior fue significativamente mayor en los pacientes tratados con bortezomib (n 146; 32%; IC95%: 27,7-36,3 vs. n 28; 6%; IC95%: 3,9-8,2; OR: 0,14; IC95%: 0,09-0,21; $p < 0,001$), independientemente de si los pacientes habían presentado esta toxicidad antes de haber comenzado el ensayo. Además, fue la principal causa de discontinuación del tratamiento en el grupo de bortezomib (n 10; 2%). Ningún paciente tratado con carfilzomib tuvo que discontinuar el tratamiento por esta causa. Las retiradas por cualquier tipo de toxicidad grado 3-4 fueron del 57% (n 263) en el grupo de carfilzomib y del 75% (n 351) en el grupo de bortezomib.

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 con BTZ-DXM.
- Para mantener un paciente con MMR/R libre de progresión durante un mes más, con Carfilzomib + DXM respecto a Bortezomib + DXM suponen 22.081 € y por año 264.974 €.
- Teniendo en cuenta el coste incremental de 205.355 € frente a bortezomib-DXM, el impacto en España sería de más de 400.000.000 € (suponiendo que todos los pacientes fueran tratados con CFZ-DXM).

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)

A la hora de elegir el tratamiento más idóneo el IPT concluye que se deben tener en cuenta las líneas previas de tratamiento, los índices y calidad de las respuestas anteriores y su duración, la edad, la condición física, las comorbilidades, la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída.

Se tienen en cuenta dos escenarios: pacientes que han recibido como primera línea Bortezomib y pacientes que han recibido como primera línea Lenalidomida.

ESCENARIO 1: 1ª LÍNEA BORTEZOMIB

- Pacientes no respondedores o que responden en menos de 14 meses (8+6) tras inicio de Bortezomib:
 - Lenalidomida+dexametasona (Ld) (menor eficacia)
 - Daratumumab+Lenalidomida
 - Elotuzumab+Lenalidomida (no financiado en España)
 - Bortezomib retratamiento (menor eficacia)
- Pacientes respondedores y que mantienen respuesta más de 14 meses:
 - Lenalidomida (menor eficacia)
 - Bortezomib retratamiento (menor eficacia)
 - Daratumumab + Lenalidomida
 - Elotuzumab + Lenalidomida (no financiado en España)
 - Carfilzomib+Lenalidomida
 - Carfilzomib doble dosis

- Ixazomib+Lenalidomida (menor eficacia)

Por tanto, carfilzomib quedaría en:

2ª línea: en respondedores o que progresan más allá de los 14 meses.

3ª línea pacientes que no reciben Carfilzomib+Lenalidomida en 2ª línea y cumplen con los requisitos anteriores.

La secuenciación es razonable, ya que no existen datos de beneficio en supervivencia para establecer cuál es la estrategia más adecuada. Será necesario aplicar criterios de eficiencia para seleccionar las terapias más adecuadas en 2ª línea y 3ª línea (secuenciación).

ESCENARIO 2: 1ª LÍNEA LENALIDOMIDA

- En pacientes refractarios a lenalidomida la única opción de tratamiento es bortezomib.
- En pacientes no refractarios a lenalidomida (no progresan durante el tratamiento de 18 ciclos) cualquiera de los tripletes con Lenalidomida o Carfilzomib doble dosis es una opción.
- En pacientes no refractarios a lenalidomida (pero que recaen antes de los 18 meses) la única opción es carfilzomib doble dosis.

9.4 Plan de seguimiento

No procede

10. BIBLIOGRAFÍA

1. P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, H. Schouten, M. Mohty, M. Dimopoulos & M. Dreyling. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2013.
2. Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Philippe Moreau and Kenneth C. Anderson Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Clinical Oncology. 2015.
3. <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicosns>. Consultado a fecha 19/01/2017.
4. NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management. February 2016.
5. NICE. Technology appraisal guidance. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. March 2015.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2016. Multiple Myeloma.
7. Ficha técnica Carfilzomib (Kyprolis®).
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):27–38.
9. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817–25.1.
10. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood. 2012 Jun 14;119(24):5661–70.1.
11. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). Leukemia. 2017 Jan;31(1):107–14.1.
12. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials. Oncotarget. 2016.
13. Sugumar D, Keller J, Vij R. Targeted treatments for multiple myeloma: specific role of carfilzomib. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2015.
14. Dimopoulos MA et al. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2015.
15. Philippe Moreau et al. Impact of Prior Treatment on Patients with Relapsed Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in a Subgroup Analysis of the Phase 3 Endeavor Study. Blood. 2015.
16. Eli Muchtar, Morie A. Gertz, Hila Magen. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma European Journal of Haematology 96 (564–577). 2016.
17. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Siegel D, Palumbo A, San-Miguel J. Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors. Ann Oncol. 2015
18. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2014.
19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. Enero de 2017
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. Noviembre de 2016.

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:** Andrés Sánchez Ruíz ¹ , M^aBelén Domínguez Aguado ²
1. Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Jaén.
 2. FEA Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Clínica La Salud. Cádiz.

- **Institución en la que trabaja:**
1. Servicio Andaluz de Salud
 2. Plataformas Sanitarias del Sur S.L

- **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA-SAFH
 Participación en el informe de evaluación como:
- 1-Autor/a: Andrés Sánchez Ruiz
 - 2-Tutor/a: M^a Belén Dominguez Aguado

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 24 de Marzo de 2017

FIRMA

Tabla 5.2.b.1 Estudio ENDEAVOR			
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Item	Descripción	Apoyo para la valoración.	Riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Patients were randomly assigned (1:1) using an interactive voice and web response system to receive carfilzomib and dexamethasone (carfilzomib group) or bortezomib and dexamethasone (bortezomib group).	Los pacientes se aleatorizaron 1:1 mediante un sistema informático. Fueron estratificados por tratamiento previo con inhibidores del proteasoma, líneas previas, estadio ISS	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	"Due to the different dosing schedules of the treatment regimens, the study was open label, and therefore the allocated treatment was not masked from study investigators or patients".	Se alega que no fueron enmascarados debido a los diferentes esquemas de dosificación de ambos tratamientos.	Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"was not masked from study investigators or patients"	No se enmascaró	Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	"was not masked from study investigators or patients"	No se enmascaró	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"was not masked from study investigators or patients"	No se enmascaró	Alto riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	"In the intention-to-treat population, 414 events (disease progression or death), based on outcomes assessed by the independent review committee, had occurred"	Se realiza un análisis por intención de tratar	Bajo riesgo

Tabla: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
Estudio ENDEAVOR		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Las GPC indican los esquemas con bortezomib en monoterapia en la primera recaída de pacientes con MM.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se consigue diferencia estadísticamente significativa en SLP a favor de carfilzomib, aunque no en SG.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Se ha empleado como variable principal una variable intermedia de supervivencia (SLP), cuando lo más adecuado hubiera sido una variable fina (SG).
¿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 MM refractario o en recaída.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	La administración intravenosa de Carfilzomib es factible para este tipo de pacientes.

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES
TUTOR: M^a Belén Domínguez Aguado

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>Autor Óscar Delgado Cargo Market Access Manager Centro, Sociedad o Empresa Janssen</p>	<p>Motivo de la alegación: Sección 5.2.a. Análisis de subgrupos incompleto del ensayo ENDEAVOR</p> <p>El informe del GHEMA recoge un análisis de subgrupos de supervivencia libre progresión del ensayo ENDEAVOR según exposición o no a bortezomib. Para un mejor entendimiento del tratamiento secuencial en mieloma múltiple, parece oportuno <u>incluir también las curvas de SLP de los subgrupos de pacientes expuestos y no expuestos a lenalidomida</u> (referencia 15 del informe).¹ Las guías clínicas de mieloma múltiple apuntan a la idoneidad de un cambio de clase de fármacos en el caso de remisiones poco duraderas o progresión durante tratamiento.^{2,3} Por lo tanto cobra especial relevancia conocer el resultado de carfilzomib+dexametasona (IP) como terapia de rescate para pacientes previamente expuestos a lenalidomida (IMD).</p> <p>El análisis publicado¹ indica que la exposición previa a lenalidomida condiciona la supervivencia libre de progresión alcanzada con carfilzomib+dexametasona (diferencia de medianas de SLP = 9,3 meses). Se podría afirmar que la exposición previa a lenalidomida es un modificador del efecto del tratamiento de carfilzomib+dexametasona: los pacientes expuestos a lenalidomida se beneficiarían en menor grado de un tratamiento con carfilzomib+dexametasona.</p> <p>Dado la relevancia clínica de estos hallazgos, sugerimos completar la sección 5.2.a. con el análisis de supervivencia libre de progresión en el ensayo ENDEAVOR según exposición previa o no a lenalidomida.</p>	<p>Motivo de la alegación: Sección 5.2.a. Análisis de subgrupos incompleto del ensayo ENDEAVOR</p> <p>En el apartado 5.2.a se hace mención a la superioridad alcanzada en SLP de los pacientes que no habían recibido previamente lenalidomida. Sin embargo, también se puede comprobar que la superioridad no es estadísticamente significativa. Por otro lado, la curva de SLP en el subgrupo de pacientes que recibieron previamente lenalidomida no está publicada en el ensayo clínico ENDEAVOR, el cual es el que se está evaluando. Por estas razones se ha considerado no incluir dicha curva de SLP e indicar en el texto que la diferencia no es estadísticamente significativa:</p> <p><i>“La SLP también fue superior en los pacientes que no habían sido tratados previamente con lenalidomida (HR: 0,43; IC95%: 0,32-0,56 vs. HR: 0,69; IC95%: 0,52-0,92), aunque no fue estadísticamente significativa”.</i></p>

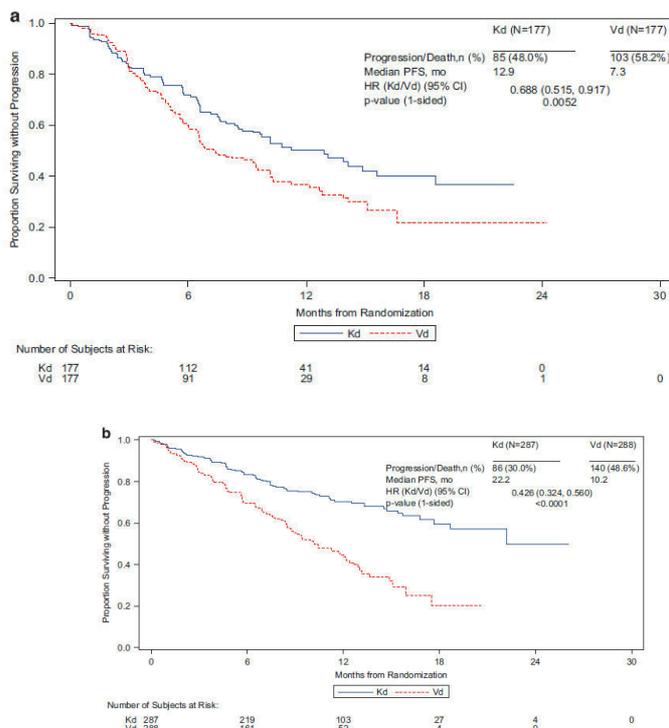


Figure 3. Kaplan-Meier PFS curves by prior lenalidomide exposure (a) received prior lenalidomide (b) no prior lenalidomide.

- Impact of Prior Treatment on Patients with Relapsed Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in a Subgroup Analysis of the Phase 3 Endeavor Study. Philippe Moreau et al. Blood. 2015
- Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Philippe Moreau et al. Annals of Oncology 2013
- International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management,

	<p>Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. Antonio Palumbo et al. Journal of Clinical Oncology 2014</p> <p>Motivo de la alegación: Sección C Relevancia clínica de los resultados</p> <p>En el informe se extraen una serie de conclusiones respecto a los resultados de carfilzomib en pacientes con riesgo citogenético alto:</p> <p><i>Tan solo en los ensayos con Carfilzomib se determina el riesgo citogenético mediante FISH. Si tenemos en cuenta el análisis multivariante realizado en el ensayo fase II PX-171-003-A1, observamos una mayor TRG (29,6%, IC95% 19,3-41,6) en pacientes con citogenética desfavorable frente a los pacientes con citogenética normal/favorable, con una SLP similar. En el estudio PX-171-004 el número de pacientes con FISH desfavorable era demasiado bajo (14,7%), al igual que ocurre con el FOCUS (16%) y ASPIRE (12,1%). Un poco superior fue en el ENDEAVOR (28%). Los datos parecen sugerir una mayor respuesta en pacientes con citogenética desfavorable.</i></p> <p>La primera frase es incorrecta, ya que es práctica habitual en ensayos de mieloma múltiple el empleo de FISH para la clasificación de los pacientes según el riesgo citogenético. En cuanto a la relevancia clínica de los resultados de carfilzomib en pacientes con riesgo citogenético sería importante hacer alguna matización. El primer ensayo mencionado que sugiere un beneficio clínico en pacientes de alto riesgo es un estudio de fase 2 (sin brazo control) de carfilzomib monoterapia a bajas dosis (27 mg/m²), régimen no autorizado por la EMA. En dicho ensayo (PX-171-003-A1), debido al bajo número de pacientes en el ensayo, existe gran incertidumbre sobre la tasa de respuesta global que se ve reflejada en su amplio IC 95% (19,3-41,6%). Por desgracia, esa mayor tasa de respuesta no se traduce en un aumento de supervivencia de los pacientes de alto riesgo, cuya mediana de SG es casi 10 meses inferior a los pacientes de riesgo normal (9,3 meses vs 19 meses). Consideramos más adecuado hacer el mismo análisis de riesgo citogenético de carfilzomib en los regímenes autorizados en Europa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) En el ensayo ENDEAVOR, cuyo objetivo primario era la SLP, encontramos que el Hazard ratio de SLP empeora considerablemente en pacientes de alto riesgo (HR = 0,44 en pacientes de riesgo normal vs HR = 0,65 en pacientes de riesgo alto). Se podría concluir que, en su pauta posológica autorizada, carfilzomib no es capaz de revertir el mal pronóstico de los pacientes de riesgo alto. 2) Existe otro ensayo de fase 2 de carfilzomib+dexametasona a la dosis autorizada (56 mg/m²) en pacientes intensamente pre-tratados.⁴ Los resultados muestran que tanto la TRG, como la PFS y la SG es sensiblemente inferior en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. En el caso del parámetro clínico más relevante, la supervivencia global, vemos que el porcentaje de pacientes vivos tras un año baja del 67% al 45% en los pacientes de alto riesgo. 3) Para la combinación carfilzomib+lenalidomida+dexametasona, primer régimen de carfilzomib autorizado por la EMA, encontramos que la disminución del riesgo de progresión o muerte también es inferior en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. La mediana de SLP se queda en 23,1 meses, siendo más de 6 meses inferior a la de los pacientes de riesgo estándar. <p>A expensas de que se acumule mayor evidencia sobre la eficacia de carfilzomib en pacientes con alto riesgo citogenético, sugerimos que no se considere un elemento de relevancia clínica. Se propone la eliminación del párrafo o la sustitución por el siguiente: <i>Si tenemos en cuenta el análisis multivariante realizado en el ensayo fase II PX-171-003-A1, observamos una mayor TRG (29,6%, IC95% 19,3-41,6) en pacientes con citogenética desfavorable frente a los pacientes con citogenética normal/favorable, con una SLP similar. En el estudio PX-171-004 el número de pacientes con FISH desfavorable era demasiado bajo (14,7%), al igual que ocurre con el FOCUS (16%) y ASPIRE (12,1%). Un poco superior fue en el ENDEAVOR (28%). Sólo en uno de los ensayos analizados de carfilzomib (PX-171-003-A1, carfilzomib monoterapia 27 mg/m²) los datos parecen sugerir una mayor respuesta en pacientes con citogenética desfavorable.</i></p> <p>Puntualización: Pág. 8: se propone describir la pauta posológica de carfilzomib de acuerdo a la información recogida en su ficha técnica: En lugar de: <i>Dosis inicial: 20 mg/m2 (máximo 44 mg) en el ciclo 1. Si se tolera, el día 8 del ciclo 1 la dosis se puede aumentar a 56 mg/m2 máximo 123 mg).</i> debería poner: <i>Dosis inicial: 20 mg/m2 (máximo 44 mg) en el ciclo 1. Si se tolera, el día 8 del ciclo 1 la dosis se debe aumentar a 56 mg/m2 máximo 123 mg).</i></p>	<p>Motivo de la alegación: Sección C Relevancia clínica de los resultados</p> <p>Se acepta la propuesta y se incluye el texto, a excepción de: "Sólo en uno de los ensayos analizados de carfilzomib (PX-171-003-A1, carfilzomib monoterapia 27 mg/m²) los datos parecen sugerir una mayor respuesta en pacientes con citogenética desfavorable", dada la falta de evidencia científica disponible.</p> <p>Puntualización: Pág. 8: se propone describir la pauta posológica de carfilzomib de acuerdo a la información recogida en su ficha técnica Se acepta el cambio.</p>
--	--	--

<p>Autor Cristina Varela Cargo Pricing & Health Economics Senior Manager Centro, Sociedad o Empresa CELGENE, S.L</p>	<p>Motivo de la alegación:</p> <p>Alegación 1: Actualización indicaciones</p> <p>En el apartado 3.2.b "Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias" las indicaciones correspondientes a lenalidomida y pomalidomida no son correctas. Además, no debería incluirse la opción de panobinostat+bortezomib+dexametasona al no ser una opción de tratamiento comercializada en España. Se propone reformular las opciones de tratamiento de la siguiente manera:</p> <ol style="list-style-type: none"> Una terapia previa (en lugar de Primera recaída) Bortezomib en monoterapia. Lenalidomida+dexametasona: pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. Carfilzomib+lenalidomida+dexametasona: paciente que han recibido como mínimo un tratamiento previo Dos o más terapias previas (en lugar de Siguientes recaídas) Pomalidomida+dexametasona: pacientes 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. <p>Alegación 2: Actualización resultados pomalidomida</p> <p>En el apartado 3.2.b "Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias" y 5.2.b C2 "Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados" la SG de pomalidomida+dexametona no está actualizada a su resultado final (mediana de seguimiento de 15,4 meses). Se propone cambiar la mediana de "12,7 meses vs 8,9 meses, HR; 0,74, p=0,285" por "13,1 meses vs 8,1 meses HR; 0,72, p=0,009". Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2015 Oct;100(10):1327-33).</p> <p>Alegación 3: Área Económica</p> <ol style="list-style-type: none"> En la sección 7.1 referente al coste de tratamiento y coste incremental se indica que para el análisis económico no se ha tenido en cuenta que, en el caso de lenalidomida "el coste a partir de los 28 ciclos, unos dos años, debe de ser abonado por el fabricante". Esta información no es veraz. Los costes de los tratamientos están siendo estimados utilizando como duración de tratamiento los valores de SLP en lugar de las duraciones de tratamiento reflejadas en los respectivos ensayos clínicos de referencia. Los símbolos matemáticos que expresan el coste incremental de lenalidomida y pomalidomida respecto a la terapia de referencia son positivos, no obstante el coste de los 2 tratamientos referidos son inferiores al coste de la terapia de referencia. 	<p>Alegación 1: Actualización indicaciones: Se decide simplificar este apartado, basándose en las recomendaciones de la NCCN.</p> <p>Alegación 2: Actualización resultados pomalidomida: Se acepta y se incluye la modificación.</p> <p>Alegación 3: Área Económica:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se acepta y se modifica el texto, eliminando el comentario. La duración del tratamiento se estima hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Lo cual, corresponde a la mediana de SLP obtenida. Además, se realiza siguiendo las instrucciones del programa MADRE. Se acepta y se modifica.
<p>Autor: Ana Vieta Cargo: Directora Relaciones Institucionales Centro, Sociedad o Empresa: Amgen, S.A.</p>	<p>ALEGACIÓN 1 – INFORMACIÓN CLAVE DEL ESTUDIO ENDEAVOR A ACTUALIZAR: SG Y OTROS</p> <p><u>En relación a los resultados de supervivencia global (SG) del estudio ENDEAVOR</u> (apartados 5.2.a [Tabla 4 pág. 11, texto pág. 13], C1 y C2 [págs. 34-35] y 9.1 [Conclusiones; pág. 59]), se solicita la sustitución de los datos inmaduros previos por los datos disponibles más recientes, presentados en el congreso del IMW.¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Estos datos más recientes (con una mediana de seguimiento de 38 meses para Kd y 37 meses para Vd) muestran una mediana de SG (IC 95%) de 47,6 meses (42,5-NE) en el grupo Kd y de 40,0 meses (32,6-42,3) en el grupo Vd, y que la mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente con Kd vs. Vd (HR 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100). Asimismo, el beneficio en SG fue consistente independientemente del tratamiento previo con bortezomib (HR 0,75 para Kd vs. Vd, sin bortezomib previo; HR 0,84 para Kd vs Vd, con bortezomib previo) y en todos los subgrupos de edad (HR, 0,85, <65 años; 0,71, 65-74 años; 0,84, >75 años), ECOG basal (HR 0,81, ECOG 0; 0,80, ECOG 1; 0,50, ECOG 2), riesgo citogenético (HR, 0,83, alto riesgo; 0,85, riesgo estándar) y número de líneas previas de tratamiento (HR, 0,83, 1 línea previa; 0,76, 2-3 líneas previas).¹ En conjunto, Kd mejoró significativamente la SG frente a Vd (HR 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100)¹, por lo que se solicita la modificación del texto en este sentido. <p><u>En relación al diseño del estudio</u>, se solicita la corrección de los siguientes aspectos (pág. 10; Tabla 4):²</p> <p><i>[Diseño] ... en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída (MMR/R) tras el</i></p>	<p>Alegación 1: INFORMACIÓN CLAVE DEL ESTUDIO ENDEAVOR A ACTUALIZAR: SG Y OTROS</p> <p><u>En relación a los resultados de supervivencia global (SG) del estudio ENDEAVOR:</u> Se añade la información actualizada de SG en el apartado C1. Se mantienen los resultados de SG del ensayo clínico ENDEAVOR, en el cual se basa el análisis de CFZ en este informe.</p> <p><u>En relación al diseño del estudio:</u> Se acepta y se modifica.</p> <p><u>En relación a los datos en pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida:</u> La modificación solicitada se fundamenta en un subgrupo muy pequeño de pacientes refractarios a BTZ. Respecto a lenalidomida, ya se dice que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. No se añaden estas modificaciones.</p> <p><u>En relación a las menciones a una potencial mayor respuesta en pacientes con alto riesgo citogenético:</u> Se acepta y se modifica.</p>

	<p>menos una terapia previa 1-3 líneas previas. [Criterios inclusión] Podían haber recibido carfilzomib o bortezomib en al menos 6 meses previos y haber conseguido como mínimo una respuesta parcial si habían alcanzado como mínimo una respuesta parcial antes de recaer o progresar, no se había discontinuado por toxicidad y presentaban como mínimo 6 meses de intervalo libre de inhibidor del proteosoma antes del reclutamiento. [Criterios exclusión] Neuropatía periférica grado 2 (con dolor), 3 o 4 en los 14 últimos días...</p> <p>En relación a los datos en pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida (págs. 14, 33, 59), destacar que Kd logró una eficacia superior a Vd independientemente del tratamiento previo con bortezomib o lenalidomida.² En este sentido, aunque el subgrupo de pacientes refractarios fue considerablemente menor debido al diseño del estudio, el EPAR apunta a una potencial mayor eficacia de Kd vs. Vd³ en estos pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida, por lo que se solicita la modificación del Informe para alinear la información del mismo con la presentada en el EPAR (Ver Anexo para más detalles).</p> <p>En relación a las menciones a una potencial mayor respuesta en pacientes con alto riesgo citogenético, se solicita su eliminación, dado que el subanálisis preplanificado del estudio ENDEAVOR realizado en este sentido concluye una eficacia superior de Kd vs. Vd independientemente del riesgo citogenético, en línea a lo observado en el estudio ASPIRE con KRd vs. Rd en una población similar de pacientes.⁴ En consecuencia, se solicita también la eliminación de la mención a la realización de FISH previo al tratamiento (pág. 38), que no responde a la práctica clínica habitual en España.</p> <p>1. Dimopoulos MA, et al. IMW 2017. Abstract. Disponible en: https://ww3.aievolution.com/imw1701/index.cfm?do=ev.viewEv&ev=2017. Fecha de acceso: 28 Marzo 2017. 2. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38. 3. European Medicines Agency. EPAR Kyprolis® ENDEAVOR. EMA/517040/2016. 26 May 2016. 4. Chng WJ, et al. Leukemia. 2017; 1-7. Doi:10.1038/leu.2016.390.</p>	
	<p>ALEGACIÓN 2 – REVISIÓN DE LA EVIDENCIA Y SELECCIÓN DE ALTERNATIVAS DISPONIBLES PARA LA MISMA INDICACIÓN</p> <p>En relación a la evidencia de Kyprolis® evaluada, al tratarse de un Informe para la evaluación de la indicación de carfilzomib en combinación con dexametasona (Kd) se solicita que se ciña el análisis a los estudios en esta indicación y que se eliminen los estudios suplementarios en monoterapia (estudios PX-171-003-A1, FOCUS y PX-171-004), puesto que el uso en monoterapia es una indicación distinta, aprobada por la FDA1 pero no por la Agencia Europea2, y no corresponde a la que se pretende evaluar en el Informe.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En este sentido, el estudio ENDEAVOR ha comportado la aprobación en Europa de una dosis y pauta posológica características para Kd, diferentes a la administración de KRd o de K en monoterapia, como se observa en la ficha técnica del fármaco (20/56 mg/m², infusión 30 min., dexametasona 20 mg en días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de ciclos de 28 días).² En las indicaciones en monoterapia aprobadas en EEUU, la dexametasona no forma parte del régimen, sino que únicamente se deben administrar 4 u 8 mg antes de cada dosis de carfilzomib en el ciclo 1, y luego se puede seguir, para ayudar a prevenir reacciones relacionadas con la infusión (como premedicación, en dosis mucho menores).¹ - Asimismo, los estudios FOCUS3 y PX-171-003-A14 se realizaron en una población con MM mucho más avanzado que los estudios ENDEAVOR5 y ASPIRE6, ya que se incluyeron pacientes que habían recibido una mediana de 5 líneas previas (vs. 2 en ASPIRE y ENDEAVOR) y con un % muy superior de pacientes refractarios (por ej. 80% de refractarios o intolerantes tanto a bortezomib como a lenalidomida en el 003-A1 y 63% de refractarios a bortezomib e IMiDs en el FOCUS). Por otra parte, el estudio PX-171-0047 no sólo evalúa carfilzomib en monoterapia sino que además la dosis estudiada (20/27 mg/m²) no corresponde a la dosis de K en el régimen Kd (20/56 mg/m²). <p>En relación a las alternativas disponibles en España para la misma indicación (Apartado 5.2.b [pág. 18-20], C.2 [pág. 35-38] y Tabla 12 [pág. 51]), se solicita valorar unificar las alternativas que se incluyen en los distintos apartados del Informe, incluyendo únicamente los regímenes actualmente financiados en España en MMR8, e distinguiendo entre fármacos que sólo requieren 1 tratamiento previo frente a fármacos de uso más tardío en base a sus indicaciones y/o datos clínicos (Ver información adicional en el Anexo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib (V) (tomando como referencia su combinación con dexametasona [Vd] por disponer de una comparación directa con este régimen, aunque también se puede administrar en monoterapia o con DLP), lenalidomida+dexametasona (Rd) y carfilzomib+Rd (KRd), en 2ª línea y posteriores. - Pomalidomida+dexametasona (Pd) y daratumumab en monoterapia, en 3ª línea y 	<p>ALEGACIÓN 2 – REVISIÓN DE LA EVIDENCIA Y SELECCIÓN DE ALTERNATIVAS DISPONIBLES PARA LA MISMA INDICACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los estudios PX-171-003-A1, FOCUS y PX-171-004 se han adjuntado para complementar el análisis y añadir una mayor consistencia a los resultados obtenidos con ENDEAVOR. - En relación a las alternativas disponibles en España para la misma indicación: Se añade a las tablas mencionadas el tratamiento en monoterapia con Daratumumab. - De las evidencias sobre el Tratamiento actual: Se acepta y se modifica. - Sobre la posología de Kd: se acepta y se modifica.

	<p>posteriores.</p> <p>De las evidencias sobre el Tratamiento actual, se solicita la corrección de la frase de las guías NCCN sobre el retratamiento (págs. 5, 41), en base al texto original de las guías, que indican la posibilidad (no obligatoriedad) del retratamiento (“... patients may be retreated with the same primary regimen” [pág. 47 guías]): “... el paciente debe puede ser retratado con el mismo régimen”. También la corrección de las líneas previas en el estudio ASPIRE (pág. 6): “...habían recibido al menos de 1-3 líneas de tratamiento previas”. 9</p> <p>Sobre la posología de Kd (pág. 8), se solicita la eliminación de la frase “Los datos de toxicidad durante más de 18 ciclos son limitados”, ya que se corresponde a la combinación de KRd (con Kd, la ficha técnica indica que “el tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable”, en base al diseño del estudio ENDEAVOR). Asimismo, se solicita especificar el tiempo de perfusión por dosis, para evitar confusiones: Perfusión IV en 10 (dosis de 20/27 mg/m²) o 30 minutos (dosis de 20/56 mg/m²), según dosis.”, e incluir la información de ficha técnica sobre insuficiencia renal de los estudios de Kd (pág. 8 y pág. 53): “Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave fueron excluidos de los estudios de Kyprolis en combinación con lenalidomida”, aunque se incluyeron en los estudios de Kyprolis en combinación con dexametasona.2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U.S. Food and Drug Administration. Kyprolis® Prescribing Information. Laboratorios Amgen. 2. European Medicines Agency. Ficha técnica de Kyprolis® (carfilzomib). Laboratorios Amgen. 3. Hajek R, et al. Leukemia. 2017;31:107–114. 4. Siegel DS, et al. Blood. 2012;120(14):2817-2825. 5. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38. 6. Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–152. 7. Vij R, et al. Blood. 2012.14;119(24):5661–70. 8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Fecha de acceso: Marzo 2017. 9. NCCN Guidelines. Multiple Myeloma. Versión 3.2017. Disponible en: www.nccn.org. Fecha de acceso: Marzo 2017. <p>ALEGACIÓN 3 – ÁREA ECONÓMICA</p> <p>En relación a la comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas (Apartado 7.1 [pág. 56]) dada la disparidad en relación a los costes asociados a la administración de medicamentos en el hospital de día, solicitamos se utilicen para el cálculo de costes directos asociados los importes considerados en otros informes del grupo GENESIS en tratamientos para el MM, como el reciente informe publicado para daratumumab1 en el que se utiliza 100€/administración I.V.</p> <p>En una revisión de historias clínicas de pacientes con MM, se ha observado en España una duración de tratamiento inferior de algunas terapias respecto a los estudios clínicos, por ejemplo con lenalidomida (6 y 7 meses en 2ª y 3ª línea, respectivamente, en práctica clínica)2. Actualmente no existen datos sobre la duración de tratamiento en práctica clínica para carfilzomib+DXM en España. A pesar de que en recaída los pacientes suelen tratarse hasta progresión o toxicidad inaceptable, y carfilzomib+DXM incrementa la SLP 9,7 meses con respecto a bortezomib+DXM (estudio ENDEAVOR) y por tanto puede extender la duración de tratamiento, implica también un retraso de la progresión de la enfermedad y con ello podría retrasar la introducción de otros tratamientos costosos (por ejemplo, pomalidomida+DXM con un coste de 9.685,17€/ciclo, y daratumumab con un coste de 27.303,84€/ciclo en los ciclos 1 y 2, 13.651,92€/ciclo en los ciclos 3 a 6 y 6.825,96€/ciclo en los ciclos >6), las hospitalizaciones y las de toxicidades acumuladas a lo largo de las diferentes líneas de tratamiento que empeoran con cada recaída, las complicaciones asociadas a la recaída (infecciones, anemia, insuficiencia renal y fracturas), etc. Por tanto, para la comparativa de costes, se propone realizar el análisis de costes utilizando el coste tratamiento/año y el coste de tratamiento para 18 ciclos, en base al anterior informe de carfilzomib+lenalidomida+DXM con el fin de unificar metodologías y no penalizar en el análisis los tratamientos más eficaces que proporcionan una mayor supervivencia.</p> <p>Asimismo, solicitamos la eliminación de pomalidomida en la comparación ya que su uso es en 3ª línea y posteriores, en base a su indicación en ficha técnica.</p> <p>Adicionalmente, en base al anterior informe de carfilzomib y con el fin de unificar metodologías, solicitamos se describa el coste/ciclo para los distintos ciclos en aquellos tratamientos dónde el coste/ciclo varíe a lo largo del tratamiento debido a la posología, en lugar del coste/ciclo ponderado. Bajo el mismo fin, solicitamos también utilizar como fármaco de referencia a bortezomib+DXM por ser el brazo comparador del estudio ENDEAVOR del que estamos evaluando su brazo activo carfilzomib+DXM, y por ser el tratamiento con un menor coste. Finalmente, solicitamos utilizar la mediana de la SLP de</p>	<p>ALEGACIÓN 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe información muy dispar respecto al coste de administración en hospital de día. Se considera apropiado el valor obtenido de la fuente comentada en el informe. - En relación a la propuesta de realizar el análisis de costes utilizando el coste tratamiento/año y el coste de tratamiento para 18 ciclos: se considera válido el análisis de costes a partir de la SLP en aquellos esquemas que no tienen un número limitado de ciclos y se mantiene al paciente en tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. - Como se ha comentado previamente, el esquema con pomalidomida se considera otra alternativa terapéutica a CFZ-DXM. - En relación a la propuesta de que se describa el coste/ciclo para los distintos ciclos en aquellos tratamientos dónde el coste/ciclo varíe: no se considera necesario, pues ya se ha tenido en cuenta este factor en el cálculo del coste del tratamiento. - Utilizar como fármaco de referencia a bortezomib+DXM: Se acepta y se modifica. - Se considera de relevancia realizar un análisis de sensibilidad que aporte unos resultados más acordes a la práctica habitual. - En relación al Coste Eficacia Incremental (Apartado 7.2.b [pág. 57-58]) se solicita la inclusión sólo del estudio ENDEAVOR: Se acepta y se modifica.
--	--	---

	<p>lenalidomida+DXM según el estudio ASPIRE al ser datos más recientes y de un estudio de fase 3 amplio.</p> <p>En conjunto, solicitamos la modificación de la tabla comparativa de costes y partes del texto del apartado 7.1 según se indica en el anexo.</p> <p>Dado que los precios de financiación para SNS son confidenciales y conociendo que estos descuentos son muy diferentes entre productos, además de existir otros esquemas como techos de gasto (pudiendo inducir a conclusiones erróneas en caso de aplicar descuentos lineales a todos los medicamentos), solicitamos se eliminen los análisis de sensibilidad en los que se consideran posibles descuentos para las diferentes alternativas terapéuticas, así como el texto que haga referencia a descuentos confidenciales.</p> <p>En relación al Coste Eficacia Incremental (Apartado 7.2.b [pág. 57-58]) se solicita la inclusión sólo del estudio ENDEAVOR según la metodología utilizada en los demás informes para el MM ya que el CEI se debe de basar en información del mismo estudio, así como utilizar la tabla incluida en el informe base del programa MADRE 4.1 facilitada por el grupo GENESIS (ver descripción y tabla 2 en el anexo).</p> <p>En relación al impacto económico global (Apartado 7.5 [pág. 32]) y a las conclusiones sobre el área económica (sección B del Apartado 9.1 [pág. 59-60]), teniendo en cuenta la actualización del coste incremental y las propuestas descritas, solicitamos se modifiquen los resultados descritos conforme a las modificaciones anteriores (ver descripción en el anexo).</p> <p>En relación a la evaluación de la conveniencia (Apartado 8.2 [pág. 59]), como se ha descrito anteriormente, carfilzomib+DXM incrementa la SLP 9,7 meses respecto a bortezomib+DXM, lo que significa un retraso de la progresión de la enfermedad y con ello un retraso en la introducción de otros tratamientos costosos, hospitalizaciones, toxicidades acumuladas, complicaciones asociadas a la recaída, etc. Por tanto, se propone incorporar esta información en el apartado 8.2 tal y como se describe en el anexo.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la alegación: 1. GENESIS-SEFH. Informe Daratumumab en ≥3ª línea de Mieloma Múltiple 2016. 2. Mateos, M. et al (2015). "Manejo del mieloma múltiple en prácticac línea en España" 3r Congreso Onc. Méd. y Farm. Onc. 2015.</p>	<p>- En relación a la evaluación de la conveniencia: se acepta y se modifica.</p>
--	--	---

2.- CARFILZOMIB en combinación con Lenalidomida y Dexametasona en mieloma múltiple en recaída

AUTORES

Yolanda Borrego Izquierdo
Raquel Saldaña Soria
Emilio J. Alegre del Rey

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

CARFILZOMIB en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2016

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	6
3.3 Características comparadas con otras 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	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	19
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones ..	22
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	22
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	22
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	22
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	22
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	22
5.4.1 Guías de Práctica clínica	22
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	23
5.4.3 Opiniones de expertos.....	24
5.4.4 Otras fuentes.....	24
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	24
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	24
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	24
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	27
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	27

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	27
7. AREA ECONÓMICA.....	31
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	31
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	31
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	32
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	33
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	33
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	33
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	34
8.1 Descripción de la conveniencia.....	34
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	34
9. AREA DE CONCLUSIONES.	34
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	34
9.2 Decisión.....	35
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	35
9.4 Plan de seguimiento	35
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36

Glosario:

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ASC: Área superficie corporal
AUC: Área bajo la curva
AVAC: años de vida ajustados por calidad
AVLP: años de vida libre de progresión
CBR: Tasa de beneficio clínico
CDER: Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación
CEI: Coste eficacia incremental
C_{máx}: Concentración máxima
CP: Células plasmáticas
DCR: Tasa de control de la enfermedad
DOR: Duración de la respuesta
EA: Eventos adversos
EBMT: European Blood and Marrow Transplantation
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EMA: European Medicines Agency
ESMO: European Society for Medical Oncology
FDA: Food and Drug Administration
FT: Ficha técnica
HRQL: Calidad de vida relacionada con la salud
HR: Hazard Ratio
IMiD: Fármacos inmunomoduladores
IMWG: International Myeloma Working Group
ISS: Índice Pronóstico Internacional o International Standing System
IV: Intravenoso
KRd: Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona
MGUS: Gammapatía Monoclonal de significado incierto
MM: Mieloma Múltiple
MMRR: MM refractario o en recaída
MO: Médula ósea
NCCN: National Comprehensive Care Network
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NYHA: New York Heart Association
ORR: Tasa de respuesta global
P-gp: glicoproteína P
PRES: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

PTT/SUH: Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico
QALY: años de vida ajustados por calidad
QT: Quimioterapia
RAR: Reducción del riesgo absoluto
RC: Respuesta completa
RCs: Respuesta completa rigurosa
Rd: Lenalidomida/dexametasona
RP: Respuesta parcial
SC: Subcutánea
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
SLT: Síndrome de lisis tumoral
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TTNT: Tiempo hasta el siguiente tratamiento
TTP: Tiempo hasta la progresión
VGPR: Respuesta Parcial Muy Buena
VO: vía oral

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

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:

Borrego Izquierdo Y, Saldaña Soria R, Alegre del Rey E.J. Carfilzomib en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 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.

➤ 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Carfilzomib

Indicación clínica solicitada: en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

Autores / Revisores: Yolanda Borrego Izquierdo, Raquel Saldaña Soria, Emilio J. Alegre del Rey.

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 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: Carfilzomib

Nombre comercial: Kyprolis®

Laboratorio: Amgen Europe B.V.

Grupo terapéutico: Otros agentes antineoplásicos Código ATC: L01XX45

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: Centralizado EMA (19/11/15)

Tabla 1: Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Vial 60 mg, polvo para solución para perfusión	1	709152	1392,56 € *

* Precio por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

A fecha junio de 2016 se consultan fuentes secundarias (Guías de Tratamiento de MM). Para más información sobre las guías a las que se ha tenido acceso, consultar el apartado: 5.4.1 Guías de Práctica clínica.

Tabla 2: Descripción del problema de salud

Definición:	<p>El MM es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una proliferación clonal de CP derivadas de células B de la MO, las cuales, secretan total o parcialmente inmunoglobulinas de carácter monoclonal, habitualmente IgG o IgA y más raramente IgM o IgE. Es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Las causas exactas del MM se desconocen.</p> <p>Los criterios diagnósticos para el MM sintomático (para diferenciarlo del MM quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto o MGUS) son los propuestos por el IMWG¹. Los expertos del grupo recomiendan hacer el diagnóstico diferencial completo, pues la actitud terapéutica a seguir es totalmente distinta de una entidad a otra.</p> <p>Estos criterios incluyen la infiltración de CP en MO $\geq 10\%$ o biopsia con plasmocitoma y evidencia de daño orgánico por el MM, lo que se conoce como signos CRAB (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal). Además, la presencia de $\geq 60\%$ de CP clonales en MO, una ratio cadena ligera libre alterada/no alterada ≥ 100 o >1 lesión focal >5 mm debería considerarse MM independientemente de la presencia o ausencia de lesión en órganos diana.</p> <p>Puesto que el MM no tiene cura, casi todos pacientes pasan por periodos de recaída y remisión que se definen:</p> <p>MMRR, está constituido por un grupo heterogéneo de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • refractarios primarios: no responden al tratamiento, es decir, cumplen criterios de progresión a pesar de estar bajo tratamiento o bien en los 60 días posteriores a suspender el tratamiento. • recaídas con enfermedad resistente o sensible: enfermedad con respuesta a la terapia previa y que progresa al menos 60 días después de finalizar el tratamiento anterior. Se produce cuando el paciente está fuera de tratamiento o sólo con mantenimiento. • “non-responding/non-progressing”: pequeño grupo de pacientes que no muestran criterios de respuesta al tratamiento pero que presentan una enfermedad estable.
Principales	La presentación clínica del MM es muy variada. Las manifestaciones clínicas se

manifestaciones clínicas	<p>producen como consecuencia de la proliferación de las CP en la MO y/o tejidos, la producción del componente monoclonal, la secreción de citocinas y la alteración del espacio medular. La triada clásica está formada por lesiones óseas, anemia y alteraciones renales. También se produce hiperviscosidad sanguínea que puede derivar en trombosis e hipercalcemia, además de una susceptibilidad mayor a las infecciones. El daño orgánico determina la morbilidad progresiva de MM que en última instancia desembocará en mortalidad asociada a infección o destrucción ósea y, menos frecuentemente a complicaciones neurológicas e hiperviscosidad.</p>
Incidencia y prevalencia	<p>El MM representa aproximadamente el 10% de las hemopatías malignas y en torno a un 1% de todas las neoplasias, siendo la causa de más de 19000 muertes al año en el continente europeo. Es la neoplasia de CP más frecuente. En Europa, se diagnostican aproximadamente 30.000 nuevos casos cada año con una tasa anual estandarizada por edad de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año y una media de edad al diagnóstico de 66 años. Esta incidencia aumenta con la edad. La relación hombre-mujer es 3:2 y es más frecuente en la raza negra americana que en la caucasiana^{2,3}.</p>
Evolución y pronóstico	<p>El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable, depende de la edad del paciente, del estadio en la detección de la enfermedad, del estado general del paciente, de la presencia de determinadas alteraciones citogenéticas, de si presentan insuficiencia renal grave y, sobretodo, de si responden al tratamiento. En la era anterior a la QT, el promedio de supervivencia era de unos 7 meses, pero con su introducción, en los últimos 20 años, el uso de altas dosis de melfalán seguidas de TPH autólogo así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los agentes inmunomoduladores e inhibidores del proteosoma han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento del MM. Este cambio de estrategia terapéutica ha supuesto el aumento de la tasa de remisiones completas, alcanzándose un promedio de supervivencia de 3 a 5 años y una supervivencia a 10 años del 10%⁴⁻⁶. Aunque más de la mitad de los pacientes pueden alcanzar la RC, las recaídas son frecuentes y los sucesivos tratamientos ofrecen periodos de remisión cada vez más cortos. Por tanto, el objetivo del tratamiento del MMRR es lograr el control de la enfermedad, ya que a día de hoy no existe cura para esta enfermedad.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Actualmente se dispone de tres escalas de estratificación de los pacientes con MM:</p> <p>1. Sistema de estratificación Durie-Salmon: Se establecen tres estadios atendiendo al nivel de masa tumoral como de baja, intermedia o alta carga tumoral a través de factores como anemia, calcio en sangre, presencia o ausencia de lesiones óseas y nivel sanguíneo de la paraproteína. Además a cada estadio se debe añadir la letra A (cifras de creatinina < 2mg/dl) o B (cifras de creatinina > 2mg/dl) según la función renal sea normal o este alterada.</p> <p>2. ISS: son factores de mal pronóstico la hipoalbuminemia o la β2-microglobulina elevada al diagnóstico. En base a estos parámetros se pueden establecer tres grupos pronósticos que nos darán una información de la supervivencia estimada del paciente.</p> <p>3. Estratificación en base a las características genéticas (mSMART): en ausencia de trisomías concurrentes, los pacientes con delección 17p, translocaciones t(14;14), t(14;16) y t(14;20) pueden ser considerados MM de alto riesgo, todos los demás se consideran de riesgo estándar. La tasa de progresión de la enfermedad está influenciada por el tipo de enfermedad citogenética subyacente. Así, pacientes con translocación t(4;14), delección 17p y amplificación 1q parecen tener mayor riesgo de progresión de MM quiescente a mieloma.(Anexo 1)</p>
Carga de la enfermedad*	<p>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.</p>

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

En la actualidad, el tratamiento del MMRR sigue siendo un desafío, ya que aún hoy, es una enfermedad incurable y no existe un estándar de tratamiento generalmente aceptado. Por tanto, el tratamiento es de carácter **paliativo** y tiene como **objetivo** principal prolongar la supervivencia y mantener una buena calidad de vida. Entre los **factores pronósticos** que afectan a la supervivencia se encuentran las características propias del paciente, como la edad y estado general, la carga de la enfermedad, la actividad tumoral y los factores genéticos propios del clon mielomatoso. La suma de estos factores es la que determina la respuesta al tratamiento⁷.

El MM está considerado como una enfermedad sistémica en la que sólo debe iniciarse tratamiento en pacientes con **criterios de MMs** pues no hay evidencia de que un tratamiento precoz en el paciente asintomático prolongue la supervivencia.

La introducción en la última década de **nuevos agentes** antimieloma con mecanismos de acción diferentes a los de la QT ha aumentado las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes en situación de MMRR. Aunque la SLP y la SG han aumentado considerablemente en los últimos 5 años, prácticamente todos los pacientes con MM finalmente recaen. Por ello, la estrategia de tratamiento debe incluir una planificación que no perjudique el tratamiento de la recaída cuando suceda. Las opciones de tratamiento, incluyen el TPH, volver a utilizar el tratamiento previo o intentar un régimen nuevo. La elección de la secuencia se fundamenta en factores relacionados con la enfermedad como la calidad y duración de la respuesta que se obtuvo, la agresividad de la enfermedad (enfermedad ósea extensa, leucemia de células plasmáticas, mieloma extramedular, índice pronóstico internacional, anomalías citogenéticas) y factores relacionados con el paciente como edad, estado general, reserva medular, función renal y toxicidades previas (polineuropatía periférica, tromboembolismo).

Para el **National Institute for Health and Care Excellence**⁸:

➤ Para pacientes en situación de **primera recaída**,

Bortezomib en monoterapia está recomendado como una opción de tratamiento de MM en progresión de pacientes en situación de primera recaída que hayan recibido un tratamiento previo y un TPH o no sean candidatos a él y bajo las siguientes circunstancias:

- La respuesta a bortezomib debe ser medida después de no más de 4 ciclos de tratamiento testando los valores de proteína sérica M. Sólo debe continuarse el tratamiento en aquellos pacientes con RC ó RP, es decir, una reducción de la proteína M en suero \geq al 50%.
- El laboratorio fabricante reembolsará todos los costes de aquellos pacientes que después de 4 ciclos tengan una respuesta inferior a RP.
 - **Segundo trasplante autólogo de células madre:** ofrecer un segundo TPH a personas con MMRR y:
 - que hayan completado la terapia de re-inducción sin progresión de la enfermedad y que la duración de la respuesta después del primer trasplante haya sido de más de 24 meses.
 - que hayan completado la terapia de re-inducción sin progresión de la enfermedad y que la duración de la respuesta después del primer trasplante haya sido entre 12 y 24 meses.

➤ **Terapias posteriores:**

1. **Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona:** se recomienda de acuerdo a su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR y / o resistente al tratamiento que han recibido al menos 2 regímenes anteriores incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador con la siguiente condición:

- cuando la empresa ofrece panobinostat con el descuento acordado en el esquema de acceso de los pacientes.

2. **Lenalidomida en combinación con dexametasona:** está recomendada dentro de su indicación autorizada, como opción de tratamiento en pacientes con MM que hayan recibido dos o más terapias previas, con las siguientes condiciones:

- El laboratorio se hace cargo del coste del tratamiento con lenalidomida a partir del ciclo 26 (normalmente a partir de los 2 años).

Nota aclaratoria: los pacientes que estén actualmente en tratamiento con lenalidomida y no hayan recibido 2 o más terapias podrían tener la opción de continuar con lenalidomida hasta que su clínico considere apropiado.

3. Pomalidomida en combinación con dexametasona: no se recomienda en su autorización de comercialización para el tratamiento del MM refractario en adultos que han tenido al menos dos tratamientos anteriores, incluida la lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad ha progresado en la última terapia del tratamiento de la recaída.

Nota aclaratoria: Los pacientes cuyo tratamiento con pomalidomida se iniciara antes de la publicación de la actualización de esta guía, deberán continuar el tratamiento hasta que ellos y sus médicos lo consideren apropiado.

Las guías del **National Comprehensive Cancer Network**⁹ hacen un repaso más extenso de la terapia para el MMRR previamente tratado en la que se consideran las siguientes situaciones clínicas susceptibles de ser tratadas (ver Anexo 2):

- Pacientes con enfermedad en recaída después de un TPH alogénico o autólogo;
- Pacientes con progresión primaria de la enfermedad después de un TPH alogénico o autólogo;
- Pacientes no candidatos a TPH alogénico o autólogo con enfermedad en progresión o en recaída después de una terapia inicial.

En primer lugar, si la recaída ocurre 6 meses después de finalizar el tratamiento inicial, repetir el **régimen inicial de la inducción**.

Bortezomib: el panel de expertos para MM de la NCCN ha incluido bortezomib en monoterapia como **opción categoría 1** en el tratamiento de pacientes con MMRR. En el ensayo APEX¹⁰ aleatorizado de fase III (n=669) se comparó bortezomib frente a dexametasona a altas dosis. Los pacientes del brazo de bortezomib tuvieron una tasa combinada de RC y RP del 38% frente al 18% de los pacientes del brazo dexametasona, una mejor mediana en el tiempo hasta progresión (6.22 vs 3.49 meses) y una mejor tasa de supervivencia a un año (80% vs 66%). En el análisis de eficacia actualizado¹¹, la tasa de respuesta fue de 43% vs 18% a favor de bortezomib ($p < 0.001$). Una RC o una casi-RC fue observada en el 16% vs 0% de los pacientes en recaída. La mediana de SG fue de 29.8 vs 23.7 meses a favor del grupo de bortezomib a pesar de que casi 2/3 de los pacientes pasaron al brazo de bortezomib. Las tasas de supervivencia al año fueron del 80% y del 67% respectivamente ($p = 0.00002$). Los pacientes con factores pronósticos malos también se beneficiaron de bortezomib. Los pacientes con la del(13q) tratados con dexametasona tuvieron peor supervivencia que aquellos que no presentaban la delección. Sin embargo para los pacientes tratados con bortezomib los resultados fueron los mismos con o sin delección¹².

En el ensayo MMY-3021¹³ aleatorizado de fase III (n=222) en el que se compara bortezomib en monoterapia administrado de forma convencional IV frente a la administración SC se demuestra la no inferioridad de la administración SC frente a la administración IV atendiendo a la variable principal (ORR después de 4 ciclos de bortezomib en monoterapia). Los resultados de las variables secundarias del estudio muestran que no hay diferencias significativas ni en el tiempo hasta o progresión ni en la SG al año entre los dos grupos. Sin embargo, en los pacientes en los que se administró bortezomib SC tuvieron una reducción significativa de la neuropatía periférica. Por tanto, el panel de expertos para MM de NCCN notificó que la administración SC de bortezomib debe ser considerada para pacientes con neuropatía periférica pre-existente o con alto riesgo de sufrirla.

Lenalidomida/Dexametasona: esta combinación recibió la aprobación de la FDA como tratamiento para pacientes con MM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa. La aprobación se basó en los resultados de dos estudios aleatorizados (n=692) para recibir lenalidomida en monoterapia frente a lenalidomida/dexametasona. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta progresión, cuya mediana en un análisis intermedio planificado resultó significativamente mayor en el brazo de lenalidomida/dexametasona. Los datos actualizados del ensayo pivotal norteamericano de fase III MM-009¹⁴ (n=353) en el que se incluyeron pacientes con MM previamente tratados ponen de manifiesto un aumento de la SG y de la mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad en los pacientes del brazo lenalidomida/dexametasona frente a pacientes del brazo dexametasona/placebo. Resultados similares se obtuvieron en el ensayo internacional MM-010¹⁵. Muchos de los pacientes en estos dos ensayos habían recibido 3 ó más líneas de tratamiento previas y el 50% de ellos se habían sometido a un TPH. La mayoría de los efectos adversos

grado 3-4 ocurrieron en los pacientes que habían recibido la combinación lenalidomida/dexametasona frente a dexametasona/placebo. La trombocitopenia (61.5%) y la neutropenia (58.8%) fueron los efectos adversos observados con una mayor frecuencia. El panel de expertos para MM de la NCCN ahora considera la combinación lenalidomida/dexametasona como una **opción categoría 1** para pacientes con MMRR. Además sugieren considerar lenalidomida en monoterapia para pacientes con intolerancia a corticoides.

Pomalidomida/Dexametasona: el ensayo MM-003 de fase III, multicéntrico europeo, aleatorizado y abierto comparó la eficacia y la seguridad de la combinación pomalidomida/dexametasona a dosis bajas (n=302) frente a dexametasona a dosis altas (n=153) en pacientes con MM en recaída que fueran refractarios al tratamiento con lenalidomida y bortezomib^{16,17}. Después de una mediana de seguimiento de 10 meses, la SLP, la variable principal del ensayo, fue significativamente mayor en pacientes que recibieron pomalidomida/dexametasona a dosis bajas comparada con la de aquellos que recibieron altas dosis de dexametasona (4 meses vs 1.9 meses; HR 0.45; p<0.0001). La mediana de SG fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron pomalidomida/dexametasona dosis bajas (12.7 meses vs 8.1 meses; HR=0.74 p=0.285). Los efectos adversos hematológicos de grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo dexametasona a altas dosis y fueron neutropenia y neumonía. La FDA aprobó pomalidomida para pacientes con MM que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento incluyendo lenalidomida y bortezomib y que su enfermedad haya progresado durante o en los 60 días después de completar su último tratamiento. La FDA recomienda administrar pomalidomida 4 mg VO durante los días 1-21 del cada ciclo (ciclos de 28 días) hasta progresión de la enfermedad monitorizando los efectos adversos hematológicos, sobretudo la neutropenia. Basándose en los datos anteriores, el panel de expertos para MM de la NCCN incluyó la combinación pomalidomida/dexametasona como **opción categoría 1** para el tratamiento del MM de pacientes que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas incluyendo bortezomib y un IMiDs y que hayan demostrado progresión de la enfermedad durante o en los 60 días posteriores a completar su último tratamiento. Además sugieren considerar pomalidomida en monoterapia para pacientes con intolerancia a corticoides.

Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona: en el ensayo ASPIRE¹⁸, multicéntrico, aleatorizado y de fase III (n=792) se estudió la combinación lenalidomida y dexametasona con o sin carfilzomib en pacientes con MMRR que habían recibido entre una y tres líneas previas. La variable principal del ensayo fue la SLP. Los resultados mostraron que la adición de carfilzomib a la combinación de lenalidomida y dexametasona mejoró significativamente la SLP en 8.7 meses (26.3 meses para el brazo de carfilzomib vs 17.6 meses para el brazo control; HR=0.69, 95% IC, 0.57 a 0.83 P=0.0001 para el evento progresión o muerte). La mediana de duración del tratamiento fue mayor para el grupo de carfilzomib (88 semanas vs 57 semanas). La incidencia de neuropatía periférica fue casi idéntica en ambos brazos 17.1% en el grupo carfilzomib vs 17%. Los efectos adversos de grado ≥ 3 no hematológicos fueron mayores en el brazo de carfilzomib y fueron: disnea (2.8% vs 1.8%), insuficiencia cardíaca (3.8% vs 1.8%) e hipertensión (4.3% vs 1.8%). Hubo menos discontinuaciones debidas a efectos adversos en el brazo de carfilzomib (15.3% vs 17.7%). Los pacientes en el brazo de carfilzomib tuvieron una mejor calidad de vida asociada a la salud. Basándose en los datos descritos, el panel de expertos para MM de la NCCN incluyó la combinación de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona como **opción categoría 1** para el tratamiento del MMRR.

Panobinostat/bortezomib/dexametasona: panobinostat es un inhibidor de la pan-deacetilasa que, epigenéticamente modula las enzimas histona deacetilasas de la clase I y II¹⁹. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con MMRR que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas incluyendo bortezomib y un IMiDs. La aprobación se basó en los resultados del estudio PANORAMA-1²⁰ de fase III (n=768) en el que los pacientes que habían recibido tratamiento previo con un IMiDs y bortezomib se aleatorizaron a recibir bortezomib/dexametasona o bortezomib/dexametasona/panobinostat. Los resultados mostraron una mejora de la mediana de SLP en el brazo de bortezomib/dexametasona/panobinostat (11.99 meses; 95% IC; 10.33-12.94 meses) vs (8.08 meses; 95% IC; 7.56-9.23 meses) HR=0.63, 95% IC, 0.52-0.76 p<0.0001. Los datos de SG no están todavía disponibles. El régimen que contiene panobinostat se asoció con toxicidad significativa. Se recogieron efectos adversos serios en 381 pacientes (60%) del grupo de

panobinostat y en 157 pacientes (42%) del grupo control. Los efectos adversos que se observaron fueron trombocitopenia (67% vs 31%), linfopenia (53% vs 40%), diarrea (26% vs 8%), fatiga (4% vs 2%) y neuropatía periférica (18% vs 5%). El panel de expertos para MM de la NCCN incluyó la combinación panobinostat/bortezomib/dexametasona como **opción categoría 1** para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido dos líneas previas de tratamiento incluyendo bortezomib y un IMiDs.

Bortezomib/doxorubicina liposomal: El panel de expertos para MM de la NCCN también incluyó la combinación Bortezomib/doxorubicina liposomal como **opción categoría 1** para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido tratamiento previo.

Entre los fármacos autorizados por la EMA para el tratamiento del MMRR se encuentran:

1. **Bortezomib en monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona** en adultos cuya enfermedad está empeorando después de haber recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido (o no pueden someterse) a trasplante de células precursoras de la sangre.
2. **Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona:** en adultos en los que se ha ensayado al menos un tratamiento anterior.
3. **Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona:** en adultos cuando la enfermedad ha reaparecido o empeorado después de al menos dos tratamientos previos que incluyan bortezomib y un inmunomodulador.
4. **Pomalidomida en combinación con dexametasona:** en adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad desde el último tratamiento.
5. **Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona** para tratar el MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior.
6. **Lenalidomida en combinación con dexametasona** en adultos cuya enfermedad ha sido tratada al menos una vez.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Para entender qué pacientes serían considerados susceptibles de usar carfilzomib, tenemos en cuenta la indicación aprobada (en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes pretratados) y el criterio de inclusión del estudio pivotal¹⁸, según el cual los pacientes debían haber respondido a alguno de los tratamientos previos.

Según eso, el uso de carfilzomib se consideraría principalmente en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y hayan presentado respuesta y posterior progresión (recaída).

- Si la recaída se produce a los 6 meses o más de finalizar el tratamiento con bortezomib, una opción sería la reintroducción de bortezomib, y otra pasar a lenalidomida, y en ese caso consideraríamos si es adecuado añadir o no carfilzomib.
- Si la recaída se produce antes de los 6 meses, la opción más factible es pasar a lenalidomida, considerando si sería apropiado añadir carfilzomib.

Otros escenarios de uso parecen menos plausibles o frecuentes:

- En pacientes que empiecen en primera línea con lenalidomida:
 - Si se utiliza lenalidomida hasta progresión, añadir luego otra línea con lenalidomida no tendría mucho sentido, y por tanto tampoco el carfilzomib asociado.
 - Si se utiliza lenalidomida no hasta progresión, sino limitada en el tiempo, nos encontramos en un escenario que no ha mostrado ventaja sobre tratamiento con talidomida. En el caso de que esto se diera, las opciones posteriores serían

fundamentalmente bortezomib o reintroducir lenalidomida, considerando la opción de carfilzomib.

- En pacientes que empiecen con una primera línea con talidomida, la opción tras progresión puede ser bortezomib –cambiando de mecanismo de acción- o lenalidomida, donde se podría considerar si procede añadir carfilzomib.

Por tanto, las alternativas disponibles a Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para tratar el MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior son:

1. Bortezomib en monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona
2. Lenalidomida en combinación con dexametasona

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Carfilzomib Kyprolis®	Bortezomib Velcade®	Lenalidomida Revlimid®
Presentación	Vial 60 mg, polvo para solución para perfusión	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 25 mg
Posología	27 mg/m ² * días 1 y 2, 8 y 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días 18 ciclos	1,3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días. 2 ciclos si RC 8 ciclos si RP	25 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días hasta progresión o toxicidad
Indicación aprobada en FT	MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.	MM en progresión que han recibido al menos un tratamiento previo y que han sido sometidos o no son candidatos a un TPH	MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
Efectos adversos	Neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal.	Dolor neuropático y/o neuropatía periférica, neutropenia, trombocitopenia.	Neutropenia, trombocitopenia.
Utilización de recursos	Combinación con lenalidomida y dexametasona	Posibilidad de combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona	Combinación con dexametasona
Otras características diferenciales	Administración IV	Administración SC o IV	Administración VO

*Días 1 y 2 del ciclo 1 la dosis es 20 mg/m². A partir del ciclo 13 se omiten los días 8 y 9.

➤ 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Carfilzomib es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N-terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca ó ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Carfilzomib presentó actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en la sangre y los tejidos y retrasó el crecimiento tumoral en modelos de MM. In vitro, carfilzomib presentó una neurotoxicidad mínima a las proteasas no proteosómicas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

- El 19/11/2015, la EMA emite la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para la indicación terapéutica^{21,22}:
 - 1) en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona para tratar el MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- El 24/07/2015, la FDA aprueba el uso de carfilzomib para una nueva indicación terapéutica²³:
 - 1) en combinación con dexametasona o lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que hayan recibido entre una y tres líneas previas de tratamiento, y como agente único en pacientes con MM en recaída o refractario que hayan recibido una o más líneas de tratamiento.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Forma de preparación y administración: Carfilzomib se administra en perfusión intravenosa de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16) seguido por un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en la Tabla 4. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. No administrar en forma de bolo ni simultáneamente en perfusión con otros medicamentos.

Posología:

- Carfilzomib:

La dosis de inicio recomendada es de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en los días 1 y 2 del ciclo 1. Si es tolerada, aumentar hasta la dosis objetivo de 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg) a partir del día 8 del ciclo 1. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 se omiten.

El tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 18 ciclos son limitados.

Los pacientes con el ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis en función del ASC de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para variaciones en el peso inferiores o equivalentes al 20 %.

- Lenalidomida:

Se administra a dosis de 25 mg por vía oral durante los días 1 y 21 de cada ciclo. Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- Dexametasona:

Se administra a dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib.

Tabla 4. Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Kyprolis (mg/m²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente									-	-	
	Ciclos 2-12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Kyprolis (mg/m²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente									-	-	
	Ciclos 13 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Kyprolis (mg/m²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	
Lenalidomida	25 mg diariamente									-	-	

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la edad o el género no tienen efectos sobre la farmacocinética de carfilzomib.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave fueron excluidos de los estudios. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis de inicio de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal previa, de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica de lenalidomida.

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de carfilzomib en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica. No se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de carfilzomib en diálisis, por lo que el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

La función renal se debe controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática no han sido evaluados sistemáticamente. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben controlar al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales.

Población de edad avanzada

En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluida insuficiencia cardíaca) en ensayos clínicos fue mayor en pacientes que tenían ≥ 75 años de edad en comparación con pacientes que tenían < 75 años. El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). Los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III y IV según la clasificación de la NYHA, infarto de miocardio reciente y anomalías de la conducción no controladas con medicación, no fueron seleccionados para participar en los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y pacientes con angina o arritmia no controladas, se deben someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con carfilzomib. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular a la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carfilzomib en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

4.5 Farmacocinética

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng·h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de carfilzomib a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (AUC) y la semivida fueron similares en los días 1 y 15 ó 16 del ciclo 1, lo que indica que no se produjo una acumulación sistémica de carfilzomib. A dosis entre 20 y 36 mg/m², parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estable de una dosis de 20 mg/m² de carfilzomib fue de 28 l. Al realizar pruebas *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas fue, en promedio, del 97% sobre el intervalo de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Biotransformación

Carfilzomib se metabolizó rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes determinados en el plasma humano y en la orina, y generados *in vitro* por hepatocitos humanos, fueron fragmentos peptídicos y el diol de carfilzomib, lo que indica que la escisión por peptidasas y la hidrólisis de los epóxidos fueron las vías principales de metabolismo. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo global de carfilzomib. Se desconoce la actividad biológica de los metabolitos.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis ≥ 15 mg/m², carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de ≤ 1 hora en el día 1 del ciclo 1. El aclaramiento sistémico fue de entre 151 y 263 l/hora, y superó el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que carfilzomib se eliminó en gran parte extrahepáticamente. Carfilzomib se elimina principalmente por medio del metabolismo con la excreción posterior de sus metabolitos en la orina.

➤ 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA para carfilzomib con fecha 01/12/15 y con el que la agencia ha emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en la UE y sus condiciones de uso. En este informe se describe el ensayo pivotal fase III, ASPIRE (PX-171-

009)¹⁸ que dio la indicación a carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, para tratar el MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior.

Se dispone de una actualización del CDER de la FDA (08/2016) donde se incluye la indicación de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM que hayan recibido entre uno y tres tratamientos previos. En este informe se describe el mismo ensayo pivotal fase III ASPIRE.

En fecha 12/08/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE-Pubmed *Clinical Queries* utilizando como descriptor [carfilzomib lenalidomide dexamethasone]. Se obtuvo en la opción de Clinical Study Therapy (narrow) 1 solo resultado en relación con la indicación estudiada y correspondiente con el ensayo clínico pivotal fase III (ASPIRE trial) en el que se basó la FDA y la EMA para la aprobación de la misma y que incluyeron en la ficha técnica de carfilzomib: *Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372:142-52.*

El número de ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es de 1. En el ensayo encontrado, se compara el fármaco evaluado, carfilzomib en asociación con lenalidomida y dexametasona con el esquema lenalidomida en asociación con dexametasona.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 5: Variables empleadas en los ensayos clínicos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables principales	Supervivencia libre de progresión	Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variables secundarias	Supervivencia global	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
	Tasa de respuesta global	Definida según los "criterios de respuesta uniformes para mieloma múltiple" del <i>IMWG</i> como proporción de paciente con la mejor respuesta* entre Respuesta Completa Rigurosa, Respuesta Completa, Respuesta Parcial Muy Buena, Respuesta Parcial. *Pacientes con enfermedad medible en suero y en orina.	Intermedia
	Duración de la respuesta	Tiempo desde el inicio de la respuesta hasta la primera progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, para los pacientes que lograron una RP. * para ORR y DCR por separado.	Intermedia
	Tasa de Control de la Enfermedad	Proporción de pacientes que alcanzan la mejor respuesta de RCs, RC, VGPR, RP, MR* o SD durante al menos 8 semanas. Valora de forma conjunta la SG y un periodo de estabilización de la enfermedad en al menos 8 semanas *MR fue definido según los criterios EBMT.	Intermedia (compuesta)
	Tiempo hasta la respuesta	Tiempo desde la aleatorización hasta el momento que se cumplan los criterios de respuesta.	Intermedia
	Calidad de vida relacionada con la salud	Según el cuestionario "QLQ-C30 Quality of Life Global Health Status/Quality of Life scale" de la <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> .	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables secundarias	Incidencia y severidad de los eventos	La toxicidad se clasifica según la <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> del <i>National Cancer Institute (NCI)</i> Version 4.0.	Final

EXPLORATORIAS	adversos	Descripción	Variable intermedia o final
Variables secundarias	Tiempo hasta la progresión	Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad.	Intermedia
	Tiempo hasta el siguiente tratamiento	Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la siguiente línea de tratamiento.	Intermedia
	Tasa de beneficio clínico	Proporción de pacientes que alcanza una respuesta mínima ó mejor* según los criterios del <i>European Group for Blood and Marrow Transplant</i> *Pacientes con enfermedad medible en suero y en orina	Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. Estudio ASPIRE¹⁸: Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. ASPIRE trial (PX-171-009) *N Engl J Med* 2015;372:142-52.

- **Nº de pacientes:** 792 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir carfilzomib/lenalidomida/dexametasona, grupo carfilzomib = KRd (n=396), o lenalidomida/dexametasona, grupo control=Rd (n=396).

- **Diseño:** Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional.

- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 2 brazos de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a recibir carfilzomib 20 mg/m² IV los días 1 y 2 del ciclo 1, escalando la dosis hasta 27 mg/m² IV los días 8,9,15 y 16 del ciclo 1, los días 1,2,8,9,15,y 16 de los ciclos 2 al 12, los días 1,2,15 y 16 de los ciclos 3 al 18, lenalidomida 25 mg VO los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg VO los días 1, 8, 15, 22 en ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable (grupo experimental) o lenalidomida 25 mg VO los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg VO los días 1, 8, 15, 22 en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (grupo control). Los pacientes fueron estratificados según los niveles de microglobulinaβ2 (< 2,5 mg / L vs ≥2,5mg/ L), tratamiento previo con bortezomib(no vs sí),y tratamiento previo con lenalidomida (no vs sí).

- **Criterios de inclusión:** Pacientes con MMs medible en recaída, que hayan recibido previamente entre una y tres líneas de tratamiento, que hayan presentado recaída o progresión de la enfermedad después de alguna de las líneas de tratamiento previas, que hayan alcanzado respuesta con al menos una de las líneas de tratamiento previas, igual o mayores de 18 años, con esperanza de vida ≥ 3 meses, con ECOG performance status entre 0-2 y con valores en el hemograma de acuerdo con el protocolo del ensayo.

Nota: Los criterios de selección permitieron la inclusión en el estudio de un subgrupo pequeño de pacientes con mieloma refractario a bortezomib (n = 118) o lenalidomida (n = 57). Los pacientes incluidos en el estudio se consideraron refractarios a un tratamiento si cumplían cualquiera de los siguientes 3 criterios: no respondían (< respuesta mínima) a ningún régimen, progresión durante cualquier tratamiento, o progresión dentro de los 60 días tras finalizar cualquier régimen. Este estudio no evaluó la relación beneficio / riesgo en la población refractaria más amplia.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, neuropatía periférica grado 3 ó 4 o grado 2 con dolor, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA, o infarto de miocardio en los últimos 4 meses, progresión de la enfermedad durante el tratamiento con cualquier régimen conteniendo bortezomib, o progresión durante los 3 primeros meses al iniciar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, o progresión durante cualquier período del tratamiento si lenalidomida y dexametasona eran la línea de tratamiento más reciente del sujeto.

- **Pérdidas:** 3 en KRd y 4 en Rd

- **Tipo de análisis:** Por intención de tratar y seguridad en todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis de tratamiento

- **Cálculo de tamaño muestral:** Se estimó un tamaño de muestra de 700 pacientes (350 por brazo) y 526 eventos (progresión de la enfermedad o muerte) aproximadamente para otorgar una potencia del 90% para detectar un 25% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte (HR de 0,75) empleando un test log-rank unilateral y un nivel de significación de 0.025 one-side. Se permitió, en caso necesario, un aumento en el tamaño de la muestra del 10% con el fin de alcanzar los 526 eventos tal y como definen los criterios del IMWG. Un análisis interno se realizó cuando habían ocurrido aproximadamente 420 eventos calculados (80% del total planeados) empleando un criterio de parada secuencial de O'Brien y Fleming para la eficacia con la función de Lan-DeMets alpha-spending.

Resultados del análisis intermedio planificado con 431 eventos

Variable evaluada en el estudio*	KRd (n=396) (IC95%)	Rd (n=396) (IC95%)	Diferencia medianas/RAR	HR (IC 95%)	P
Resultado principal -Supervivencia libre progresión (meses)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)	DM 8,7**meses	HR 0,69 (0,57-0,83)	0,0001***
Resultados secundarios de interés -Supervivencia global (meses)	NE (NE;NE)	NE (32,1; NE)	-	HR 0,79**** (0,63-0,99)	0,04

- Tasa supervivencia global a los 24 meses	73,3% (68,6-77,5)	65% (59,9-69,9)	RAR 8.3 %		
- Tasa respuesta total (%)	87,1 (83,4;90,3)	66,7 (61,8;71,3)	RAR 20.4 %		<0,001
- RCs	56 (14.1)	17 (4.3)	RAR 9.8 %		
- RC	70 (17.7)	20 (5.1)	RAR 12.6 %		
- VGPR	151 (38.1)	123 (31.1)	RAR 29.5 %		
- RP	68 (17.2)	104 (26.3)	RAR 11.4 %		
- Tasa de beneficio clínico (%)	90,9%	76.6%	RAR 14.6%		<0,001
- Calidad de vida relacionada con la salud					
- Ciclo 3	60,44	57,23	3,20 (DE:1,369)		0,019
- Ciclo 6	62,64	59,30	3,34 (DE: 1,443)		0,021
-Ciclo 12	62,32	56,75	5,56 (DE: 1,605)		<0,001
-Ciclo 18	63,35	58,54	4,81 (DE: 1,793)		0,007
Resultados por subgrupos					
- SLP tratamiento previo bortezomib (mediana)	24,4 (21,9-29,6)	16,6 (12,5-20,9)	DM: 7,8 meses	0,699 (0,556-8,879)	<0,05
- SLP tratamiento previo lenalidomida (mediana)	19,4 (15,0-31,0)	13,9 (9,7-27,9)	DM: 5,5 meses	0,796 (0,522-1,215)	
- SLP refractario a bortezomib (mediana)	22,3 (16,7-29,3)	19,4 (8,8-30,5)	DM: 2,9 meses	0,799 (0,492-1,297)	
- SLP refractario a IMiD (mediana)	20,8 (14,8-25,8)	11,1 (8,8-14,8)	DM: 9,7 meses	0,636 (0,442-0,914)	<0,05
- SLP refractario a bortezomib e IMiD (mediana)	14,9 (9,3-23,8)	9,3 (5,8-22,1)	DM: 5,6 meses	0,889 (0,447-1,768)	

KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; ORR = tasa de respuesta global; NE = no estimable; RCs = respuesta completa estricta; RC = respuesta completa; VGPR = respuesta parcial muy buena; RP = respuesta parcial; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European blood and marrow transplantation;

* Según lo determinado por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBMT

** Por la forma de las curvas, se aprecia que la diferencia de medianas probablemente no representa bien el beneficio en SLP.

*** Valor p unilateral estadísticamente significativo

**** El análisis intermedio de la SG se realizó después de haberse producido 305 muertes (60% de las 510 preespecificadas para el análisis final), es decir, no cumplió el límite de finalización temprano especificado en el protocolo ($p=0.0051$), por ello, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. Aunque se observe una tendencia a favor del grupo de carfilzomib, al no alcanzarse el límite de parada especificado previamente en el análisis intermedio de la SG, habrá que esperar a un análisis más maduro para poder aportar datos de SG más fiables. Por eso, debido a la naturaleza jerárquica del diseño del estudio, todos los valores p siguientes se facilitan únicamente con fines descriptivos.

***** La mínima diferencia clínicamente importante (5.0 puntos) entre los dos grupos según el cuestionario QLQ-C30 Global Health Status and Quality Life scale se alcanzó en el ciclo 12 (5.6 puntos) y fue extrapolada al ciclo 18 con 4.8 puntos. Figura 5

Figura 1.- Flujo de pacientes

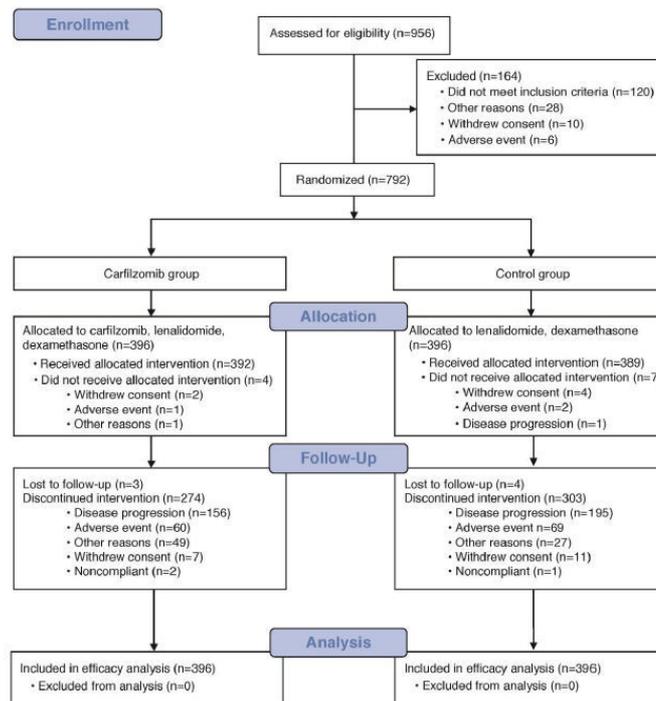


Figura 2. Análisis de supervivencia libre de progresión. Extraído de Stewart AK, et al. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.

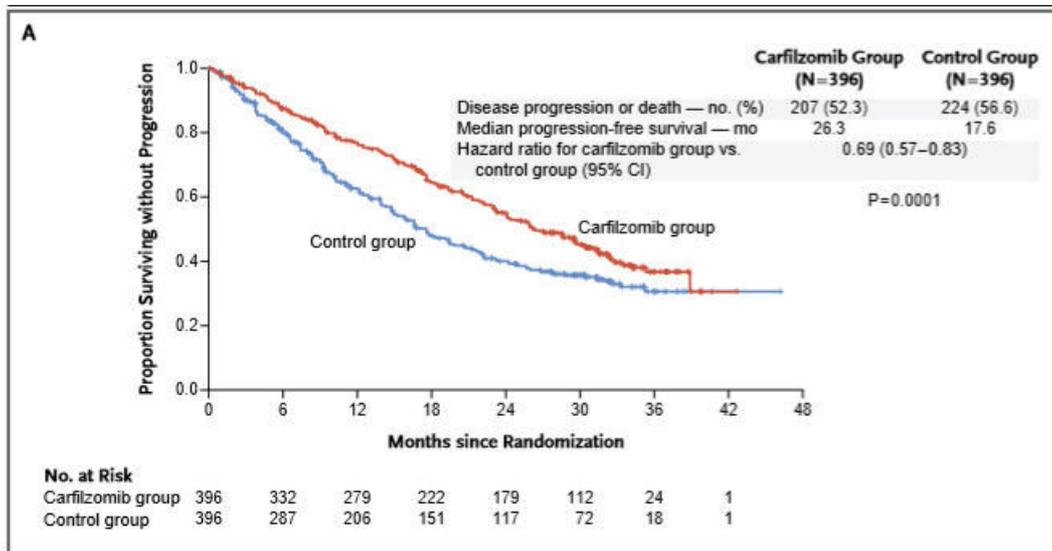


Figura 3. Análisis de supervivencia global. Extraído de Stewart AK, et al. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.

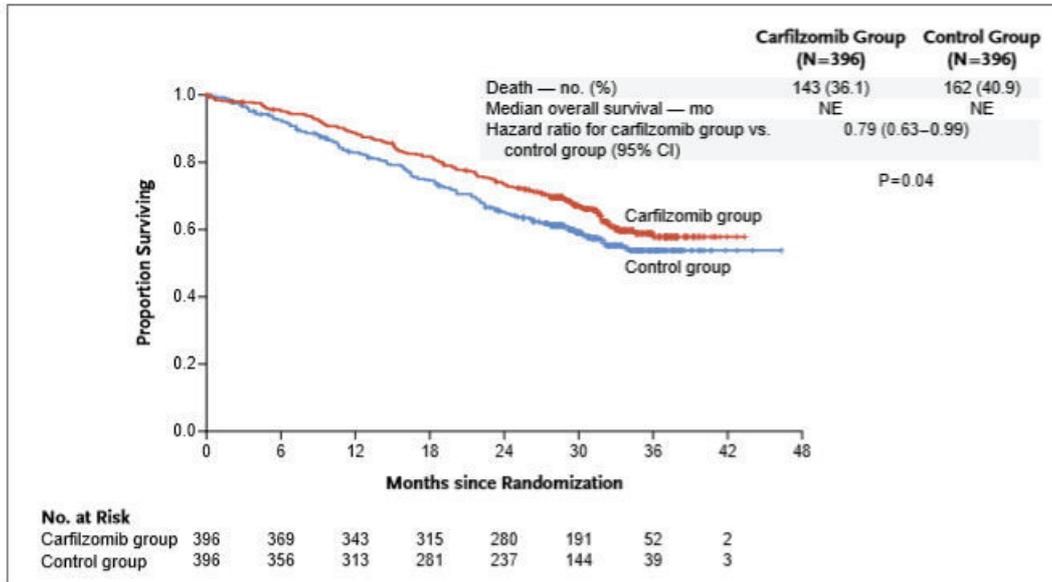
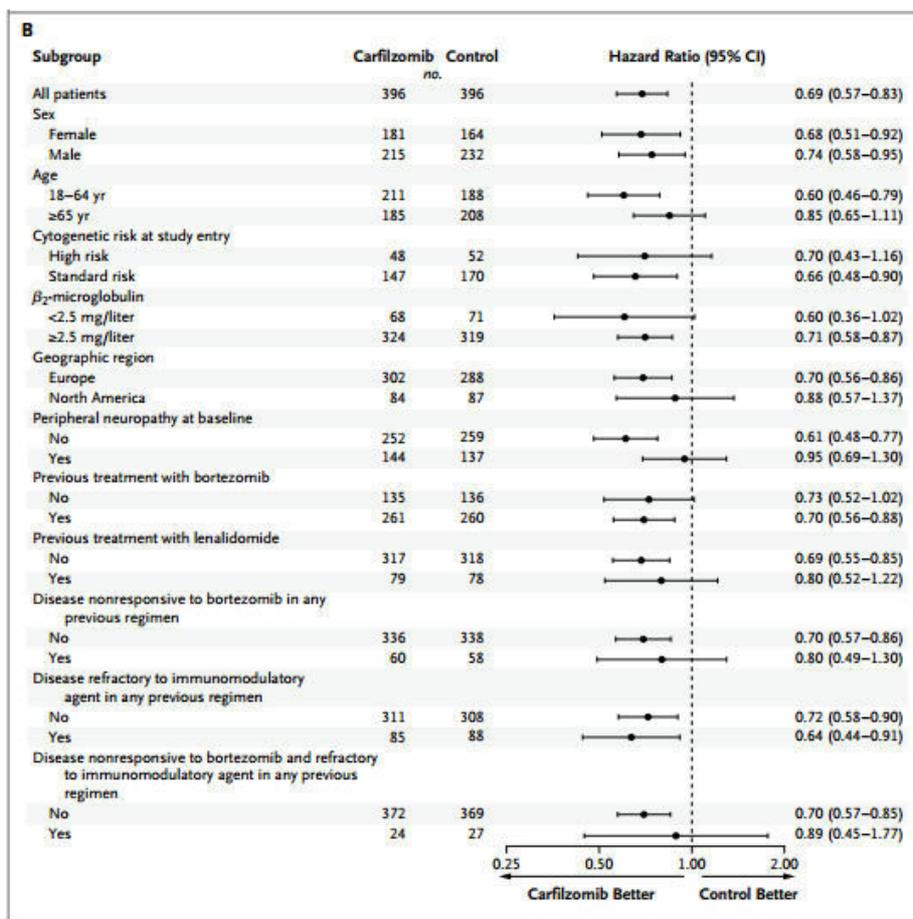


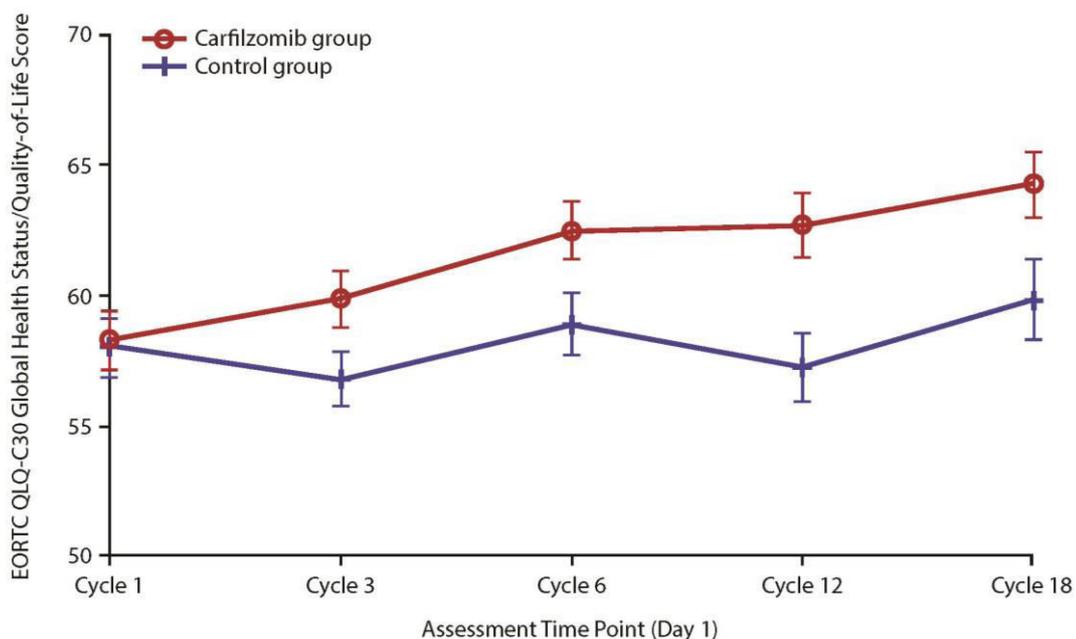
Figura 4. Análisis de supervivencia libre de progresión por subgrupos. Extraído de Stewart AK, et al. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.



En el análisis de los datos por subgrupos, se puede observar que los pacientes con edad entre 18 y 64 años presentan mejores resultados que los mayores de 65 años (HR: 0,60 IC95%: 0,36-0,79 y HR: 0,85 IC95%: 0,65-1,11 respectivamente). Al igual ocurre con el grupo de pacientes que no presenta neuropatía periférica basal versus los que la presentan (HR: 0,61 IC95%: 0,48-0,77 y HR: 0,95 IC95%: 0,69-1,30 respectivamente).

Se realizó un análisis post hoc en base a la edad (pacientes <70 años vs ≥70 años), observándose que un 26% y 29% de los pacientes en el grupo de carfilzomib y el grupo control respectivamente eran ≥ 70 años. La mediana de duración de tratamiento fue de 97,0 semanas para pacientes <70 años y 74,0 semanas para pacientes ≥70 años. La SLP fue de 28,6 meses vs 17,6 meses (HR: 0,69 IC95% no declarado) en pacientes grupo carfilzomib y grupo control <70 años respectivamente y una SLP 23,8 meses vs 16,0 meses (HR: 0,739 IC95%: 0,513-1,065 p=0,0521) en pacientes grupo carfilzomib y grupo control ≥70 años respectivamente.

Figura 5. Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud. Extraído de Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142-52. Supplementary Appendix



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 ASPIRE es un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado 1:1 a recibir carfilzomib/lenalidomida/dexametasona o lenalidomida/dexametasona. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar. Aunque se trata de un estudio abierto (podría restar validez a la variable principal susceptible de sesgo) la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad fue evaluada de forma centralizada y ciega por un comité independiente en base a International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria. Este hecho hace que el estudio posea una validez interna adecuada.

Evaluaciones del riesgo de sesgo Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:142-52.			
Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	"Los pacientes fueron asignados al azar a recibir recibir Rd o KRd a través de un sistema interactivo de reconocimiento de voz (IVRS)".	Uso de un sistema de voz validado, probablemente realizada.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	"Para la programación de la aleatorización se usó un sistema de aleatorización bloqueado".	Método no detallado, probablemente no realizada.	Riesgo poco claro
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Estudio abierto".	No tiene enmascaramiento. Evaluación centralizada y ciega por un comité independiente	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	"La respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad fue evaluada de manera ciega y centralizada por un comité revisor independiente" en el diseño del estudio.		Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"Un comité independiente revisó periódicamente los datos no ciegos".	No tiene enmascaramiento.	Alto riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	-	-	-
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se comentan los resultados relevantes. Además aportan apéndice suplementario.		Bajo riesgo

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo ASPIRE ha sido determinante para la indicación. Se muestra superioridad de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona frente a lenalidomida/dexametasona en cuanto a SLP, considerándose la diferencia obtenida como una mejoría clínica relevante.

La alternativa de comparación lenalidomida/dexametasona en el ensayo no siempre es la ideal, ya que en la práctica habitual, existen otros comparadores que hubieran sido de elección, como bortezomib, talidomida ó pomalidomida.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo excluye a aquellos pacientes que habiendo sido tratados con bortezomib en una línea previa hayan progresado durante el tratamiento o habiendo sido tratados con lenalidomida y dexametasona en una línea previa hayan progresado en los 3 primeros meses de tratamiento o en cualquier momento del tratamiento si este ha sido su último tratamiento o si han discontinuado el tratamiento debido a los efectos adversos del mismo. También se excluye a pacientes con neuropatía periférica \geq grado 3-4 (o grado 2 con dolor) y pacientes con función renal deteriorada. Al estar indicado en segunda ó tercera línea, estos criterios pueden no corresponderse con las potenciales poblaciones de nuestros hospitales, ya que en esta etapa de la enfermedad resulta lógico pensar que estos pacientes hayan recibido ya en líneas previas bortezomib o lenalidomida y que su enfermedad haya progresado en el transcurso de estas o que hayan sufrido toxicidad inaceptable a estos tratamientos. Además, 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 MM deteriora la función renal, siendo un nivel de creatinina de 2 mg / dL o mayor un criterio de diagnóstico del MM sintomático.

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara frente a Rd, en la práctica es habitual emplear lenalidomida ó bortezomib en segunda línea.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La SLP de KRd es superior comparada con Rd. No obstante, no existen diferencias en SG en el análisis intermedio programado (realizado sin llegar al número de pacientes programado), aunque se observó una tendencia a favor del grupo de carfilzomib.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La SLP es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, SG, 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	Al ser en MMRR es raro que los pacientes no hayan tenido progresión de la enfermedad durante un tratamiento previo con bortezomib o lenalidomida. Criterios que se pueden ajustar poco a los pacientes reales
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Parcial	Los criterios de inclusión y exclusión hacen que la población en estudio no se corresponda con las poblaciones de nuestros hospitales
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	-	Estudio abierto (falta de enmascaramiento) aunque se ha llevado a cabo una evaluación ciega y centralizada por un comité independiente.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

El ensayo clínico demostró de forma significativa un incremento en la mediana de la SLP en el grupo de carfilzomib de 8.7 meses (HR de progresión de la enfermedad o muerte, 0.69; IC95%, 0.57-0.3; p=0.0001). Este estudio nos aporta una buena opción de tratamiento en aquellos pacientes en recaída que han tenido varios tratamientos previos pero teniendo en cuenta la diferencia entre la población incluida en el estudio y la población real.

En cuanto a las variables secundarias, no se alcanzó la mediana de supervivencia global, aunque se observó una tendencia a favor del grupo de carfilzomib (HR 0,7; IC95%: 0.63-0,99; p:0,04). La tasa de respuesta total sí fue significativamente superior en el grupo de carfilzomib (87.1% vs 66,7%) al igual que la tasa de beneficio clínico (99.9% vs 76.3%) sin embargo no se observó diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la duración de la respuesta (28.6 vs 21.2 meses).

En este estudio se analizó la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario QLQ-C30, siendo la mínima diferencia clínicamente relevante de 5 puntos. En el ciclo 12 se observó una diferencia de 5.6 puntos mientras que en el ciclo 18 la extrapolación de los datos indicó que esta diferencia sería de 4.8 puntos.

En el análisis de los datos por subgrupos, se puede observar que los pacientes con edad entre 18 y 64 años presentan mejores resultados que los mayores de 65 años (HR: 0,60 IC95%: 0,36-0,79 y HR: 0,85 IC95%: 0,65-1,11 respectivamente). Al igual ocurre con el grupo de pacientes que no presenta neuropatía periférica basal versus los que la presentan (HR: 0,61 IC95%: 0,48-0,77 y HR: 0,95 IC95%: 0,69-1,30 respectivamente).

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 existen estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Se ha publicado una comparación indirecta que evalúa la eficacia relativa de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona versus bortezomib/talidomida/dexametasona en pacientes tratados con al menos una línea de tratamiento previo y trasplante previo, que sugiere que el esquema que contiene carfilzomib proporciona un beneficio clínico respecto al esquema que contiene bortezomib en este grupo de pacientes (SLP: 28,6 vs18,0 y SG57,9 vs 42,3 para los grupos de carfilzomib y bortezomib respectivamente).

Otra comparación indirecta publicada que evalúa la eficacia relativa de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona versus Panobinostat/bortezomib y carfilzomib/lenalidomida/dexametasona versus bortezomib/dexametasona en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Los resultados sugieren que el esquema que contiene carfilzomib proporciona un beneficio clínico con respecto a los otros dos esquemas (SLP 29,5 vs 12,0 y SG 65,2 vs 40,9 en el grupo de carfilzomib y panobinostat respectivamente y SLP 29,7 vs 8,2 y SG 57,3 vs 33,0 en el grupo de carfilzomib y bortezomib respectivamente).

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 07/09/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de Clinical Queries para revisiones sistemáticas, utilizando como descriptor [carfilzomib and multiple myeloma], obteniéndose ningún resultado en la categoría de revisiones sistemáticas.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 07/09/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica para comparaciones indirectas en pacientes no encontrándose ninguna.

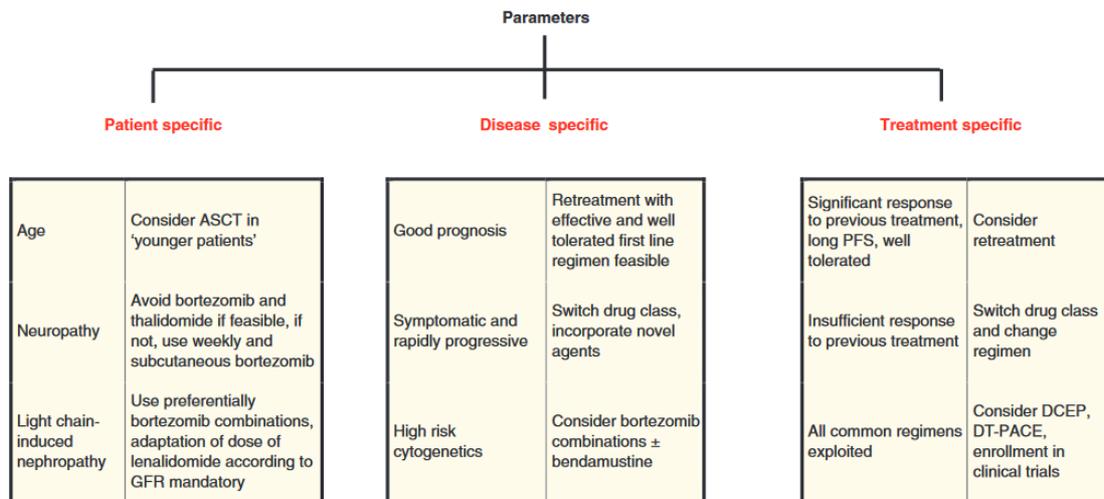
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Ante la falta de comparaciones directas e indirectas publicadas, se realiza un análisis de la evidencia científica disponible actualmente y no es posible realizar una comparación indirecta ajustada entre las distintas posibles alternativas a esta combinación de fármacos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **International Myeloma Work Group (2014)**²⁴. En la siguiente figura podemos ver el algoritmo de actuación ante un paciente con MMRR. La selección del tratamiento depende de las características del paciente, la enfermedad y tratamiento.
Figura 6: Parámetros relevantes para la selección del tratamiento en pacientes con MMRR.



- **NCCN.** La guía más actualizada para el tratamiento de MM es la guía NCCN versión 3.2016 (abril 2016), ya comentada previamente en el apartado 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.*
- **Multiple myeloma: ESMO** clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up²⁵. 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

- **NICE (2016):** Se describe el posicionamiento de esta agencia en el apartado 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.*
- **Canadian Agency for Drug and Technologies in Health pan-Canadian Oncology Drug Review²⁶:** Recomienda la financiación de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes con MM que ha recibido al menos un tratamiento previo, con la condición de que el coste efectividad alcance un nivel aceptable. Los pacientes no deben haber tenido progresión de la enfermedad durante el tratamiento con bortezomib o en los 60 primeros días tras finalizar el tratamiento, no progresión durante el tratamiento con lenalidomida/dexametasona o en los 60 días tras finalización del tratamiento si este fue el último tratamiento recibido y no presentar intolerancia a bortezomib o lenalidomida. Se tratarán a los pacientes con un buen performance status y una adecuada función renal. El tratamiento con carfilzomib debería continuar hasta progresión de la enfermedad o inaceptable toxicidad hasta un máximo de 18 ciclos.
 El comité ha realizado esta recomendación porque la asociación carfilzomib/lenalidomida/dexametasona ha demostrado un beneficio clínico neto cuando se comparó con lenalidomida/dexametasona basado en una significación estadística y una mejoría clínicamente significativa en SLP, tendencia a mejorar la SG, un perfil de toxicidad manejable y al menos mantenimiento de la calidad de vida del paciente. Sin embargo el comité menciona que carfilzomib/lenalidomida/dexametasona podría no ser considerada coste efectiva en comparación con lenalidomida/dexametasona.
- **Informe posicionamiento terapéutico realizado por la AGEMED:**
 Una vez evaluada la relación de coste/eficacia incremental de carfilzomib, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se considera razonable valorar su uso en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y hayan presentado respuesta

y posterior progresión (recaída) antes de 6 meses de finalizado el tratamiento con bortezomib, obien que se encuentren en progresión tras una reintroducción del mismo. En aquellos pacientes que hayan recaído tras los 6 meses de finalizar el tratamiento con bortezomib se desconoce la secuencia ideal entre retratar con bortezomib o administrar carfilzomib/lenalidomida/dexametasona.

5.4.3 Opiniones de expertos

En la carta de Cooper, ML.²⁷ al editor de *The New England Journal of Medicine*, revista en la que se ha publicado el ensayo clínico pivotal, expone que en el estudio de Stewart et al., la mejoría en la respuesta de los pacientes que recibieron carfilzomib/lenalidomida/dexametasona frente a lenalidomida/dexametasona se acompaña además de una mejoría significativa en la calidad de vida. Aunque también disminuyó el riesgo de muerte, opina que tal resultado es difícil de evaluar en ausencia de información sobre el tratamiento que se administró después de la progresión de la enfermedad a los pacientes del grupo control. Se pregunta, ¿qué porcentaje de los pacientes del grupo control recibía carfilzomib después de la progresión de la enfermedad? Además plantea que dado que sólo el 20% de los pacientes fueron previamente tratados con lenalidomida, no está qué efecto en los resultados del estudio podrían tener nuestros pacientes potenciales tipo de hoy en día los cuales han podido recibir lenalidomida en inducción, mantenimiento o ambas, y presumiblemente tienen resistencia a lenalidomida en el momento de la progresión de la enfermedad. Concluye con la reflexión de que aunque parece evidente que una mejor respuesta se asocia con una mejor supervivencia, sigue siendo esto cierto cuando los pacientes reciben varios fármacos en asociación (que podrían ser utilizados más adelante) para lograr la mejor respuesta

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 la combinación carfilzomib/lenalidomida/dexametasona se recurrió a la referencia expuesta anteriormente.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio principal de Stewart et al, los EA más frecuentes ocurrieron al menos un 5% más en el brazo de KRd que en el de Rd, y fueron hipopotasemia, tos, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, hipertensión, trombocitopenia, nasofaringitis y espasmos musculares.

Los EA de grado 3-4 ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de KRd (83.7% vs 80.7%) al igual que los EA graves (59.7% en el grupo KRd y 53.7% en el grupo Rd). La tasa de discontinuación por EA fue menor del 1%.

La mediana de duración de tratamiento en el grupo de KRd fue de 88 semanas y de 57 semanas en el grupo de Rd, siendo las tasas de discontinuación de tratamiento del 69.9% y de 77.9% respectivamente. Las principales causas para la discontinuación fueron la progresión de la enfermedad (39.8% y 50.1%) y los EA (15.3% y 17.7%). En el grupo de KRd fue necesario reducir la dosis de carfilzomib debido a los EA en el 11% de los pacientes y las de lenalidomida en el 43.4% y en el grupo de Rd las dosis de lenalidomida en un 39.1% de los pacientes.

El 7.7% de los pacientes del grupo KRd y el 8.5% en el grupo de Rd murieron durante el tiempo de tratamiento o en los 30 días siguientes a recibir la última dosis del mismo. Un 6.9% de las muertes en cada brazo fueron debidas a EA. Del total de las muertes, 14 estuvieron relacionadas con el tratamiento, 6 en el grupo de KRd y 8 en el grupo de Rd. Entre los EA relacionados con al menos dos muertes se encuentran: infarto de miocardio (3 con KRd y 1 con Rd), fallo cardíaco (1 con KRd y 3 con Rd) y sepsis (3 con KRd y 2 con Rd).

En ambos brazos, la frecuencia de los EA graves va disminuyendo a lo largo de los primeros 18 ciclos de tratamiento. A partir del ciclo número 18 se observa que la tendencia se invierte y empiezan a aumentar discretamente los EA graves en ambos brazos de tratamiento. Con respecto a la mayor incidencia de EA graves, incluyendo los eventos cardíacos, los autores aclaran que se producen más frecuentemente en los primeros 18 ciclos de tratamiento que en ciclos posteriores, y que hay que tener en cuenta que la duración del tratamiento en el grupo KRd fue mayor que en el grupo Rd (88 semanas vs 55 semanas). Además recuerdan que los EA cardíacos y renales observados en este estudio fueron similares a los observados en anteriores estudios con carfilzomib en monoterapia.

En un análisis post-hoc realizado basado en la edad (pacientes ≥ 70 años vs < 70 años), demostró una tasa mayor de EA grado ≥ 3 (una frecuencia $> 5\%$) en pacientes ≥ 70 años, incluidos neutropenia (36,9% vs 23,2%), trombocitopenia (20,4% vs 15,2%), hipokalemia (15,5% vs 6,3%) y fallo cardíaco (8,7% vs 1,8%).

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos más predominantes en el ensayo ASPIRE. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del régimen carfilzomib/lenalidomida/dexametasona en 392 pacientes frente a la exposición del régimen lenalidomida/dexametasona en 389 pacientes para la indicación MM en recaída en pacientes que hayan recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previas, al menos expuestos durante 1 semana en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: hipopotasemia e hipertensión.

Stewart, AK, et al. Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE trial). N. Engl. J. Med. 2015 372:142-52.

Nº pacientes: 781 (389 grupo control (lenalidomida/dexametasona), 392 grupo activo (carfilzomib/lenalidomida/dexametasona))

Diseño: Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional

Resultados de seguridad

Eventos hematológicos grado 3-4 más comunes	KRd N=392	Rd N=389	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Anemia	17.9% (70)	17.2% (67)	-0,63% (-5,98% a 4,71%)	>0,05	-
Neutropenia	29.6% (116)	26.5% (103)	-3,11% (-9,41% a 3,15%)	>0,05	-
Trombocitopenia	16.6% (65)	12.3% (48)	-4,24% (-9,19% a 0,7%)	>0,05	-
Eventos no hematológicos grado 3-4 más comunes	KRd N=392	Rd N=389	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Diarrea	3.8% (15)	4.1% (16)	0,29% (-2,59% a 3,14%)	>0,05	-
Fatiga	7.7% (30)	6.4% (25)	-1,23% (-4,88% a 2,45%)	>0,05	-
Tos	0.3% (1)	0% (0)	-0,26% (-1,26% a 0,92%)	>0,05	-
Pirexia	1.8% (7)	0.5% (2)	-1,27% (-2,9% a 0,62%)	>0,05	-
Infección del tracto respiratorio superior	1.8% (7)	1% (4)	-0,76% (-2,59% a 1,2%)	>0,05	-

Hipopotasemia	9.4% (37)	4.9% (19)	-4,55% (-8,18% a -0,83%)	<0,05	-22 (-121 a -12)
Espasmos musculares	1% (4)	0.8% (3)	-0,25% (-1,85% a 1,4%)	>0,05	-
Edema periférico	1.3% (5)	0.5% (2)	-0,76% (-2,29% a 0,95%)	>0,05	-
Nasofaringitis	0.3% (1)	0% (0)	-0,26% (-1,26% a 0,92%)	>0,05	-
Estreñimiento	0.3% (1)	0.5% (2)	0,26% (-1,1% a 1,49%)	>0,05	-
Dolor de espalda	1.3% (5)	2.1% (8)	0,78% (-1,3% a 2,74%)	>0,05	-
Otros eventos adversos de grado 3-4 de interés	KRd N=392	Rd N=389	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Disnea	2.8% (11)	1.8% (7)	-1,01% (-3,24% a 1,33%)	>0,05	-
Neuropatía periférica	2.6% (10)	3.1% (12)	0,53% (-1,98% a 2,99%)	>0,05	-
Hipertensión	4.3% (17)	1.8% (7)	-2,54% (-5% a 0,13%)	<0,05	-39 (790 a -20)
Fallo agudo renal	3.3% (13)	3.1% (12)	-0,23% (-2,85% a 2,39%)	>0,05	-
Creatinina elevada	1% (4)	0.3% (1)	-0,76% (-2,1% a 0,82%)	>0,05	-
Fallo cardíaco	3.8% (15)	1.8% (7)	-2,03% (-4,42% a 0,54%)	>0,05	-
Trombosis venosa profunda	1.8% (7)	1% (4)	-0,76% (-2,59% a 1,2%)	>0,05	-
Isquemia cardíaca	3.3% (13)	2.1% (8)	-1,26% (-3,64% a 1,23%)	>0,05	-
Embolia pulmonar	3.1% (12)	2.3% (9)	-0,75% (-3,15% a 1,72%)	>0,05	-
Segundas neoplasias malignas primarias	2.3% (9)	2.8% (11)	0,53% (-1,89% a 2,89%)	>0,05	-
(*) RAR (reducción del riesgo absoluto ó diferencia de los riesgos absolutos) y NND o NNH (número de pacientes que debe tomar el medicamento para que uno de ellos tenga EA)					

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se realizó una búsqueda de información adicional sobre efectos adversos en las siguientes webs de bases de datos:

- Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano de la AEMPS.
<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
- Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo.
<http://www.adrreports.eu/es>
- FDA MedWatch, información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency U, Drug Safety update.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update>

Se encontró que el CDER de la FDA aprobó en Marzo de 2015 incluir entre los EA del apartado de seguridad de la ficha técnica de carfilzomib los siguientes:

- Purpura trombótica trombocitopénica / Síndrome urémico hemolítico
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Las advertencias y precauciones especiales de empleo según la ficha técnica son:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Mujeres en periodo de lactancia
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- 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.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Modificaciones de la dosis recomendada

Cuando se debe modificar la dosis por toxicidad de carfilzomib, se considera 1 reducción del nivel de dosis cuando se reduce la dosis desde 27 mg/m² hasta 20 mg/m² o desde 20 mg/m² hasta 15 mg/m².

- Trastornos cardíacos

Tras la administración de carfilzomib, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos, isquemias miocárdicas e infartos de miocardio, en ocasiones con desenlace mortal. Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosis del ciclo 1; asimismo, el volumen total de líquidos se debe ajustar según se indique clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Suspender carfilzomib en caso de acontecimientos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar con una reducción de un nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo. El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y en pacientes con angina o arritmia no controladas, se deben someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con carfilzomib, pues estos pacientes no fueron seleccionados para participar en ensayos clínicos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

- Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto de carfilzomib sobre el intervalo QT.

- Toxicidad pulmonar

Pacientes que recibían carfilzomib, presentaron Síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender carfilzomib hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si reiniciar en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo con una reducción del nivel de dosis.

- Hipertensión pulmonar

Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Suspender carfilzomib en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo con 1 reducción del nivel de dosis.

- Disnea

Frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con carfilzomib. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender carfilzomib en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo con 1 reducción del nivel de dosis.

- Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Todos los pacientes deben ser evaluados rutinariamente en caso de hipertensión y tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de carfilzomib se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender carfilzomib hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar carfilzomib en función de la evaluación del beneficio/riesgo con una reducción del nivel de dosis.

- Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron carfilzomib. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con creatinina sérica equivalente o superior a 2 \times basal; o aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis. Se debe suspender la dosis y continuar controlando la función renal. Carfilzomib se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis. Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben carfilzomib, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

- Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de SLT, incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron carfilzomib. Se debe considerar que los pacientes con una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT. Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de carfilzomib en el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, en caso de necesidad. Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación regular de los electrolitos séricos, y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con carfilzomib hasta que se resuelva el SLT.

- Reacciones a la perfusión

Se han notificado casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron carfilzomib. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de carfilzomib. Se debe administrar dexametasona antes de carfilzomib para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones.

- Neutropenia

Carfilzomib produce neutropenia. Si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 0,5 \times 10^9/l$ se debe suspender la dosis. Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis. Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib.

En caso de neutropenia febril con recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38^\circ C$ durante 2 horas, suspender la dosis. Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis.

- Trombocitopenia

Carfilzomib produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado entre el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo. Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios de $< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia durante el tratamiento con carfilzomib. Se debe suspender la dosis y si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis. Para las disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib.

- Toxicidad hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales. carfilzomib puede causar elevaciones de las transaminasas séricas. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

- Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo PTT/SUH en pacientes que recibieron carfilzomib. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se deben controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender carfilzomib y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar carfilzomib. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de PRES en pacientes que recibían carfilzomib. PRES, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, es un trastorno neurológico raro, que puede producir convulsiones, cefaleas, letargia, estados confusionales, ceguera, alteración del nivel de la conciencia y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, y el diagnóstico se confirma mediante imágenes neuroradiológicas. Se debe suspender carfilzomib si se sospecha de PRES. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con carfilzomib en pacientes que anteriormente padecieron PRES.

- Contenido en sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol (7 mg) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

- Anticoncepción

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con carfilzomib. Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con carfilzomib.

- **Embarazo**

No hay datos relativos al uso de carfilzomib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, carfilzomib puede producir efectos perjudiciales en el feto si se administra a una mujer embarazada. No se debe usar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente a los riesgos potenciales para el feto. Si se utiliza carfilzomib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto.

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos. Si se usa lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. Las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil.

- **Lactancia**

Se desconoce si carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con carfilzomib.

- **Población de edad avanzada (≥ 75 años)**

En general, en los ensayos clínicos con carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, la incidencia de determinados acontecimientos adversos (incluidas arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, disnea, leucopenia y trombocitopenia) fue superior en pacientes de ≥ 75 años.

- **Población pediátrica**

La EMA ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con carfilzomib en todos los grupos de la población pediátrica en MM.

Interacción con otros medicamentos

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y la epóxido hidrolasa y, en consecuencia, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450.

- **Anticonceptivos orales:** se desconoce si carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe observar con precaución cuando se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como anticonceptivos orales, se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.
- **Digoxina y colchicina:** Carfilzomib es una P-gp pero no un sustrato del BCRP. No obstante, carfilzomib se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, por lo que es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 μ M) más bajas que las esperadas a dosis terapéuticas, carfilzomib inhibe el transporte de flujo de la digoxina, un sustrato de P-gp, por 25%. Se debe observar con precaución cuando carfilzomib se combina con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, colchicina).

Monitorización de efectos adversos

Se deben controlar los niveles de potasio sérico mensualmente, o con más frecuencia durante el tratamiento con carfilzomib, tal y como está indicado clínicamente y dependerá de los niveles de potasio medidos antes del inicio del tratamiento, del tratamiento concomitante utilizado (por ejemplo, medicamentos conocidos que aumentan el riesgo de hipopotasemia) y de las comorbilidades asociadas.

Sobredosis

Actualmente no se dispone de suficiente información para concluir sobre la seguridad de dosis más elevadas que las evaluadas en los estudios clínicos. Se ha notificado la aparición repentina de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de una dosis de 200 mg de carfilzomib administrados de forma errónea. No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de carfilzomib. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas debidas a carfilzomib.

➤ 7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamentos			
	Carfilzomib Vial 60 mg	Bortezomib Vial 3,5 mg		Lenalidomida Cápsula 25 mg
Precio unitario (PVL+IVA) *	1.392,56 €	1.164,95 €		299,47 €
Posología	27 mg/m ² días 1 y 2, 8 y 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días 18 ciclos	1,3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días. 2 ciclos si RC 8 ciclos si RP	1,3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 28 días. Doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m ² día 4 4-6 ciclos	25 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días hasta progresión o toxicidad
Coste ciclo	Ciclo 1: 5.839,47 € Ciclo 2-12: 6.391,85 € Ciclo:13-18: 4.261,23 €	2.942,33 €	2.942,33 €	6.288,87 €
Duración del tratamiento	26,3 meses 28 ciclos: 18KRd + 10Rd	2-8 ciclos	4-6 ciclos	17,6 meses 18 ciclos
Coste tratamiento completo	101.717,20 €	5.884,66 € - 23.538,65 €	11.769,32 € - 17.653,99 €	113.199,66 €
Costes directos asociados **	176.088,56 €	-	3.534,71 € - 5.302,06 €	-
Coste global ***	277.805,56 €	5.884,66 € - 23.538,65 €	15.304,03 € - 22.956,05 €	113.199,66 €
Coste tratamiento un año	80.411,05 + 81.755,31 162.166,36 €	5.884,66 € - 23.538,65 €	15.304,03 € - 22.796,90 €	81.752,32 €
Coste tratamiento 18 ciclos	101.717,20 + 113.199,66 214.916,86 €	5.884,66 € - 23.538,65 €	15.304,03 € - 22.796,90 €	113.199,66 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	191.378,21 €	Terapia referencia	- 741,75 €	89.661,01 €
	101.717,20 €	-	-	Terapia de referencia

* Se toma como referencia el Precio notificado + IVA. Para el coste del ciclo en los medicamentos que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m². Además este coste se calcula considerando el máximo aprovechamiento de dosis de los viales.
 **Costes directos asociados: En el cálculo del coste no se tiene en cuenta los costes adicionales de usar dexametasona y de la administración en hospital de día.
 ***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados..
 ****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

En el coste incremental diferencial debemos segregar en los dos posibles escenarios terapéuticos. Si la recaída se produce a los 6 meses o más de finalizar el tratamiento con bortezomib, una opción sería la reintroducción de bortezomib, y otra pasar a lenalidomida, y en ese caso consideraríamos si es adecuado añadir o no carfilzomib (primer caso en la tabla). Si la recaída se produce antes de los 6 meses, la opción más factible es pasar a lenalidomida, considerando si sería apropiado añadir carfilzomib (segundo caso en la tabla).

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone un estudio de coste-eficacia realizado por la Canadian Agency for Drug and Technologies in Health pan-Canadian Oncology Drug Review²⁸.

- Se estima que el incremento del coste-eficacia de carfilzomib con lenalidomina y dexametasona comparado con lenalidomida/dexametasona es entre 270.652\$/QALY y 347.640\$/QALY.
- Es difícil de estimar, donde, dentro de este rango, la mejor estimación probablemente sea como los cuatro parámetros modificados del Economic Guidance Report, todos los cuales son posibles. Esos cuatro parámetros son: número de pacientes, aceptación de mercado, pérdidas y coste del fármaco.

- El coste extra de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona es entre 155.134\$ y 174.431\$. Los factores que más influyen son las pérdidas, el coste de carfilzomib, coste total por administración.
- El efecto clínico extra de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona es entre 0,502 y 0,573 QALYs.

7.2.b Coste eficacia incremental. Datos propios

Coste Eficacia Incremental							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A (meses)	Eficacia de B control (meses)	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Carfilzomib Estudo ASPIRE	Principal	Supervivencia libre de progresión	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)	8,7 meses 0,725 años (8,3- 9,9) meses (0,692-0,825)años	101.717,2 €	140.299,58 €/AVLP (123.293,57- 146.990,17) €/AVLP
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1							

Para la realización del coste eficacia incremental se ha tomado como marco temporal los 18 ciclos de tratamiento que el paciente del grupo control recibe hasta la progresión de la enfermedad ya que se desconocen los tratamientos que recibirán los pacientes cuando han progresado. En base a esto y según los datos del estudio ASPIRE y el coste del tratamiento, el coste adicional estimado es de 140.299,58 €, aunque también es compatible con un CEI entre 123.293,57 € y 146.990,17 €.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Coste Eficacia Incremental (CEI) Análisis de sensibilidad					
Variable	Rango de variación	Coste incremental	CEI	CEI máximo	CEI mínimo
Coste tratamiento un año					
Coste lenalidomida (lena/dexa)	-20% 90.559,73 €	Referencia			
Coste lenalidomida	-20% 90.559,73 €				
Coste carfilzomib	-40% 61.030,32 €	61.030,32 €	84.179,75 €/AVLP	88.194,10 €/AVLP	73.976,15 €/AVLP
(Carfilzomib/lena/dexa)	151.590,29 €				

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 £/AVAC (en este caso, 30.000 £/AVLP o 39.000 €/AVLP). A su vez, por encima de 60.000 £/AVAC (78.000 €/AVAC) se recomienda rechazar el tratamiento. Entre 30.000 – 60.000 £ no existe consenso.

El CEI que el NICE acepta para las situaciones consideradas “END OF LIFE” es superior al del resto de tecnologías: de 40.000 a 50.000 £ (52.000€ a 65.000€) por AVAC ganado (en nuestro caso AVLP).

Criterios End of life:

El criterio 1 es decisivo, si este no se cumple los criterios 2,3 y 4 no se aplican:

Criterio 1: Esperanza de vida de los pacientes a tratar <24 meses.

Criterio 2: Aumento de la supervivencia > 3 meses.

Criterio 3: Inexistencia de tratamientos alternativos.

Criterio 4: Grupo de pacientes a tratar reducido (<7.000 pacientes/año).

En este caso, no se puede considerar una situación "END OF LIFE" ya que la esperanza de vida de los pacientes puede superar a los 24 meses, aunque depende de muchas variables como edad del paciente, estadio de la enfermedad, estado general del paciente, alteraciones citogenéticas, insuficiencia renal y respuesta a tratamientos previos.

El adicionar carfilzomib al tratamiento de lenalidomida/dexametasona supone un coste eficacia incremental superior a los rangos establecidos. Es importante tener en cuenta que en el estudio ASPIRE, los pacientes tratados con carfilzomib tuvieron una mejor calidad de vida respecto a lenalidomida/dexametasona; por lo que el ratio CEI expresado en €/AVAC resultaría inferior al que se representa en €/AVLP.

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 VISTA²⁹. Como segunda línea, es habitual la reintroducción de bortezomib en los casos en los cuales el tratamiento no haya sido refractario. Se considera iniciar tratamiento con lenalidomida (posibilidad combinación con carfilzomib) en aquellos pacientes refractarios a bortezomib o como tercera línea en los que respondieron a la primera línea con bortezomib. En los pacientes refractarios a bortezomib se considera como una segunda línea de tratamiento lenalidomida (posibilidad combinación con carfilzomib) hasta progresión o intolerancia.

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 (posibilidad combinación con carfilzomib) hasta progresión o intolerancia.

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/año³⁰ para un hospital medio de 500 camas. Si estos 9 pacientes reciben carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona supondría un coste anual máximo de 1.459.497,24 € en comparación con lenalidomida y dexametasona que supondría un coste anual de 735.770,88 €.

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. Los fármacos evaluados son de uso hospitalario.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

En España, la incidencia de MM es de 4-5 casos/100.000 habitantes por año, lo que supone un total de 1857- 2321 nuevos casos anuales*. Por población, a Andalucía corresponderían 336 – 420 pacientes nuevo diagnóstico por año. El tratamiento con carfilzomib en combinación con lenalidomida/dexametasona se considera en aquellos pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

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

carfilzomib/lenalidomida/dexametasona un total de 1386 pacientes (888 pacientes en segunda línea y 498 en tercera línea).

Considerando que la población de Andalucía (8.381.213 habitantes) supone el 18,04% de la población total española, el número de pacientes candidatos a recibir carfilzomib se podría estimar en 160 pacientes en segunda línea y 90 pacientes en tercera línea (un total máximo de 250 pacientes).

Teniendo en cuenta el coste incremental de 191.378,21 € frente a bortezomib, el impacto en Andalucía para 250 pacientes tratados sería de 47,8 M€ (millones de €) anuales y el coste incremental frente a lenalidomida es de 101.717,20 € el impacto frente a lenalidomida sería de 25,4 M€.

*Datos calculados teniendo en cuenta una población española de 46.438.422 habitantes según Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 01/01/2016.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Carfilzomib es un fármaco que se administra en infusión durante 10 minutos. Se requiere una hidratación previa a la infusión del fármaco en el ciclo 1, especialmente en pacientes con un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. Se debe continuar con hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en los ciclos posteriores.

8.1 Descripción de la conveniencia

La adición de carfilzomib a lenalidomida y dexametasona requiere que el paciente acuda a la unidad de día dos días a la semana las tres primeras semanas de cada ciclo. El tratamiento total es de 18 ciclos de carfilzomib y lenalidomida se mantiene hasta progresión o intolerancia. La asistencia al hospital de día y administración vía endovenosa, podría provocar una mayor incomodidad para el paciente y su calidad de vida.

A pesar de este inconveniente, en el estudio ASPIRE los pacientes asignados al grupo de carfilzomib notificaron una mejora de la calidad de vida en comparación con el grupo control.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Estimamos que no influya de manera apreciable.

➤ 9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Eficacia:

La adición de carfilzomib al tratamiento con lenalidomida/dexametasona ha demostrado aportar un beneficio clínico en los pacientes con MMRR con las características descritas en los criterios de inclusión y exclusión en el estudio ASPIRE. El objetivo principal del estudio ha sido SLP, siendo de 26,3 meses para el grupo de carfilzomib y 17,6 de lenalidomina (HR: 0,69 IC95%: 0,57-0,83). Como objetivo secundario fue la SG, esta se realizó cuando aún no había cumplido el criterio de parada para la realización del análisis intermedio de SG, aunque se observa una tendencia a favor del grupo de carfilzomib.

En el análisis de los datos por subgrupos, se puede observar que los pacientes con edad entre 18 y 64 años presentan mejores resultados que los mayores de 65 años (HR: 0,60 IC95%: 0,36-0,79 y HR: 0,85 IC95%: 0,65-1,11 respectivamente). Al igual ocurre con el grupo de pacientes que no presenta neuropatía periférica basal versus los que la presentan (HR: 0,61 IC95%: 0,48-0,77 y HR: 0,95 IC95%: 0,69-1,30 respectivamente).

Calidad de vida:

En el análisis de la calidad de vida de los pacientes, se utilizó el cuestionario QLQ-C30 Global Health Status and Quality Life scale donde la diferencia mínima importante son 5 puntos. Los resultados obtenidos en el estudio fueron 5,6 puntos en el ciclo 12 y una extrapolación al ciclo 18 de 4,8 puntos.

Seguridad:

Los EA de cualquier grado más frecuentes ocurrieron al menos un 5% más en el brazo de KRd que en el de Rd, y fueron hipopotasemia, tos, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, hipertensión, trombocitopenia, nasofaringitis y espasmos musculares. Los EA de grado 3-4 ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de KRd (83.7% vs 80.7%) al igual que los EA de seriedad (59.7% en el grupo KRd y 53.7% en el grupo Rd). Las principales causas para la discontinuación fueron la progresión de la enfermedad (39.8% y 50.1%) y los EA (15.3% y 17.7%).

En un análisis post-hoc realizado basado en la edad (pacientes ≥ 70 años vs < 70 años), demostró una tasa mayor de EA grado ≥ 3 (una frecuencia $> 5\%$) en pacientes ≥ 70 años, incluidos neutropenia (36,9% vs 23,2%), trombocitopenia (20,4% vs 15,2%), hipokalemia (15,5% vs 6,3%) y fallo cardiaco (8,7% vs 1,8%).

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Analizando los costes del tratamiento con carfilzomib se ha calculado un coste eficacia incremental de 101.717,20 €. Según los datos del estudio ASPIRE y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 140.299,58 €, aunque también es compatible con un CEI entre 123.293,57 € y 146.990,17 €. Considerando que la población de Andalucía (8.381.213 habitantes) supone el 18,04% de la población total española, el número de pacientes candidatos a recibir carfilzomib se podría estimar en 160 pacientes en segunda línea y 90 pacientes en tercera línea (un total máximo de 250 pacientes). Teniendo en cuenta el coste incremental de 191.378,21 € frente a bortezomib, el impacto en Andalucía para 250 pacientes tratados sería de 47,8 M€ (millones de €) anuales y el coste incremental frente a lenalidomida es de 101.717,20 € el impacto frente a lenalidomida sería de 25,4 M€.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado 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.

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

Pacientes que progresan en más de 6 meses tras el tratamiento con bortezomib en primera línea: existe la posibilidad de administrar bortezomib en re-tratamiento o bien Ld con o sin carfilzomib (no hay evidencia de cuál es mejor, no se han comparado en 2ª línea).

Pacientes que progresan en menos de 6 meses: no son candidatos a reintroducir bortezomib, por lo que puede administrarse Ld con o sin carfilzomib. Cabe destacar, que en los estudios analizados se excluyen pacientes refractarios a bortezomib.

En aquellos casos que se adicione carfilzomib al tratamiento de lenalidomida, este se limita a 18 ciclos, se continuaría el tratamiento de lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad.

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

➤ 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-548.
2. Incidencia del mieloma múltiple. Asociación Española Contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx>. [Consultado 18.09.2016]
3. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. [Consultado 18.09.2016]
4. Patterns of Improved Survival in Patients With Multiple Myeloma in the Twenty-First Century: A Population-Based Study. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834396/>. [Consultado 18.09.2016]
5. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111(5):2521-6.
6. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516-20.
7. Jakubowiak A. Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. *Semin Hematol* 2012;49:S16-32.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. February 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821>. [Consultado 18.09.2016]
9. NCCN Guidelines Version 3.2016. Multiple Myeloma. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [Consultado 18.09.2016]
10. 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;352(24):2487-98.
11. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):3557-60.
12. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007;21(1):151-7.
13. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Rekhtman G, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: subanalysis of patients with renal impairment in the phase III MMY-3021 study. *Haematologica* 2015;100(5):e207-210.
14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133-42.
15. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Eng J Med* 2007;357(21):2123-2132
16. Dimopoulos MA, Lacy MQ, Moreau P, Weisel KC, Song KW, Delforge M, et al. Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone: Demonstrates a Significant Progression Free Survival and Overall Survival Advantage, in Relapsed/Refractory MM: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study. *Blood* 2012;120(21):LBA-6-LBA-6.
17. San Miguel J, 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;14(11):1055-66.
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142-52.
19. Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Lett.* 2009;280(2):233-41.

20. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1195-206
21. Ficha Técnica Kyprolis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf . [Consultado:19.09.2016].
22. Carfilzomib (Kyprolis®). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf. [Consultado: 19.09.2016].
23. Carfilzomib (Kyprolis®). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo. [Consultado:19.09.2016].
24. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, García Sanz R, Powles R et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2013;1-12.
25. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schoyten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):vi133-vi137.
26. pCODR Expert Review Committee Final recommendation. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf. [Consultado: 19.09.2016].
27. Cooper DL, Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372:1774-5.
28. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. Junio 2016. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_egr.pdf. [Consultado: 19.09.2016].
29. 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.
30. José Francisco López Vallejo, Emilio Jesús Alegre del Rey. LENALIDOMIDA para 2ª línea en Mieloma Múltiple (en pacientes no candidatos a trasplante). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (diciembre 2012). Disponible en http://safh.org/wp-content/uploads/2016/01/ZZ_lenalidomida_MM_dic2012.pdf [consultado 20/09/2016].

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:** Yolanda Borrego Izquierdo

– **Institución en la que trabaja:** Gerencia Atención Primaria Cantabria

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

Participación en el informe de evaluación como: Coautora y 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

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: GHEMA-SAFH**

Participación en el informe de evaluación como: Coautor.

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

ANEXOS

Anexo 1: Estadiaje MM

Table 2: Multiple Myeloma Staging Systems²

Stage	Durie-Salmon	International Staging System (ISS)	Survival (based on ISS)
I	Low cell mass: $<0.6 \times 10^{12}$ cells/m ² plus all of the following: Hgb >10 g/dL Serum IgG <5 g/dL Serum IgA <3 g/dL Normal serum calcium (or ≤ 12 mg/dL) Urine monoclonal protein excretion (Bence-Jones) <4 g/day No generalized lytic bone lesions (solitary lesion OK)	$\beta_2M < 3.5$ mg/L Albumin ≥ 3.5 g/dL	62 months
II	Neither stage I nor stage III	Neither stage I nor stage III	44 months
III	High cell mass: $>1.2 \times 10^{12}$ cells/m ² plus one of more of the following: Hgb <8.5 g/dL Serum IgG >7 g/dL Serum IgA >5 g/dL Serum calcium >12 mg/dL Urine monoclonal protein excretion >12 g/day Advanced lytic bone lesions Staging is further classified as: A – serum creatinine < 2 mg/dL B – serum creatinine ≥ 2 mg/dL	$\beta_2M \geq 5.5$ mg/L	29 months
Subclassification Criteria A—Normal renal function (serum creatinine level <2.0 mg/dL) B—Abnormal renal function (serum creatinine level ≥ 2.0 mg/dl)			

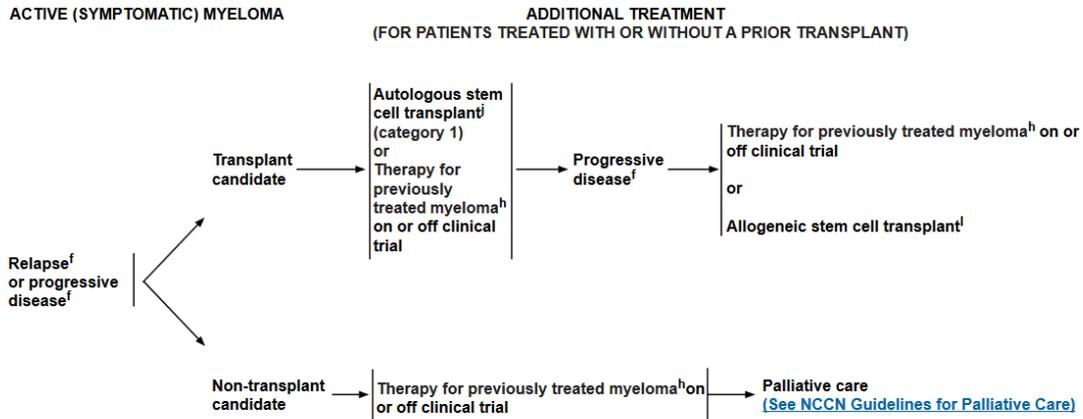
B. Stratification based on genetic characteristics²²⁻²⁵

1. Based on cytogenetic risk, the Mayo group has produced a risk classification based on risk factors (Table 3).
2. Translocations and deletions as detected by fluorescent insitu hybridization (FISH)

Table 3: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)

High Risk	Intermediate Risk	Standard Risk
Deletion 17p	Translocation 4;14	Hyperploidy
Translocation 14;16	Cytogenetic deletion 13q	Translocation 11;14
Translocation 14;20	Cytogenetic hypoploidy	Translocation 6;14

Anexo 2: NCCN guideline MM



^fSee Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-C).

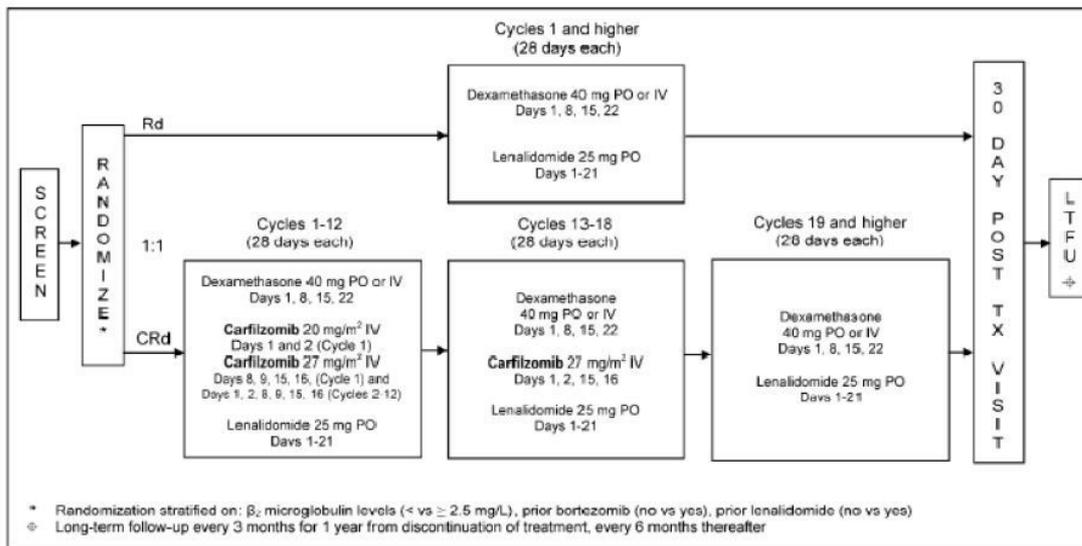
^hSee Myeloma Therapy (MYEL-D).

ⁱAutologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding straight after induction therapy to high-dose therapy and stem cell transplant versus saving the stem cell transplant for salvage therapy. Evidence suggests equivalent overall survival although progression-free survival can be prolonged by an early transplant. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227-9233.

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol. 2006;24:929-936.

^jAllogeneic stem cell transplant may include nonmyeloablative (mini) following autologous stem cell transplant or fully myeloablative preferably on a clinical trial. Current data do not support miniallografting alone.

Anexo 3: Esquema de tratamiento Ensayo ASPIRE



* Randomization stratified on: β_2 microglobulin levels (< vs \geq 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs yes), prior lenalidomide (no vs yes)
 ◊ Long-term follow-up every 3 months for 1 year from discontinuation of treatment, every 6 months thereafter

ADFU = active disease follow-up; CRd = carfilzomib, Revlimid (lenalidomide), and dexamethasone; IV = intravenous(ly); LTFU = long term follow-up; PO = orally; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone; TX = treatment

Notes: Subjects who did not have disease progression upon discontinuation of all study treatments entered ADFU and were followed for disease status and survival until progression or death every 3 months for up to 1 year after treatment discontinuation and then entered long-term follow-up (LTFU) for survival every 6 months thereafter. Subjects with progression of myeloma upon discontinuation of all study treatments entered LTFU for survival and were followed every 3 months for 1 year and every 6 months thereafter.

Screening was performed within 21 days before randomization. After screening, eligibility determination, and randomization, study treatment was to commence within 5 days after randomization; delays beyond 5 days must have been confirmed with the medical monitor.

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Yolanda Borrego Izquierdo

Alegaciones al borrador público de: Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para tratamiento de Mieloma Múltiple en recaída		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Antonio Ruiz Boza (Corporate Account Manager, Celgene S.L.)	Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias y 3.3. Características comparadas con otras alternativas similares: a la hora de describir las principales alternativas para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída, creemos que habría que distinguir entre tratamientos para pacientes en recaída (después de una primera línea de tratamiento) y recaídos/refractarios (después de al menos dos líneas de tratamiento previas). Así además es como están aprobadas las indicaciones de las diferentes alternativas de tratamiento y los ensayos clínicos en los que se basan dichas indicaciones	Teniendo en cuenta los distintos escenarios expuestos en la alegación, el informe no cambia ya en aquellos pacientes que han recaído tras un primer tratamiento no se ha considerado elotuzumab porque no está comercializado aún en España y en aquellos pacientes que han recibido dos tratamientos previos no se tiene como opción el uso de carfilzomib/lenalidomida/dexametasona. Concluyendo con el planeamiento realizado en el informe se abarca todos los posibles escenarios.
Antonio Ruiz Boza (Corporate Account Manager, Celgene S.L.)	Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias y 3.3. Características comparadas con otras alternativas similares: se debería considerar como opción de tratamiento la repetición del tratamiento de inducción anterior únicamente en las siguientes circunstancias: Repetir régimen inicial de la inducción: Las guías europeas recomiendan sólo la repetición del esquema utilizado en primera línea si: <i>“sólo se debería repetir si fue bien tolerado, obtuvo una respuesta de calidad y con una supervivencia libre de progresión superior a la mediana del ensayo clínico del esquema utilizado”</i>	La inclusión en el informe el criterio de tratamiento con el mismo fármaco: "si la recaída se produce a los 6 meses o más de finalizar el tratamiento con bortezomib, una opción sería la reintroducción de bortezomib..." está basada en el "Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple 2014" versión 2.1.
Antonio Ruiz Boza (Corporate Account Manager, Celgene S.L.)	Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados, creemos que en el epígrafe B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital, debería corregirse que la alternativa utilizada en el estudio ASPIRE como brazo control Lenalidomida/dexametasona si es adecuada, ya que en nuestro entorno (tanto a nivel nacional como europeo) es el estándar de tratamiento de la primera recaída tal y como se comenta en la propia publicación del ASPIRE	No se considera como la única alternativa ya que como comentáis es una de las opciones de tratamiento en la recaída también se tiene que tener en cuenta los pacientes que se pueden volver a tratar con bortezomib cuando la respuesta haya sido adecuada.
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	Apartado 3.2.b y 4.2, la indicación aprobada por la EMA que debería constar para carfilzomib es: combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para tratar el MM en adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior y la indicación vigente de carfilzomib por la FDA es: en combinación con dexametasona o con lenalidomida en el tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario que hayan recibido entre una y tres líneas previas de tratamiento y como agente único en pacientes con MM en recaída o refractarios que hayan recibido una o más líneas de tratamiento	Aceptada. Se modifica el informe.
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	Apartado 3.3, señalar que los pacientes que podrían recibir carfilzomib son, por definición, los incluidos en la indicación descrita en ficha técnica, que únicamente requiere que los pacientes hayan recibido 1 tratamiento previo, sin obligar a que haya sido un tratamiento en concreto ni a que se haya respondido a él.	La valoración de aquellos pacientes candidatos a carfilzomib se ha realizado analizando las distintas guías de práctica clínica y los criterios de inclusión y exclusión del ensayo clínico ASPIRE.
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, dichas guías indican que "los efectos adversos no hematológicos (grado≥3) que fueron mayores en el grupo carfilzomib en comparación con lenalidomida y dexametasona incluyeron disnea en el grupo de carfilzomib en comparación con lenalidomida y dexametasona incluyeron disnea (2,8% vs. 1,8%), insuficiencia cardíaca (3,8% vs. 1,8%) e hipertensión (4,3% vs. 1,8%)" ³ , y hay un error tipográfico en el % de discontinuaciones indicado	Aceptada. Se modifica el informe
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	Apartado 5.2.b. Validez interna y la utilidad práctica de los resultados del estudio ASPIRE. 1.- Sobre la validez del brazo control, indicar que lenalidomida con dexametasona (Rd) es un tratamiento de referencia en pacientes con MM en recaída según las guías de tratamiento y los datos de práctica clínica disponibles. Una revisión del <i>European Myeloma Network</i> indicó que Rd es un tratamiento válido y efectivo para la mayor parte de pacientes con MM en recaída/refractario ¹ , y a nivel nacional el resumen Oncoguía Mieloma Múltiple recomienda en MM en recaída o progresión Rd con el máximo nivel de evidencia y recomendación (A,1+) ² . Asimismo, datos de práctica clínica española de un estudio observacional mostraron que en 2ª línea predominan los tratamientos basados en lenalidomida siendo el esquema más usado Rd (47% en candidatos a trasplante y 58% en no candidatos 2.- Sobre la adecuación de los criterios de inclusión/exclusión, señalar que el estudio ASPIRE llevado a cabo con Kyprolis® utiliza criterios de inclusión y exclusión habituales en ensayos clínicos de características similares, por lo que es de esperar que los resultados obtenidos se puedan trasladar a la práctica del centro y no supongan una limitación de la validez externa del estudio. 3.- Sobre la mención a que la falta de enmascaramiento limita la validez interna (tabla pág. 20), destacar que, como se señala en el propio informe, aunque se	1.- No se considera como la única alternativa ya que como comentáis es una de las opciones de tratamiento en la recaída también se tiene que tener en cuenta los pacientes que se pueden volver a tratar con bortezomib cuando la respuesta haya sido adecuada. 2.- Como se indica en el informe, hay criterios de inclusión (por ejemplo valores de creatinina) que no se adecuan a las características basales de muchos pacientes con MM que ya han recibido al menos un tratamiento, ya que la propia enfermedad provoca valores de creatinina elevados. 3.- Aceptada. Se modifica el informe 4.- Analizando los datos de los subgrupos

	<p>trata de un estudio abierto (podría restar validez a la variable principal susceptible de sesgo), la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad fue evaluada de forma centralizada y ciega por un comité independiente en base a <i>IMWG Uniform Response Criteria</i>, lo que hace que el estudio posea una validez interna adecuada (pág. 18).</p> <p>4.- En relación a la mención de mejores resultados en los subgrupos de menor edad y sin presencia de neuropatía periférica (NP) basal (págs. 18, 20, 33) señalar que, tal y como se indica en el EPAR de Kyprolis®, en la ficha técnica y en el manuscrito del estudio ASPIRE, el beneficio de SLP de KRd se observó sistemáticamente en todos los subgrupos pre-especificados</p>	<p>analizados y publicados por Stewart et al, los pacientes con edad mayor o igual 65 años presentan un HR 0,85 (IC95%: 0,65-1,11) y los menores de 65 años HR 0.60 (IC95%: 0,46-0.79). En la estratificación por neuropatía periférica, los pacientes con neuropatía persentan un HR: 0.95 (IC95%: 0,69-1,30) y los que no presentan tienen un HR: 0,61 (IC95%: 0,48-0,77).</p>
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	<p>En relación a la mención a la no existencia comparaciones indirectas (apartado 5.3, págs. 20-21), solicitamos que se valore la inclusión: Rael et al. Indirect comparison to assess the relative efficacy of carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone versus bortezomib + thalidomide + dexamethasone: a matching adjusted indirect comparison. Blood 2015; 126(23):5624. 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH).</p>	<p>Aceptada. Se modifica el informe</p>
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	<p>Apartado 3.1 Área descriptiva del medicamento: solicitamos que se actualice el precio notificado de carfilzomib en España (vial de 60 mg = 1,339.00 € + 4% de IVA = 1.392,56€)</p>	<p>Aceptada. Se modifica el informe</p>
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	<p>Área económica: 1.- Apartado 3.1 Área descriptiva del medicamento. Actualización del precio notificado 2.- Comparación de costes respecto a otras alternativas: Se propone realizar el análisis de costes totales considerando una duración de tratamiento de 12 meses para los tratamientos indicados hasta progresión o toxicidad inaceptable. 3.- Análisis de sensibilidad: los costes eficacia incremental suelen expresarse en coste por años de vida ganados ajustados a la calidad de vida (AVAC).</p>	<p>1.- Aceptada. Se modifican todos los apartados donde se hayan realizado con el precio de extranjeros. 2.- Aceptada. Se modifican todos los apartados donde influyan los datos modificados. 3.- Aceptada. Se modifica el informe.</p>
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	<p>Apartado 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud. Modificar los párrafos según los criterios descritos en IMWG.</p>	<p>Aceptada. Se amplía la definición de MMRR según la IMWK</p>
Ana Vieta (Directora Relaciones Institucionales, Amgen S.A.)	<p>En relación a los grados de gravedad (tabla 2 página 5) valorar la inclusión del sistema ISS revisado y publicado en 2015 por el IMWN.</p>	<p>En el anexo 1 se incluye una tabla de estratificación donde se incluyen las anomalías cromosómicas</p>

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

**3.- ELOTUZUMAB en combinación con
Lenalidomida y Dexametasona para el
tratamiento del mieloma múltiple
en pacientes adultos que han recibido al menos un
tratamiento previo**

AUTORES

Emilio J. Alegre del Rey
Rocío Asensi Díez

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

ELOTUZUMAB

en Mieloma Múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Noviembre 2016
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

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.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	9
4.1 Mecanismo de acción.	11
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	12
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	23
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	27
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	28
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	29
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	29
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	29
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	31
5.4.1 Guías de Práctica Clínica.....	31
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	32
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	34
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	35
7. AREA ECONÓMICA	36
7.1 Coste tratamiento.Coste incremental.....	36
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	37
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	39
7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	43
7.4 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	44
8.1 Descripción de la conveniencia.....	44
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	45
9.2 Decisión	47
10. BIBLIOGRAFÍA	47
Formulario de declaración de conflictos de intereses	49

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano
EMA: European Medicines Agency
Elotuzumab/Lenalidomida/dexametasona: E-Ld
Lenalidomida/dexametasona: Ld
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Scale for Performance Status
EPAR: European Public Assessment Report
FDA: Food and Drugs Administration
HR: hazard ratio
IMiD: agente inmunomodulador
IMWG: International Myeloma Working Group
INE: Instituto Nacional de Estadística
IP: inhibidor del proteasoma
MM: Mieloma múltiple
MMRR: mieloma múltiple refractario o recidivante
NA: no alcanzado
ORR: tasa de respuesta global
SC: subcutáneo
SG: supervivencia global
SLP: supervivencia libre de progresión
TPH: trasplante de 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: Alegre del Rey EJ, Asensi Diez R. Elotuzumab en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2016 (revisado junio 2017).

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

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: Elotuzumab

Indicación clínica solicitada: En combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.

Autores / Revisores: Emilio Alegre del Rey*, Rocio Asensi Diez**.

*Hospital Puerto Real. Cadiz.

**HRU de Málaga. Málaga.

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 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: Elotuzumab

Nombre comercial: Empliciti®

Laboratorio: Bristol- Myers SquibbPharma EEIG

Grupo terapéutico: Anticuerpos Monoclonales. **Código ATC:** L01XC23

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: Medicamento de uso hospitalario.

Información de registro: Centralizado EMA

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) *
Elotuzumab 300 mg concentrado para solución para perfusión	1			
Elotuzumab 400 mg concentrado para solución para perfusión	1	711070		1.617,05 €

* Elotuzumab no está financiado para la indicación evaluada. Se puede adquirir la presentación de 400 mg desde el 13/06/2016 a través de medicamentos en situaciones especiales (medicación extranjera) al precio indicado en la tabla y a precio o € desde el 29/08/2016 solo para continuaciones de tratamiento. ¹

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

A fecha noviembre de 2016 se consultan fuentes secundarias (Guías de Tratamiento de MM). Para más información sobre las guías a las que se ha tenido acceso, consultar el apartado: 5.4.1 Guías de Práctica clínica.

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. Se acompaña de una disminución cuantitativa y cualitativa del resto de células que se encuentran en la médula y aumento de presión en el interior de los huesos. Además, 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 propenso a 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 huesos, cansancio (por anemia), infecciones frecuentes o recurrentes, daños en el riñón e hipercalcemia
Incidencia y prevalencia	<ul style="list-style-type: none"> • Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias. • Representa un 10% de todas las neoplasias hematológicas. • La incidencia anual es de 4 a 5 por 100.000 habitantes. • La incidencia en España es de 2,5 casos/100.000 habitantes (predicciones Globocan 2015)² • La supervivencia en pacientes en recaída se ha doblado a 2,5 años de media. Sin embargo, en aquellos pacientes con respuesta inadecuada o recaída mientras recibían un inhibidor del proteasoma (IP) y/o un agente inmunomodulador (IMiD) el pronóstico es de 6-8 meses
Evolución / Pronóstico	El mieloma múltiple es sumamente tratable pero rara vez curable. 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 durante 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 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 corticoesteroides, talidomida, lenalidomida, bortezomib y trasplante autólogo y alogénico de células madre, con medianas de supervivencia que ahora sobrepasan de 45 a 60 meses.
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"> • Estadio I: engloba a pacientes con hemoglobina mayor de 10 o normal, un calcio normal, una serie ósea normal y una cantidad de proteína relativamente alta. • Estadio II: 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. • Estadio III: presentan anemia, hipercalcemia, lesiones óseas avanzadas o tienen la proteína alta. Cada uno de estos tres estadios se pueden sub-clasificar en A ó B en función de la alteración renal, si presenta una creatinina mayor de 2mg será B, y si no será A. <p>A pesar de la utilidad de este sistema de estadiaje, éste no tiene en cuenta algunos factores importantes como la β_2 microglobulina. Se ha desarrollado un nuevo sistema internacional de estadiaje, el índice Pronóstico Internacional para mieloma en el que se observan dos parámetros, la β_2 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"> • Estadio I $\beta_2M < 3,5$ mg/dl / ALB $> 3,5$ g/dl • Estadio II $\beta_2M < 3,5$ mg/dl / ALB $< 3,5$ g/dl ó $\beta_2M 3,5-5,5$ mg/dl • Estadio III $\beta_2M > 5,5$ mg/dl
Carga de la enfermedad*	El MM se distingue por varias características incluyendo: bajos recuentos sanguíneos (frecuentes necesidades transfusionales), disregulación ósea (fracturas y alteraciones de los niveles plasmáticos

	<p>de calcio), mayor riesgo de infecciones, alteraciones de la función renal (algunos pacientes precisan diálisis). Todos estos síntomas provocan que los pacientes tengan importantes necesidades sanitarias a lo largo del curso de su enfermedad.</p> <p>En el año 2014, en España, hubo 1.897 defunciones por mieloma múltiple (datos del Instituto Nacional de Estadística)³</p>
--	--

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El MM sigue siendo una enfermedad incurable. El tratamiento es de carácter **paliativo** y tiene como **objetivo** principal prolongar la supervivencia y mantener una buena calidad de vida. Entre los **factores pronósticos** que afectan a la supervivencia se encuentran la edad del paciente y su estado general, la carga de la enfermedad, la actividad tumoral y los factores genéticos propios del clon mielomatoso. La suma de estos factores es la que determina la respuesta al tratamiento.

En primera línea en las guías NCCN⁴ v 1.2017 contemplan los siguientes tratamientos para pacientes no candidatos a trasplante: (evaluar tras 2 ciclos)

Regímenes preferentes:

Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona

Bortezomib/Ld (categoría 1)

Lenalidomida/bajas dosis de dexametasona (categoría 1)

Otros regímenes

Bortezomib/dexametasona

Carfilzomib/Ld (categoría 2B)

Ixazomib/lenalidomida/dexametasona

La introducción en la última década de **nuevos agentes** antimieloma con mecanismos de acción diferentes a los de la QT ha aumentado las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes en situación de mieloma múltiple refractario o recidivante (MMRR). Aunque la supervivencia libre de progresión (SLP=PFS) y la supervivencia global (SG=OS) ha aumentado considerablemente en los últimos 5 años, prácticamente todos los pacientes con MM finalmente recaen. Por ello, la estrategia de tratamiento debe incluir una planificación que no perjudique el tratamiento de la recaída cuando suceda. Si esta recaída se produce más de un año después, probablemente los pacientes responderán a un curso de repetición de la terapia anterior, pero la duración y calidad de las respuestas suelen ser inferiores a la inicial. Si este régimen fracasa y se desarrolla enfermedad progresiva, se necesitarán otros regímenes.

La elección de la secuencia de las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento de rescate se fundamenta en factores como la calidad y duración de la respuesta que se obtuvo, la agresividad de la enfermedad, la velocidad a la que están aumentando los niveles de proteína monoclonal y la condición clínica del paciente. Las opciones de tratamiento, incluyen el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), volver a utilizar el tratamiento previo o intentar un régimen nuevo.

Los tratamientos actuales para el MM incluyen las siguientes clases de agentes:

- Inhibidores del proteosoma (IP) (bortezomib, carfilzomib),
- Medicamentos inmunomoduladores (IMiD) (talidomida, lenalidomida, pomalidomida),
- Inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) (panobinostat)
- Anticuerpos monoclonales: Elotuzumab, Daratumumab.
- Corticoides,

- Alquilantes,
- Antraciclinas,
- Nitrosoureas (en menor medida),
- Altas dosis de quimioterapia
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para aquellos que son candidatos.

Para los pacientes que recaen después del tratamiento inicial, UpToDate⁵ recomienda politerapia que incorpora la talidomida, lenalidomida, bortezomib y carfilzomib. La elección entre estos agentes se hace en base a las terapias que el paciente ya ha probado y perfiles de efectos secundarios. Todos ellos tienen actividad como agentes únicos, pero tienen mayores tasas de respuesta cuando se administra en combinación con otros agentes activos como la dexametasona. 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 (IP) puesto que tiene un mecanismo diferente de acción.
- Los 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 para los pacientes con una neuropatía preexistente debido al riesgo de neuropatía irreversible 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 o carfilzomib.
- Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de un inmunomodulador y bortezomib son candidatos a una tercera línea de tratamiento que incluye fármacos nuevos como pomalidomida o panobinostat.

Para el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁶, **bortezomib en monoterapia** debe ser usado para el tratamiento del MM de pacientes en situación de **primera recaída** siempre y cuando:

- hayan recibido un tratamiento previo.
- hayan tenido un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o no sean candidatos a él.
- La respuesta a bortezomib debe ser medida después de no más de 4 ciclos de tratamiento testando los valores de proteína sérica M. Sólo debe continuarse el tratamiento en aquellos pacientes con Respuesta Completa (RC) ó Respuesta Parcial (RP), es decir, una reducción de la proteína M en suero \geq al 50%.

Para el tratamiento del MM de pacientes que hayan recibido **al menos dos líneas de tratamiento previas**, las guías del NICE contemplan dos opciones:

1. **Lenalidomida en combinación con dexametasona (Ld)**. El laboratorio se hace cargo del coste del tratamiento con lenalidomida a partir del ciclo 26 (normalmente a partir de los 2 años).
2. **Pomalidomida en combinación con dexametasona** para pacientes que hayan sido previamente tratados con bortezomib y lenalidomida y que su enfermedad haya progresado durante la anterior línea de tratamiento.

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁴ v 1.2017 hacen un repaso más extenso de la terapia para el MMRR previamente tratado en la que se consideran las siguientes situaciones clínicas susceptibles de ser tratadas:

- Pacientes con enfermedad en recaída después de un Trasplante alogénico ó autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TPH);

- Pacientes con progresión primaria de la enfermedad después de un TPH alogénico ó autólogo;
- Pacientes no candidatos a TPH alogénico ó autólogo con enfermedad en progresión ó en recaída después de una terapia inicial.

En primer lugar, si la recaída ocurre 6 meses después de finalizar el tratamiento inicial, repetir el **régimen inicial de la inducción**.

Ld: esta combinación recibió la aprobación de la FDA como tratamiento para pacientes con MM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa. Esta aprobación fue basada en los resultados de dos estudios aleatorizados (n=692) para recibir lenalidomida en monoterapia frente a Ld. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta progresión, cuya mediana en un análisis intermedio planificado resultó significativamente mayor en el brazo de Ld. Los datos actualizados de del ensayo pivotal norteamericano de fase III MM-009 (n=353) en el que se incluyeron pacientes con MM previamente tratados ponen de manifiesto un aumento de la SG y de la mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad en los pacientes del brazo Ld frente a pacientes del brazo dexametasona/placebo⁷ Resultados similares se obtuvieron en el ensayo internacional MM-012⁷ Muchos de los pacientes en estos dos ensayos habían recibido 3 ó más líneas de tratamiento previas y el 50% de ellos se habían sometido a un TPH. La mayoría de los efectos adversos grado 3-4 ocurrieron en los pacientes que habían recibido la combinación Ld frente a dexametasona/placebo. La trombocitopenia (61,5%) y la neutropenia (58,8%) fueron los efectos adversos observados con una mayor frecuencia.

El panel de expertos para MM de la NCCN⁶ ahora considera la combinación Ld como una **opción categoría 1** para pacientes con MMRR. Además sugieren considerar lenalidomida en monoterapia para pacientes con intolerancia a corticoides.

Bortezomib/Dexametasona: el panel de expertos para MM de la NCCN⁶ lo ha incluido en categoría 1

Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona: el panel de expertos para MM de la NCCN⁶ lo ha incluido en categoría 2A.

Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona: el panel de expertos para MM de la NCCN⁶ lo ha incluido en categoría 2A.

Carfilzomib/dexametasona: el panel de expertos para MM de la NCCN⁶ incluyó la combinación como **opción categoría 1** para el tratamiento del MMRR.

Carfilzomib/Ld⁸: en el ensayo ASPIRE, multicéntrico, aleatorizado y de fase III (n=792) se estudió la combinación lenalidomida y dexametasona con o sin carfilzomib en pacientes con MMRR que habían recibido entre una y tres líneas previas. La variable principal del ensayo fue la SLP. Los resultados mostraron que la adición de carfilzomib a la combinación de lenalidomida y dexametasona mejoró significativamente la SLP en 8,7 meses (26,3 meses para el brazo de carfilzomib vs 17.6 meses para el brazo control; HR=0,69, 95% IC95%-->0,57 a 0,83; p=0,0001 para el evento progresión o muerte). La mediana de duración del tratamiento fue mayor para el grupo de carfilzomib (88 semanas vs 57 semanas). La incidencia de neuropatía periférica fue casi idéntica en ambos brazos 17,1% en el grupo carfilzomib vs 17%). Los efectos adversos de grado \geq 3 no hematológicos fueron mayores en el brazo de carfilzomib y estos incluyeron: disnea (2,8% vs 1,8%), fallo cardíaco e insuficiencia cardíaca (3,8% vs 1,8%) e hipertensión (4,3% vs 1,8%). Hubo menos discontinuaciones debidas a efectos adversos en el brazo de carfilzomib (15,3% vs 17,7%). Los pacientes en el brazo de carfilzomib tuvieron una mejor calidad de vida asociada a la salud.

Basándose en los datos descritos, el panel de expertos para MM de la NCCN⁶ incluyó la combinación de carfilzomib/Ld como **opción categoría 1** para el tratamiento del MMRR.

Pomalidomida/Dexametasona⁹: el ensayo MM-003 de fase III, multicéntrico europeo, aleatorizado y abierto comparó la eficacia y la seguridad de la combinación

pomalidomida/dexametasona a dosis bajas (n=302) frente a dexametasona a dosis altas (n=153) en pacientes con MM en recaída que fueran refractarios al tratamiento con lenalidomida y bortezomib. Después de una mediana de seguimiento de 10 meses, la SLP, la variable principal del ensayo, fue significativamente mayor en pacientes que recibieron pomalidomida/dexametasona dosis bajas comparada con la de aquellos que recibieron altas dosis de dexametasona (4 vs 1.9 meses; HR 0.45; p<0.0001). La mediana de SG fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron pomalidomida/dexametasona dosis bajas (12,7 meses vs 8,1 meses; HR=0,74 p=0,285). Los efectos adversos hematológicos de grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo dexametasona a altas dosis y fueron neutropenia y neumonía. La FDA aprobó pomalidomida para pacientes con MM que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento incluyendo lenalidomida y bortezomib y que su enfermedad haya progresado durante o en los 60 días después de completar su último tratamiento. La FDA recomienda administrar pomalidomida 4 mg VO durante los días 1-21 del cada ciclo (ciclos de 28 días) hasta progresión de la enfermedad monitorizando los efectos adversos hematológicos, sobretodo la neutropenia.

Basándose en los datos anteriores, el panel de expertos para MM de la NCCN⁴ incluyó la combinación pomalidomida/dexametasona como **opción categoría 1** para el tratamiento del MM de pacientes que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas incluyendo bortezomib y un IMIDS y que hayan demostrado progresión de la enfermedad durante o en los 60 días posteriores a completar su último tratamiento. Además sugieren considerar pomalidomida en monoterapia para pacientes con intolerancia a corticoides.

Pomalidomida/Bortezomib/Dexametasona: Se esta evaluando en EECC fase III.

Pomalidomida/Carfilzomib/dexametasona: **opción categoría 2A** para el tratamiento del MM de pacientes que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas incluyendo bortezomib y un IMIDS y que hayan demostrado progresión de la enfermedad durante o en los 60 días posteriores a completar su último tratamiento.

Elotuzumab/Ld: como **opción de regimen preferente** (*categoría 1*) para MMRR.

Ixazomib/Ld: **Regimen preferente** para MM previamente tratado.

Daratumumab: *categoría 2A* para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido al menos 3 líneas previas incluyendo un IP y un agente inmunomodulador o bien que sea refractario a ambos.

Daratumumab/Bortezomib/Dexametasona: *categoría 1* para el tratamiento de MMRR.

Además estarían los regimenes: DCEP (dexametasona/ciclofosfamida/etoposido/cisplatino) y dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida/etoposido DT-PACE ± bortezomib (VTD-PACE)

Otras terapias:

Bortezomib/doxorubicina liposomal: El panel de expertos para MM de la NCCN⁶ también incluyó la combinación Bortezomib/doxorubicina liposomal como **opción categoría 1** para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido tratamiento previo.

Bendamustina: *categoría 2A* para el tratamiento de MMRR.

Bendamustina/Lenalidomida/Dexametasona: *categoría 2A* para el tratamiento de MMRR.

Bendamustina/Bortezomib/Dexametasona

Lenalidomida/Ciclofosfamida/Dexametasona

Ixazomib/Dexametasona: *categoría 2A* para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Elotuzumab/Bortezomib/dexametasona: categoría 2A para el tratamiento de MMRR que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Panobinostat/Carfilzomib: categoría 2A para el tratamiento de pacientes con MM tratados previamente.

Panobinostat/ Bortezomib/dexametasona¹⁰: categoría 1 para pacientes con MM que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo un inmunomodulador y bortezomib.

Pomalidomida/Ciclofosfamida/Dexametasona

Altas dosis de ciclofosfamida: categoría 2A para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Entre los fármacos autorizados por la *European Medicines Agency (EMA)* para el tratamiento del MMRR se encuentran:

Para pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo:

- **Bortezomib en monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona** para el tratamiento del MM en progresión en adultos que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a un TPH.
- **Lenalidomida en combinación con dexametasona** en adultos cuya enfermedad ha sido tratada al menos una vez.
- **Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola** en adultos que han recibido como mínimo un tratamiento previo.
- **Elotuzumab:** en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo

Para pacientes que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos:

- **Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona**, en adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador
- **Pomalidomida en combinación con dexametasona** en adultos 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.
- **Daratumumab:** está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En el presente informe solo evaluaremos el fármaco en su indicación que es tratamiento del MM en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Nombre	POMALIDOMIDA Imnovid®	LENALIDOMIDA Revlimid®	BORTEZOMIB Velcade®	CARFILZOMIB Kyprolis®	PANOBINOSTAT Farydak®	DARATUMUMAB Darzalex®
Presentación	Cáps duras de 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg	Cáps duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Vial 60 mg, polvo para solución para perfusión	Cápsulas duras de 10 mg, 15 mg y 20 mg	Vial 100 mg/5 ml Vial de 400 mg/20 ml
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	IV / SC, 1,3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	27 mg/m ² los días 1 y 2 (20 mg/m ² en ciclo 1) 8 y 9 (omitir en ciclo 13-18) 15 y 16 de cada ciclo de 28 días 18 ciclos en total. Los datos de carfilzomib durante más de 18 ciclos con limitados.	Se administra en ciclos de 21 días, La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, los días 1, 3, 5, 8, 10,12. La duración total del tratamiento puede ser de hasta 16 ciclos (48 semanas).	16/mg/kg de peso IV Semana 1 -8→ semanal Semana 9-24→ bisemanal Semana 25 hasta progresión→ c/4 semanas
Indicación aprobada en FT	Mieloma Múltiple 3ª línea (que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib).	Mieloma Múltiple 1ª y 2ª línea.	Mieloma Múltiple 1ª y 2ª línea.	MM con al menos un tratamiento previo.	MM 3ª línea en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador.	MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento
Efectos adversos	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, dolor óseo, neumonía.	Neutropenia, fatiga, astenia, estreñimiento, calambres musculares, trombocitopenia, anemia, diarrea, erupción cutánea.	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), dolor neuropático, cefalea, parestesia, pérdida de apetito, disnea, exantema, herpes zóster, mialgia.	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, fatiga, tos, pirexia, Infecciones del tracto respiratorio superior, hipopotasemia,	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, Diarre, astenia, fatiga, neuropatía periférica	Fatiga, náuseas, anemia, neutropenia, dolor de espalda, tos y trombopenia.
Utilización de recursos	No requiere de hospital de día.	No requiere de hospital de día.	Administración en hospital de día.	Combinación con lenalidomida y dexametasona Administración en hospital de día.	Combinación con bortezomib y dexametasona	Administración en hospital de día.
Conveniencia	Administración oral.	Administración oral.	Vía intravenosa.	Vía intravenosa.	Administración oral.	Vía intravenosa.
Otras características diferenciales	-	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹¹.

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une específicamente a la proteína de señalización para la activación linfocitaria SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7). SLAMF7 se expresa en las células de mieloma independientemente de las alteraciones citogenéticas. SLAMF7 también se expresa en células plasmáticas y células NK, y en menor nivel en otras células del sistema inmune, como algunas células T y B, monocitos, y células dendríticas, pero no se encuentra en tejidos normales sólidos ni en células madre hematopoyéticas.

Elotuzumab activa directamente las células asesinas naturales tanto a través de la vía SLAMF7 como de los receptores Fc aumentando la actividad anti-mieloma in vitro. También se dirige al SLAMF7 de las células de mieloma y facilita la interacción con las células asesinas naturales para mediar la muerte de las células de mieloma a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC). En modelos no clínicos, ha demostrado actividad sinérgica cuando se combina con lenalidomida o bortezomib.

4.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación ^{11,12,13}

AEMPS (30/05/2016): Elotuzumab está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

EMA: 28/01/2016 (Opinión positiva para la autorización de comercialización): Indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior.

FDA: 30/11/2015: Indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido entre uno y tres tratamientos anteriores.

4.3. Posología, forma de preparación y administración¹¹.

El esquema recomendado de tratamiento se representa en la Tabla 1. Extraído de la ficha técnica de Elotuzumab¹¹.

El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Elotuzumab es de 10 mg/kg administrados de forma intravenosa en ciclos de 28 días. Durante los dos primeros ciclos se administrará semanalmente (los días 1, 8, 15 y 22). A partir del tercer ciclo se administrará cada dos semanas (los días 1 y 15).

La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg/día vía oral durante los días 1-21 del ciclo, al menos 2 horas después de la infusión de elotuzumab los días que coincidan.

La administración de dexametasona se indica a continuación:

- En los días en que se administra Elotuzumab, se deben administrar 28 mg de dexametasona por vía oral una vez al día entre 3 y 24 horas antes de elotuzumab más 8 mg por vía intravenosa en los 45 a 90 minutos anteriores a la administración de elotuzumab en los días 1, 8, 15, y 22 de ciclos repetidos de 28 días.

- En los días en que no se administra elotuzumab pero está prevista una dosis de dexametasona (Días 8 y 22 del ciclo 3 y ciclos subsiguientes), se deben administrar 40 mg de dexametasona por vía oral.

Ciclo	Ciclos 1 y 2 de 28 días				Ciclos 3+ de 28 días.			
DIA del ciclo	1	8	1 5	2 2	1	8	1 5	2 2
Medicación previa	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
(mg/kg) Intravenoso	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0		1 0	
Lenalidomida (25 mg) Oral	Días 1-21				Días 1-21			
Dexametasona (mg) Oral	2 8	2 8	2 8	2 8	2 8	4 0	2 8	4 0
Día del ciclo	1	8	1 5	2 2	1	8	1 5	2 2

Tabla 1. Esquema de dosis recomendada para Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona¹¹.

Los pacientes deberán recibir la siguiente premedicación 45-90 minutos antes de la infusión de:
 Dexametasona 8 mg vía intravenosa
 Antihistamínico H1 (difenhidramina 25-50 mg oral o intravenoso) o equivalente.
 Antihistamínico H2 (ranitidina 50 mg intravenoso o 150 mg oral) o equivalente.
 Paracetamol (650-1000 mg oral).

4.4 Utilización en poblaciones especiales¹¹.

Pediatría: El uso de Elotuzumab en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple no es relevante.

Mayores de 65 años: No se recomienda ningún ajuste de dosis. Los datos de eficacia y seguridad de elotuzumab en pacientes ≥ 85 años son muy limitados.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60-89 mL/min), moderado (CrCl = 30-59 mL/min) o grave (CrCl <30 mL/min) ni en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina [TB] \leq LSN y AST $>$ LSN o TB $<$ 1-1.5 \times LSN y cualquier valor de AST). No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

4.5 Farmacocinética¹¹.

Absorción: Elotuzumab se administra vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es completa e inmediata.

Distribución: El volumen de distribución medio de Elotuzumab es de 36-70 mL/kg (2,3-4,6 L para un paciente estándar) y es independiente de la dosis dentro de un rango de dosis de 0,5-20 mg/kg.

Eliminación: Siguiendo un tratamiento a dosis de 10 mg/kg, el aclaramiento de elotuzumab fue de 13,2 mL/día/kg. Elotuzumab sigue una farmacocinética no-lineal, disminuyendo su aclaramiento desde 17,5 a 5,8 mL/día/kg a medida que la dosis se incrementa desde 0,5 a 20 mg/kg, sugiriéndose un aclaramiento dosis-dependiente que resulta en incrementos más que proporcionales en el Área Bajo la Curva (AUC).

Tras tres meses de la interrupción del tratamiento (5 tiempos de vida media de Elotuzumab), las concentraciones de elotuzumab decrecen hasta aproximadamente un 3% de la concentración máxima estimada para el estado estacionario. (se elimina el 97% tras 5 semividas)

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR¹² de la EMA (28/01/2016) y del informe CDER¹³ de la FDA (30/11/15).

En ambos se describe un ensayo pivotal fase III y otro en fase II.

En fecha 01/11/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros *Clinical Trials*, utilizando como descriptor [Elotuzumab AND multiple myeloma], obteniéndose 5 resultados en esta categoría. **Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III: ELOQUENT 2¹⁴ que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA. El resto de referencias pertenecen a ensayos clínicos fase I**

Así mismo, se realizó otra búsqueda bibliográfica en el apartado de Pubmed "Clinical Queries" utilizando el mismo descriptor. Se obtuvo en la opción de *Clinical Study Therapy (narrow)* un solo resultado en relación con la indicación estudiada y correspondiente con el ensayo clínico pivotal fase III: Lonial S et al. Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373 (7):621-31.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 2. Variables empleadas en el ensayo clínico ELOQUENT 2: Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma ¹⁴			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (PFS)	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión, recaída de respuesta completa, o la muerte, lo que ocurra primero. 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
Co- variable principal	Tasa respuesta global (ORR)	Proporción de pacientes que lograron al menos una respuesta parcial según el criterio del Grupo Europeo para Trasplantes de Médula ósea (EBMT).	Intermedia
	Superviven	Es el tiempo desde el inicio del	Final

Variable secundaria a	cia global (OS)	tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.	
Variable secundaria b	Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)	Evaluación de los cambios en la puntuación de la escala del dolor. Se realiza a screening los días 1 de cada ciclo y al final del tratamiento.	Final
Exploratoria a	Tiempo hasta la respuesta tumoral (TTR)	Es el tiempo desde el comienzo del estudio hasta la primera documentación objetiva de respuesta parcial o mejora.	Intermedia
Exploratoria b	Duración de la respuesta (DOR)	Se mide desde el inicio de la consecución de una respuesta objetiva hasta el momento de progresión de la enfermedad o muerte. Las muertes debido a causas distintas a la progresión no se consideran. Es un método útil para evaluar discretamente la durabilidad del beneficio del tratamiento.	Intermedia
Exploratoria c	Tasa de supervivencia libre de progresión	Medida a los 1, 2 y 3 años.	Intermedia
Exploratoria d	Tasa de supervivencia global	Medida a los 3, 4,5 y 6 años.	Final
Exploratoria e	Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la siguiente terapia para mieloma Múltiple		Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable
Variables secundarias	Incidencia y severidad de los eventos adversos	La toxicidad se clasifica según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) Version 4.0.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayo Clínico Pivotal de elotuzumab en mieloma múltiple refractario o recidivante¹⁴

	Tabla nº 3. ELOQUENT- 2: Lonial S et al. Elotuzumab therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373:621-31. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone (ld) with or without in relapsed or refractory multiple myeloma. Estudio CA204004.
	<p>-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 646 pacientes en proporción 1:1, 321 en el grupo E / Ld y 325 en el grupo Ld.</p> <p>-Diseño: Estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes del grupo activo fueron tratados con Elotuzumab intravenoso a dosis de 10 mg/Kg de forma semanal (los días 1, 8,15 y 22) durante los dos primeros ciclos (cada ciclo es de 4 semanas). A partir del tercer ciclo, Elotuzumab se administra cada 2 semanas (los días 1</p>

y 15 de cada ciclo). La reducción de dosis no estaba permitida.

Lenalidomida se administra en ambos grupos a dosis de 25 mg/día vía oral durante los días 1 a 21, permitiéndose el ajuste de dosis en caso necesario.

Dexametasona se administra en el grupo control a dosis de 40 mg una vez a la semana. El grupo de tratamiento recibe también 40 mg/semana las semanas que no se administra Elotuzumab, pero las semanas que sí se administra, va precedido de una dosis oral de dexametasona 28 mg + una dosis intravenosa de dexametasona 8 mg.

- **Seguimiento:** Cada 4 semanas para evaluar la respuesta tumoral o detectar progresión de la enfermedad. Cada 12 semanas para evaluar la supervivencia.

- **Criterios de inclusión:** Edad \geq 18 años con diagnóstico de MM que habían recibido de 1 a 3 tratamientos previos tras los cuales presentaron progresión (documentada según los criterios del EBMT tras el tratamiento más reciente) y que presentarían un ECOG \leq 2. Se permitieron pacientes que habían realizado tratamiento previo con lenalidomida siempre que este no superara los 9 ciclos, que se hubiera conseguido una respuesta superior a la "respuesta parcial" y que no hubieran sido refractarios (es decir, no se produjera progresión durante el tratamiento ni en los 9 meses posteriores a la última dosis), y que no hubieran tenido que interrumpir tratamiento debido a efectos adversos de grado \geq 3

- **Criterios de exclusión:** Pacientes que habían recibido tratamiento previo con Elotuzumab u otros inmunomoduladores incluyendo Pomalidomida (excepto talidomida o lenalidomida previa). Pacientes refractarios a lenalidomida previa. Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con agentes quimioterápicos, biológicos, inmunológicos o experimental en las 3 semanas previas al inicio del estudio, o pacientes que hayan recibido nitrosureas, mostazas nitrogenadas, melfalán o anticuerpos monoclonales en las 6 semanas previas, o pacientes que hayan recibido trasplante autólogo o alogénico de células madre en las 12 o 16 semanas previas respectivamente. Pacientes con patología cardíaca grave, antecedente de eventos cerebrovasculares con déficit neurológico persistente. Pacientes que presenten neoplasias o las hayan presentado en los últimos 5 años. Pacientes con recuento de neutrófilos $<$ 1000 cells/mm³ o con tratamiento con factores de crecimiento en la semana anterior. Plaquetas $<$ 75,000 cell/mm³, hemoglobina $<$ 8 g/dl, Cl Cr $<$ 30 mL/min (en orina de 24 h), bilirrubina total $>$ 1.5 x LSN, AST o ALT \geq 3 x LSN.

- **Tipo de análisis:** Análisis por Intención de Tratar (ITT)

- **Cálculo del tamaño muestral:** Se estimó un tamaño de muestra de 640 pacientes y un número necesario de eventos de progresión de la enfermedad de 466 para otorgar una potencia del 88.7% para detectar un 26% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad (HR de 0,74) y una potencia del 88.5% para detectar una diferencia de respuesta global del 15% (Ods Ratio=2), empleando un nivel de significación de 0,005. Este valor se distribuye entre ambas variables principales siguiendo la corrección de Bonferroni en 0.5% de error alfa para la ORR y 4.5% para la PFS. Se realizó un análisis interno (empleando un diseño secuencial de O'Brien y Fleming) cuando habían ocurrido aproximadamente 326 eventos de progresión (70% del total planeados), suficientes para poder detectar un incremento en la PFS de 3,5 meses (HR: 0.7581) con una $p \leq 0.0128$, lo cual alcanza una significación clínicamente relevante.

Resultados

Variables principales evaluadas en el estudio	Elotuzumab + Lenalidomida /Dexametasona N=321 (IC95%)	Lenalidomida/Dexametasona N=325 (IC95%)	Diferencia	HR (IC95%)	OR (IC95%)	P
Supervivencia Libre de Progresión (SLP) (mediana en meses)	18,5 meses (16,5- 21,4)	14,3 meses (12- 16)	4,2 meses	0,68 (0,56 – 0,83)	---	0,0001
% pacientes sin progresión tras 1 año	68% (63%-73%)	56% (50%-61%)	12%			

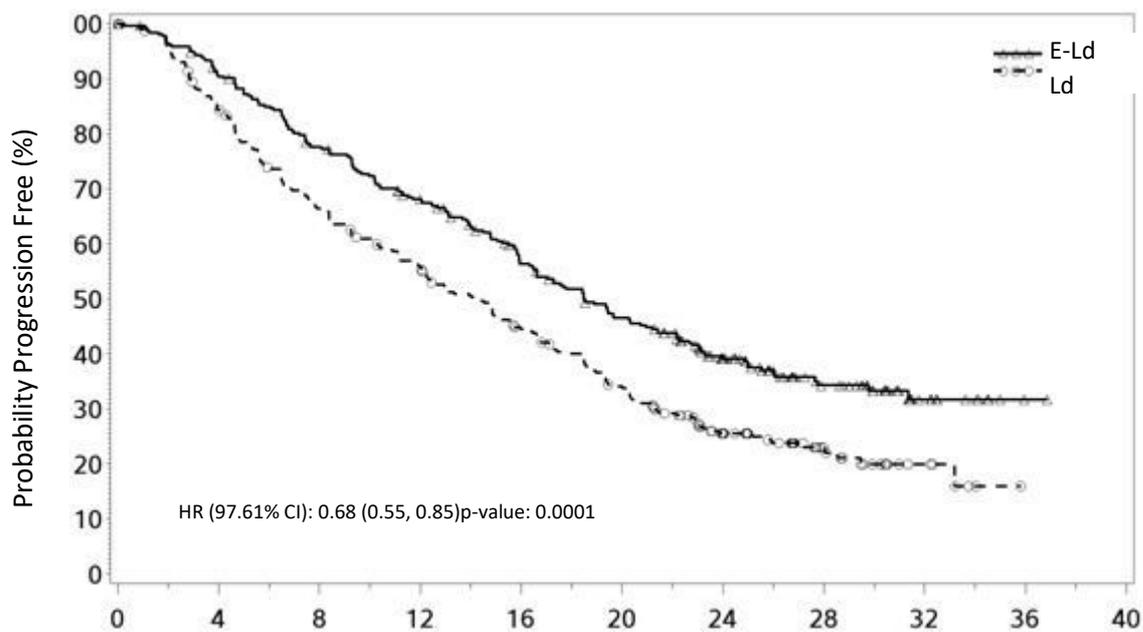
% pacientes sin progresión tras 2 años	39% (34%-45%)	26% (21%- 31%)	13%			
% pacientes sin progresión tras 3 años	23% (18%-28%)	15% (10%-20%)	8%			
Tasa respuesta global (ORR)	252 (78.5%) (73.6%- 82.9%)	213 (65.5%) (60,1%-70.7%)	39 (12,6%)	---	1,94 (1.36 - 2.77)	0,00 02
Respuesta Completa (RC) n (%)	14 (4.4%)	24 25 (7.4%)	-10 (3%)		0,57	
Muy Buena respuesta Parcial (VGPR) n(%)	91 (28,3%)	67 (20,6%)	24 (7,7%)		1,52	
Respuesta Parcial n(%)	147 (45,8%)	122 (37,5%)	25 (8,3%)		1,41	
Respuesta combinada (RC + VGPR)	105 (32,7%)	91 (28%)	14 (4,7%)		1,25	
Variable secundari a	Elotuzuma b + Lenalidomi da /Dexameta sona N=321 (IC95%)	Lenalidomida/ Dexametasona N=325 (IC95%)	Difere ncia	HR (IC95%)		P
Supervive ncia Global (SG) (mediana en meses)	43,7 meses (40,34-NE)	39,6 meses (33,25- NE)	4,1 meses	0,77 (0.61-0.97)		0,02 57
Tasa de SG a un año (%)	91% (87%-93%)	83% (78%-87%)	8%			
Tasa de SG a 2 años (%)	73% (68%-78%)	69% (63%-73%)	4%			

Tasa de SG a tres años (%)	60% (54%-65%)	53% (47%-58%)	7%		
----------------------------	------------------	------------------	----	--	--

Comentarios:

- a) El valor de p se definió según el test de log-Rank de forma estratificada según B2 microglobulina (< 3,5 mg/L vs ≥3,5 mg/L), número de terapias previas recibidas (1 vs 2 o 3) y existencia o no de terapia inmunomoduladora previa (excluyendo talidomida).
- b) La tasa de respuesta completa en el grupo con Elotuzumab podría ser subestimada debido a la interferencia del anticuerpo monoclonal con los ensayos de inmunofijación y electroforesis.
- c) Se realizó un Análisis Intermedio predefinido para SG basado en un tiempo de seguimiento mínimo de 35,4 meses. Los resultados obtenidos no respondían al criterio de parada del ensayo previamente establecido en el protocolo ($p \leq 0,014$)

Figura 1. Kaplan-Meier Plot of PFS- IRC – Todos los sujetos randomizados. Tomada del informe EPAR de Elotuzumab ¹².

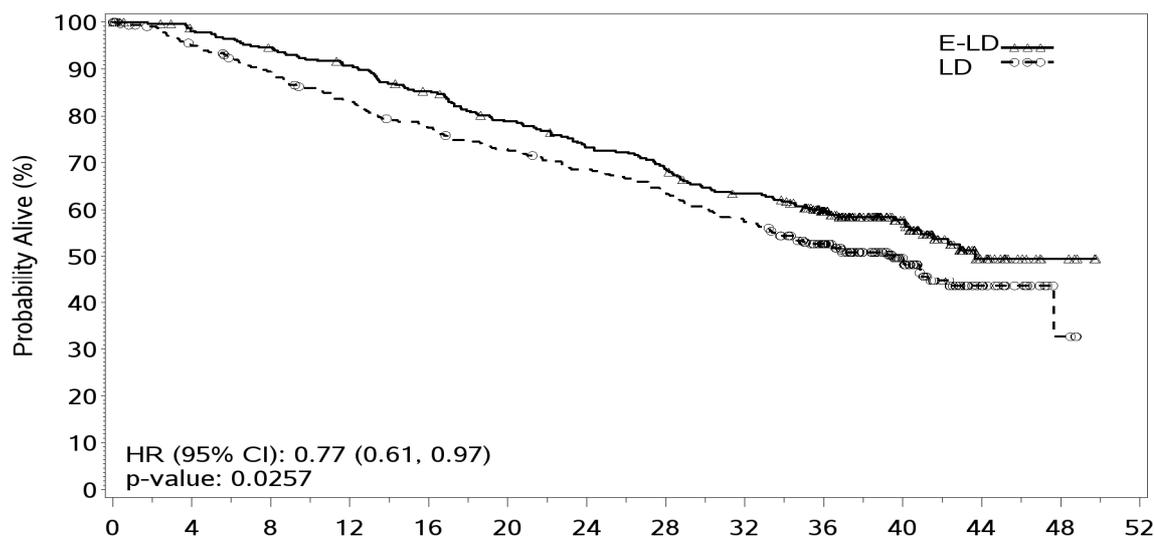


Progression Free Survival (Months)

Number of Subjects at Risk

E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

Figura 2. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (fecga de corte 29 Octubre 2015) – Todos los sujetos randomizados. Tomada del informe EPAR de Elotuzumab ¹².



Overall Survival (Months)
 Number of Subjects at Risk

E- L d	3 2 1	3 0 8	2 9 6	2 8 3	2 6 4	2 4 2	2 2 4	2 1 0	1 9 1	1 5 2	8 4	2 3	5
L d	3 2 5	2 9 8	2 7 8	2 5 5	2 3 7	2 2 2	2 0 8	1 9 3	1 7 4	1 3 4	6 9	2 2	3

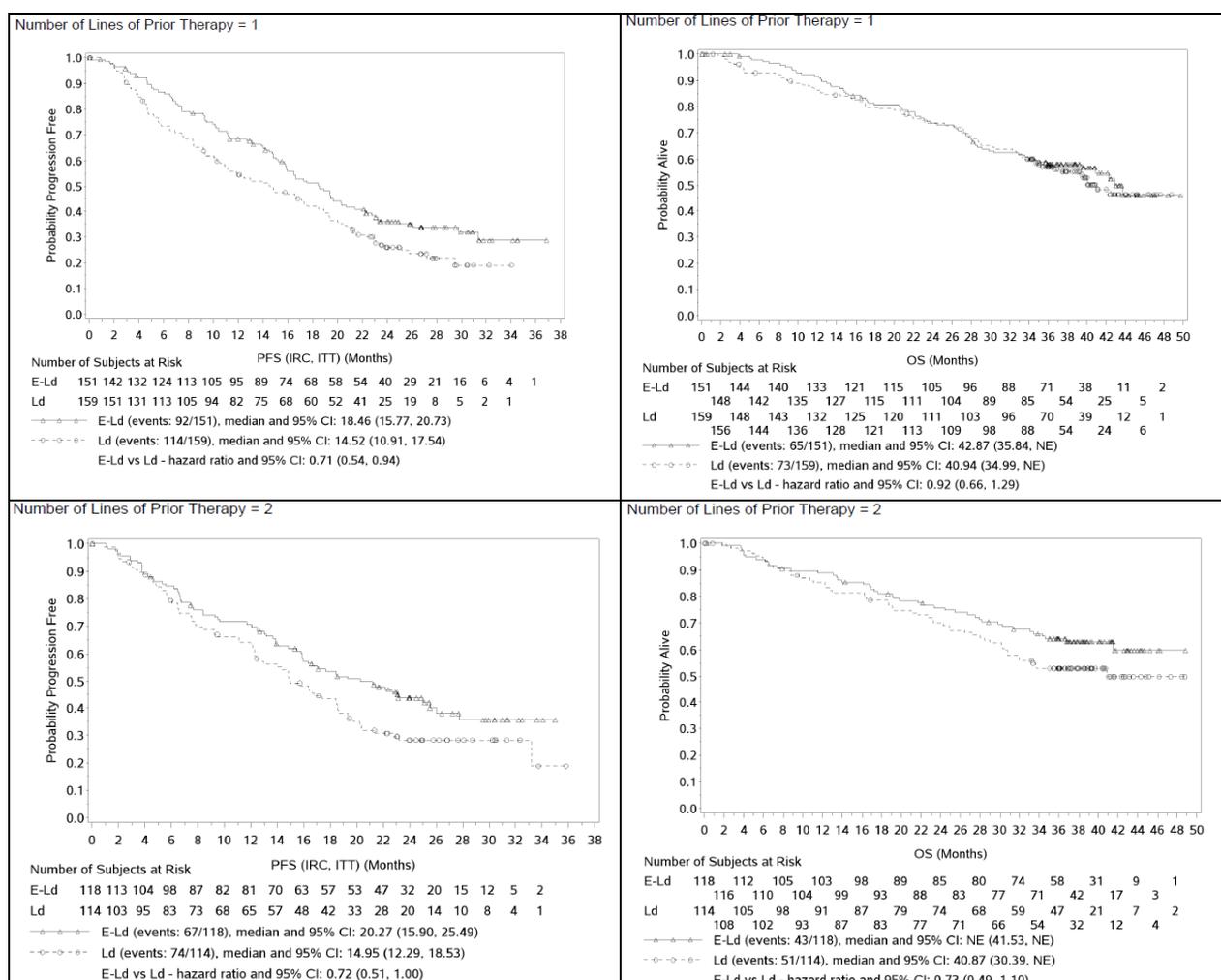
Para una mejor comprensión de los pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento combinado de E-Ld, los valores de las variables SLP, tasa de respuesta objetiva y SG se estudiaron por subgrupos predefinidos, en función del número de regímenes recibidos previamente y el tipo de agentes con los que habían sido tratados.

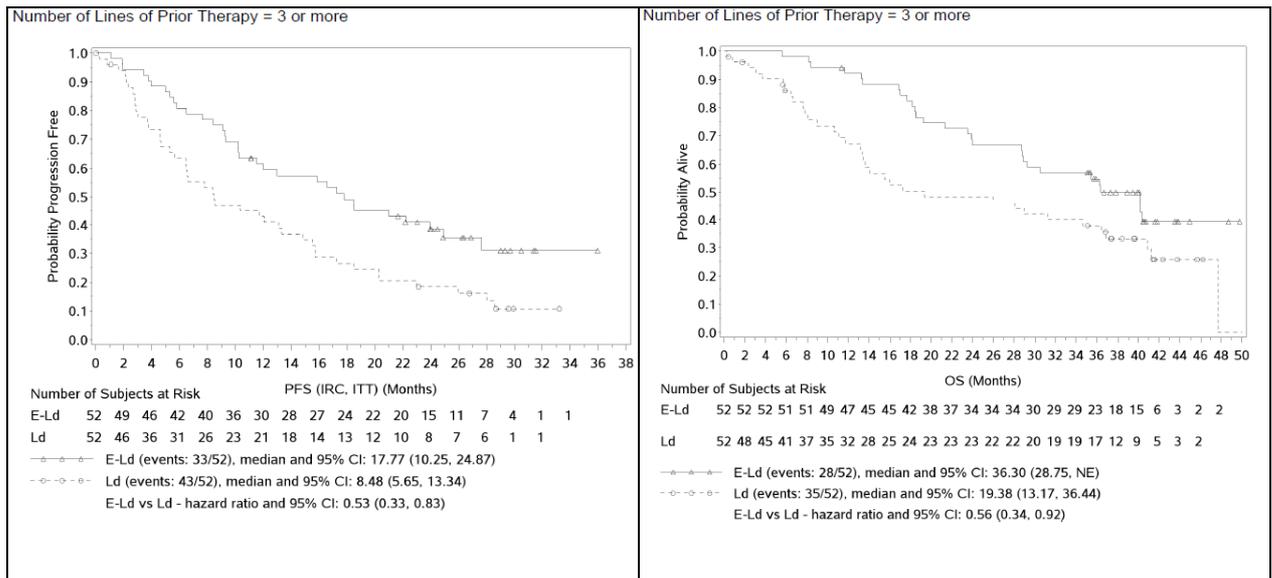
Tabla nº4. Resultados de SLP según tratamiento previo recibido.

Análisis por subgrupos:	+ Lenalidomida /Dexametasona N=321 Mediana de SLP (meses) (IC95%)	Lenalidomida/ Dexametasona N=325 Mediana de SLP (meses) (IC95%)	Diferencia	HR (IC95%)
SLP según tratamiento previo recibido				
-Líneas previas de tratamiento = 1	18,5 [15,8-20,7]	14,5 [10,9-17,5]	4 meses	0,71 [0,54-0,94]
-Líneas previas de tratamiento = 2 o 3	18,5 [15,9-23,9]	14,0 [11,1- 15,7]	4,5 meses	0,65 [0,50- 0,85]
-Exposición previa a talidomida	18,4 [14,1- 23,1]	12,3 [9,3- 14,9]	6,1 meses	0,61 [0,46- 0,80]
-Sin exposición previa a inmunomoduladores	18,9 [15,8- 22,2]	17,5 [13,0- 20,0]	1,4 meses	0,78 [0,59- 1,04]
-Exposición previa a bortezomib	17,8 [15,8- 20,3]	12,3 [10,2- 14,9]	5,5 meses	0,67 [0,53- 0,84]

-Sin exposición previa a bortezomib	21,4 [16,6- NE]	17,5 [13,1- 21,3]	3,9 meses	0,70 [0,48- 1,00]
Respuesta al tratamiento				
- Recaída	19,4 [16,6- 22,2]	16,6 [13,0- 18,9]	2,8 meses	0,75 [0,59- 0,96]
- Refractariedad	16,6 [14,5- 23,3]	10,4 [6,6- 13,3]	6,2 meses	0,55 [0,40- 0,76]

Figura 3. Kaplan-Meier Plot de SLP (IRC, ITT) (left column) y de SG segun el numero previo de terapias recibido. Tomada del informe EPAR de Elotuzumab ¹².





Variables exploratorias

La mediana de tiempo hasta la primera respuesta tumoral (evaluada por IRC) fue de 1,87 meses en ambos grupos de tratamiento, y fue comparable con la evaluación del investigador (no ciego) (1,9 meses en ambos grupos). La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta tumoral fue de 2,8 meses por IRC para ambos brazos de tratamiento (3,8 meses por investigador).

La mediana de duración de la respuesta tumoral evaluada por IRC fue de 20,7 meses en el grupo experimental y de 16,6 meses en el grupo control.

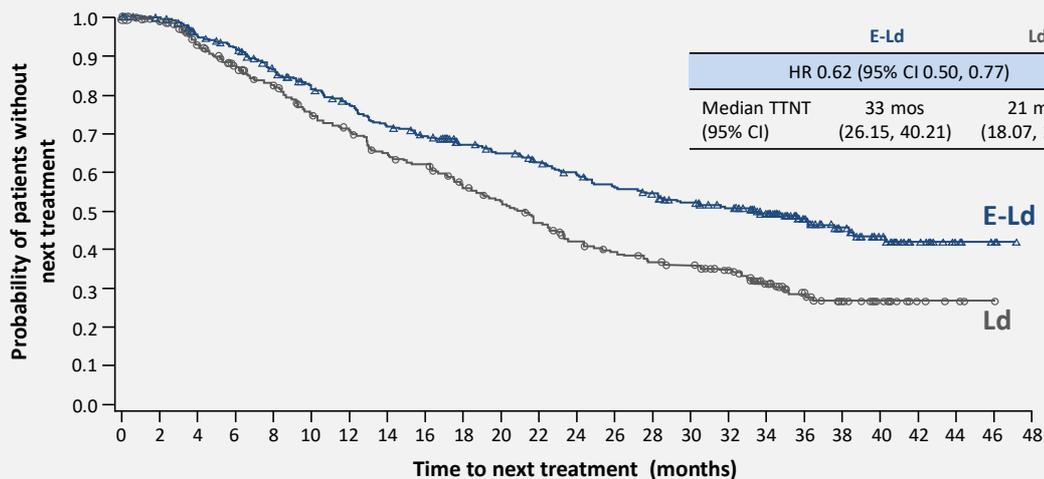
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a cambios en la calidad de vida respecto al estado basal.

La adición de elotuzumab a Ld retrasó significativamente (12 meses) el tiempo de inicio de la siguiente terapia para el mieloma múltiple. Ver figura 4.

Figura 4. Tiempo hasta el siguiente tratamiento. Tomada de Dimopoulos MA et al. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. Blood 2015; 126: 28¹⁵.

ELOQUENT-2

Time to Next Treatment



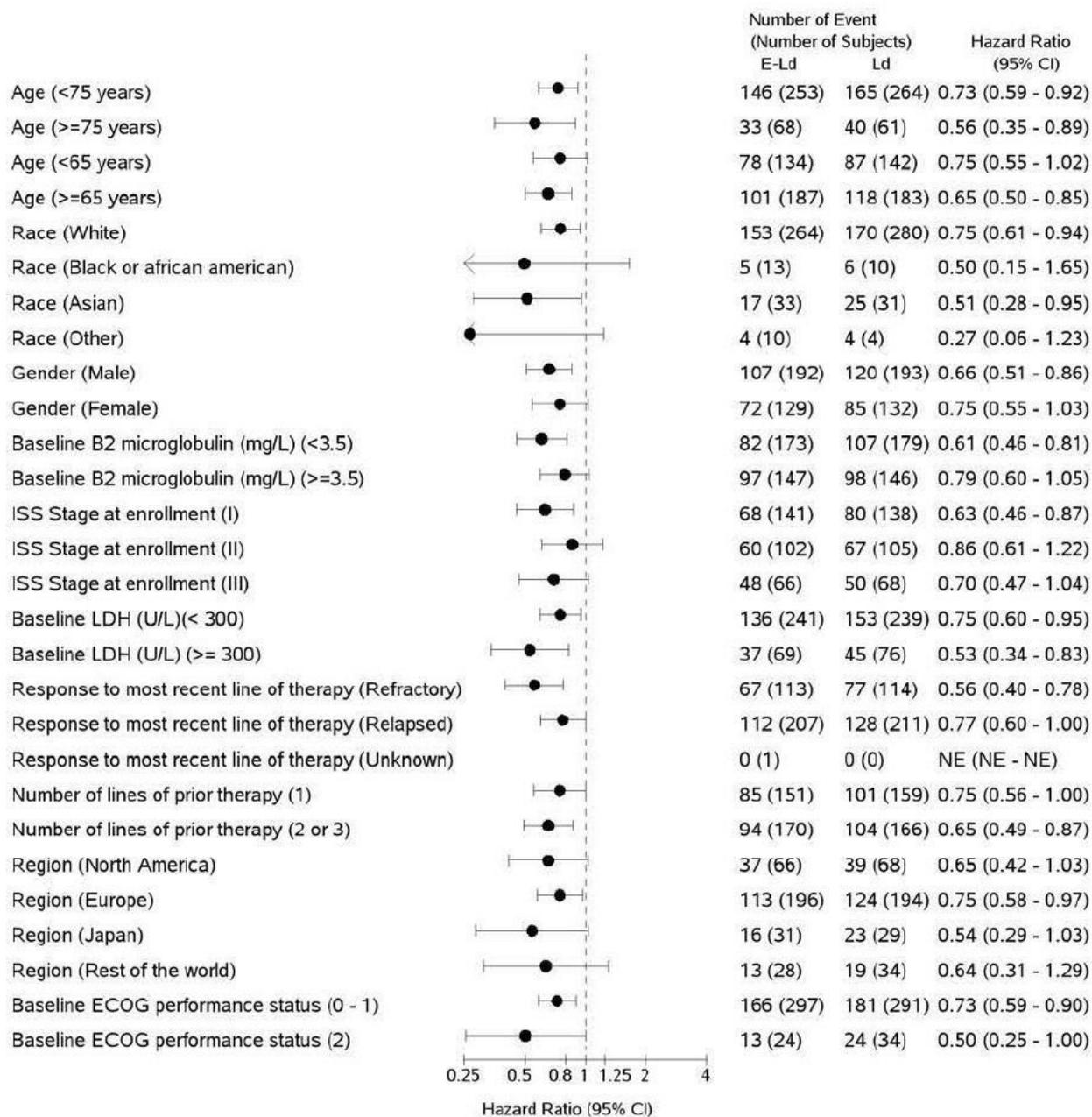
No. of patients at risk

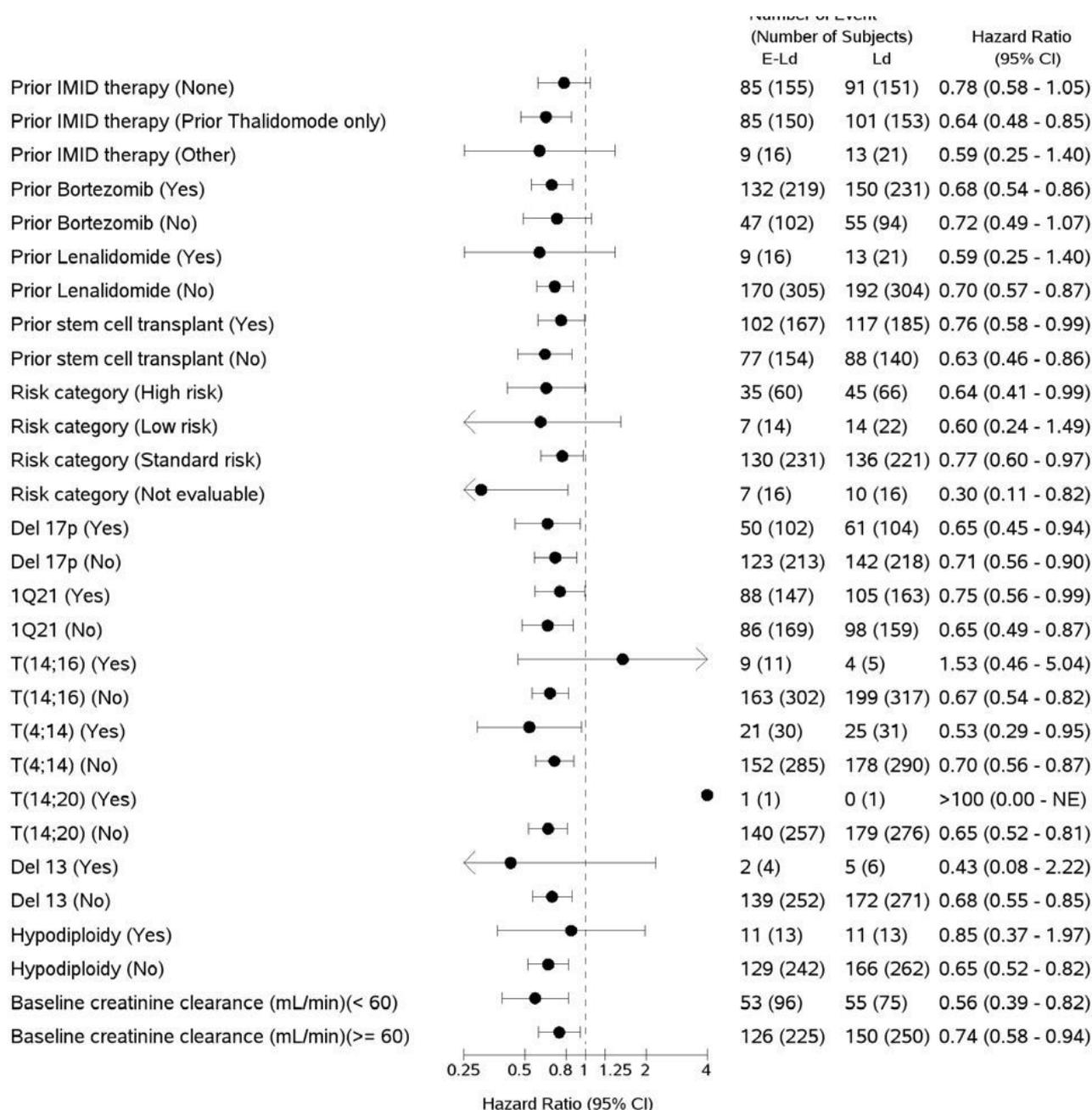
E-Ld	321	315	294	282	259	239	225	208	198	182	174	165	153	144	138	126	118	94	65	46	32	14	6	3	0
Ld	325	305	276	251	232	206	193	174	166	148	135	120	105	96	89	85	76	46	30	20	13	5	3	1	0

E-Ld-treated patients had a median delay of 1 year in the time to next treatment vs Ld-treated patients

Figure 10. IRC-PFS Subgroup Hazard Ratios Study CA204004

All Randomized Subjects





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 CA204004 o ELOQUENT- 2 (Lonial S et al.)¹⁴ es un ensayo de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado 1:1 a recibir E-Ld o Ld.

El análisis de las variables primarias de eficacia 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 SLP, si bien se ve subsanado con la inclusión de un comité independiente de evaluación, que sí es ciego, y que evalúa a todos los pacientes de forma paralela a los investigadores del estudio.

Tabla 5. Tabla unificada de sesgos

Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción	Evaluación del riesgo de sesgo
Generación de la secuencia de aleatorización	Los sujetos fueron randomizados a recibir o bien E-Ld o Ld en un ratio 1: 1 usando un sistema IVRS. La randomización se estratificó según los niveles de: $\beta 2$ microglobulina (< 3.5 versus \geq 3.5 mg/L); número de líneas previas recibidas (1 versus 2 o 3), y IMiD previo (no vs talidomida previa, vs otros) No se permitió entrar en el ECA a más del 10% de los pacientes con lenalidomida previa. La restricción fue implementada con el sistema IVRS.	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Estudio abierto	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	El análisis de la variable principal se realiza en base a la evaluación de los investigadores del estudio y de un IRC (Independent Review Committee) según los criterios EBMT	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	Gráfica descriptiva completa	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	No se muestran los test de evaluación de los cambios en la puntuación de la escala del dolor (objetivo definido como variable secundaria) No se muestran los resultados relativos a las variables exploratorias TTR y DOR	Riesgo poco claro

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo ELOQUENT ²¹⁴ muestra superioridad de E-Ld vs. Ld en cuanto a SLP, tasa de respuesta objetiva y SG considerándose la diferencia obtenida como una mejoría clínica relevante.

El comparador Ld estaría justificado por ser una de las alternativas terapéuticas eficaces empleadas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no es el único comparador de elección, ya que otros como bortezomib/dexametasona se podían haber empleado.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 48% habían recibido una línea de tratamiento previa, el 35,9% habían recibido dos líneas previas, el 15,8% habían recibido tres líneas previas, y sólo el 0,3% recibió más de tres.

El 69,7% de los pacientes había recibido bortezomib con anterioridad y el 48% había recibido talidomida como inmunomodulador. Sólo el 5,7% de los pacientes había recibido lenalidomida previamente. (Se limitó expresamente a la hora de diseñar el estudio un máximo del 10% de pacientes con lenalidomida previa). En líneas generales, estas condiciones se ajustan de forma aceptable a la realidad de la práctica clínica.

En el caso de los pacientes que han recibido como tratamiento previo IMiD (talidomida) y no Bortezomib, el comparador que hubiera sido más adecuado sería Bortezomib.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo clínico excluye a aquellos pacientes con tratamiento previo con algún IMiD incluyendo pomalidomida (a excepción de talidomida o lenalidomida) y a pacientes refractarios a lenalidomida previa. Se permitió la inclusión de pacientes que ya habían recibido lenalidomida siempre que se hubiera conseguido una respuesta superior a RP y siempre que hubieran presentado progresión como mínimo 9 meses después de la última dosis recibida de Lenalidomida.

En el estudio ELOQUENT-2 se incluyeron un 32% de pacientes con citogenética de alto riesgo: del 17p ó t (4:14).

5.2.b.2 SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Se compara el fármaco frente Ld, una de las alternativas terapéuticas eficaces utilizadas en la práctica clínica. En el caso de los pacientes que han recibido como tratamiento previo IMID (talidomida) y no Bortezomib, el comparador que hubiera sido más adecuado sería Bortezomib.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La diferencia de medianas de SLP es de 4,2 meses con HR=0,68 (IC 95%, 0,56-0,83) p=0,0001 y la diferencia de medianas de supervivencia global es de 4.1 meses (HR=0,77 IC95% (0,61-0,97) p=0,0257.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global son variables intermedias. 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	Excluye a pacientes con tratamiento previo con algún inmunomodulador distinto atalidomida o lenalidomida. Respecto a esta última, sólo se permite la inclusión de pacientes cuya mejor respuesta fuera superior a PR y no se admite a aquellos que resultaran refractarios a lenalidomida. Ambas son situaciones frecuentes en la práctica clínica habitual, y que podrían beneficiarse del tratamiento con
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Aunque el 29,3% de los pacientes no ha sido tratado con bortezomib y el 46,3% no ha sido tratado con inmunomodulador, en líneas generales, estas condiciones se ajustan de forma aceptable a la realidad de la práctica clínica.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	No se muestran los test de evaluación de los cambios en la puntuación de la escala del dolor (objetivo definido como variable secundaria). No se muestran los datos relativos a los resultados obtenidos en las variables exploratorias.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Se realizó un análisis intermedio (pre-especificado en el diseño del estudio) con la espera de obtener resultados suficientemente significativos que permitieran detener el estudio tras haber alcanzado el 70% de los eventos planeados. Esto no se consiguió por lo que los resultados a continuación comentados corresponden al análisis final del estudio.

Variable principal → SLP: (Evaluación por comité independiente)

El ensayo clínico demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión en el grupo E-Ld. La diferencia de medianas de SLP fue de 4,2 meses (HR= 0,68; IC95% (0,56-0,83) p= 0,0001. Esta diferencia es similar tanto en pacientes que habían realizado una línea previa de tratamiento (4 meses con HR =0,71; IC95% (0,54-0,94)) como en los que habían recibido 2-3 líneas previas (4,5 meses, con HR =0,65; IC95% (0,50-0,85).

Las curvas de Kaplan- Meier para SLP muestran una homogeneidad más o menos constante a lo largo de todo el estudio.

Para el análisis de resultados por subgrupos, prestamos especial atención al diagrama "Forest-Plot", en el cual observamos un alto grado de solapamiento en todos los subrupos, incluyendo los subgrupos relativos al número de líneas previas recibidas (1 vs 2 o 3) y a la existencia o no de tratamiento previo con bortezomib y tratamiento previo con IMID (talidomida). Esto implica que no hay interacción entre ellos, por lo que se puede concluir que los resultados son consistentes en

todos los subgrupos evaluados y que no existen evidencias de la existencia de diferencias entre sí.

En el informe EPAR de la EMA¹⁴ se presentan las curvas de Kaplan- Meier para los distintos subgrupos, pero dada la falta de interacción entre ellos, no se espera que sus resultados difieran del global del estudio, el cual se considera suficientemente representativo en este caso.

Variable secundaria SG (análisis intermedio)¹²

El ensayo clínico demostró un incremento en la SG en el grupo E-Ld (43,7 meses) respecto al grupo Ld (39,6 meses). La diferencia de medianas de supervivencia global es de 4,1 meses (HR= 0,77; IC95% (0,61-0,97) p=0,0257. Esto está en concordancia con el resultado obtenido para la variable SLP, lo cual es un aspecto sólido a considerar.

Disponemos de los siguientes datos:

Líneas previas de tratamiento	BENEFICIO EN SUPERVIVENCIA (Diferencia de medianas)	HR IC 95%
PACIENTES CON 1 LINEA PREVIA	1,9 meses	0,92; IC95% 0,66-1,29
PACIENTES CON 2 LINEAS PREVIAS	0,96 meses	HR =0,73 IC95% 0,49-1,10
PACIENTES CON 3 LINEAS PREVIAS	16,92 meses	HR = 0,56 IC95% 0,34-0,92

Analizamos estos datos en la calculadora *Metasurv* para Metaanálisis de supervivencia y así conocer el valor de la Q de heterogeneidad de Cochrane y de la p de interacción, obteniendo un dato que podría ser compatible con interacción (p= 0,098). El análisis fue preespecificado para determinar los subgrupos que más se beneficiarían. En cuanto a formular una hipótesis con plausibilidad biológica, es posible que los pacientes con más líneas previas, al carecer de alternativas, se beneficien más de un tratamiento más intenso, lo que sería compatible con el gradiente que parece observarse a favor de pacientes más pretratados. A falta de otros estudios de eficacia que aporten datos de análisis por subgrupos, no podemos confirmar la consistencia de estos datos.

En definitiva, la interacción podría considerarse dudosa. Se podría tener en cuenta la posible diferencia entre subgrupos en caso de problemas graves en la relación beneficio/riesgo o beneficio/coste, que aconsejen restringir el tratamiento a subgrupos en los que esté más claro el beneficio.

Calidad de vida

Se comparó el estado de los pacientes respecto al basal mediante una escala funcional y una escala global de salud, obteniéndose resultados en los que elotuzumab no reflejó mejoras en la mayoría de aspectos evaluados. En cualquier caso, estas diferencias no son significativas, a juzgar por el valor de p.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Ver apartado 5.3.b

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

El análisis de eficacia consistirá en la evaluación de la respuesta de la enfermedad de acuerdo a los criterios de The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)¹⁶

Respuesta	Criterios para la respuesta ¹
Respuesta completa (RC) IF- ²	Requiere cada uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Desaparición de la proteína monoclonal original de la sangre y de la orina en al menos dos determinaciones durante un mínimo de 6 semanas mediante estudios de inmunofijación. 2. <5% células plasmáticas en la médula ósea en al menos dos determinaciones durante un mínimo de 6 semanas³. 3. Ausencia de aumento en el tamaño o número de lesiones óseas líticas (desarrollo de una fractura por compresión no excluye la respuesta). 4. Desaparición de plasmacitomas del tejido blando durante al menos 6 semanas.
Respuesta casicompleta IF+ (casi-RC)	Requiere los criterios anteriores de Remisión completa, excepto la inmunofijación que es positiva.
Respuesta parcial muy buena (RPMB o VGPR)	Reducción del componente monoclonal en suero > 90% más componente monoclonal en orina <100 mg en orina de 24 h
Respuesta parcial (PR)	Una respuesta parcial incluye pacientes en los que se cumplan algunos de los criterios, pero no todos, de una respuesta completa, siempre y cuando los demás criterios satisfagan los requisitos de una respuesta parcial. Requiere cada uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción ≥50% del nivel de proteína monoclonal en suero en al menos dos determinaciones separadas por 6 semanas. 2. Si se encuentra presente, una reducción en la excreción de cadenas ligeras en orina en 24 horas ≥90% o hasta <200 mg en al menos dos determinaciones separadas por 6 semanas. 3. Reducción ≥50% en el tamaño de los plasmacitomas del tejido blando (mediante exploración clínica o radiográfica, es decir, imágenes de resonancia magnética de 2 dimensiones o TC). 4. Ausencia de aumento en el tamaño o número de lesiones óseas líticas (desarrollo de una fractura por compresión no excluye la respuesta).
Respuesta mínima (Rm)	Una respuesta mínima incluye pacientes en los que se cumplan algunos de los criterios, pero no todos, de una respuesta parcial, siempre y cuando los demás criterios satisfagan los requisitos de una respuesta mínima. Requiere cada uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción ≥25% hasta <50% en el nivel de proteína monoclonal en suero en al menos dos determinaciones separadas por 6 semanas. 2. Si se encuentra presente, una reducción en la excreción de cadenas ligeras en orina en 24 horas del 50 hasta 89%, > 200 mg/24 h, en al menos dos determinaciones separadas por 6 semanas. 3. Reducción de 25-49% en el tamaño de los plasmacitomas (mediante exploración clínica o radiográfica, es decir, imágenes de resonancia magnética de 2 dimensiones o TC). 4. Ausencia de aumento en el tamaño o número de lesiones óseas líticas (desarrollo de una fractura por compresión no excluye la

	respuesta).
Sin cambio (NC)	No cumplen los criterios para respuesta mínima ni enfermedad progresiva.
Enfermedad progresiva (EP) (para pacientes no incluidos en respuesta completa)	<p>Requiere uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento >25% en el nivel de paraproteína monoclonal en suero, que también debe representar un aumento absoluto de al menos 5 g/l transcurridas 1 a 3 semanas. 4 2. Aumento >25% en la excreción de cadenas ligeras en orina en 24 horas, que también debe representar un aumento absoluto de al menos 200 mg/24 horas transcurridas 1 a 3 semanas. 4 3. Aumento >25% en las células plasmáticas en un aspirado medular o al realizar una biopsia con trépano, que también debe representar un aumento absoluto de al menos 10%. 4. Aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas líticas o plasmacitomas del tejido blando. 5. Desarrollo de lesiones óseas líticas nuevas o de plasmacitomas del tejido blando (sin incluir las fracturas por compresión). 6. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl ó 2,8 mmol/l, no atribuible a ninguna otra causa) 4.
Recidiva después de una respuesta completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reparación de la paraproteína monoclonal en suero al realizar la inmunofijación o electroforesis rutinaria hasta un valor absoluto de ≥ 5 g/l confirmada mediante al menos un seguimiento 6 semanas después y sin incluir la reconstitución oligoclonal inmunitaria. 2. $\geq 5\%$ de células plasmáticas en la biopsia o aspirado medular. 3. Desarrollo de lesiones óseas nuevas o de plasmacitomas del tejido blando o aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas residuales (sin incluir las fracturas por compresión). 4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl ó 2,8 mmol/l, no atribuible a ninguna otra causa).

1 Basados en los criterios comunicados por el EBMT30.

1 Para la valoración correcta de la respuesta completa, la médula ósea deberá ser $\geq 20\%$ celular y el calcio sérico deberá estar entre los límites normales.

2 Para documentar la respuesta completa es necesario tomar y evaluar una muestra de médula ósea. No se requiere la repetición de la extracción y valoración de médula ósea para confirmar la respuesta completa en pacientes con mieloma secretor que muestran una ausencia sostenida de proteína monoclonal al realizar la inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas; sin embargo, se requiere la repetición de la extracción y valoración de médula ósea en la visita de confirmación de la respuesta para los pacientes con mieloma no secretor.

3 La necesidad de tratamiento urgente puede exigir que se repitan estas pruebas de forma prematura o que se elimine la repetición de un examen.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda avanzada en Cochrane library el 15-03-2016 con los criterios Cochrane review-review y no se encontró ningún resultado.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 08/03/2016 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. No se dispone de comparaciones indirectas ni de network metanálisis o MTC publicados para el tratamiento del Mieloma Múltiple a partir de la primera línea.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se procedió a realizar una comparación indirecta de Elotuzumab vs Carfilzomib, ambos indicados en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo control	Dosis
ELOQUENT-2 o CA204004 E-Ld vs Ld ¹⁴	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	SLP (Variable principal). Evaluada por IRC	3 años y 3 meses	*	N= 325 14,3 meses. IC95%: (12- 16)	L 25 mg v.o los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg v.o los días 1, 8, 15, 22. Los ciclos son de 28 días
ASPIRE Carfilzomib/Ld vs Ld ¹⁷	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	SLP (Variable principal) Evaluada por IRC	3 años y 11 meses	*	N=396 17,6 meses IC95%: (15,0; 20,6)	L 25 mg v.o los días 1 al 21 y dexametasona 40 mg v.o los días 1, 8, 15, 22. Los ciclos son de 28 días

* Ambos estudios se llevaron a cabo en pacientes ECOG 0-2 que habían realizado 1-3 líneas de tratamiento previo tras los cuales han presentado recaída y/o progresión.

La distribución de pacientes entre los grupos aleatorizados fue bastante similar en cuanto a rango de edad, estadio de la enfermedad al inicio del estudio y características de la enfermedad.

Sin embargo, si se considera el porcentaje de pacientes que presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo, se observa que este porcentaje era superior en el estudio de E-Ld (ELOQUENT-2) vs el estudio de C-Ld (ASPIRE) (32% vs 12,1%, respectivamente).

El número de líneas previas de tratamiento recibidas también se asemeja bastante entre ambos estudios, si bien se desvía algo más en el % de pacientes que han recibido 3 líneas previas (el 15,8% en el estudio con Elotuzumab y el 24% en el estudio con Carfilzomib).

En cuanto a los pacientes excluidos, cabe destacar que en el estudio con Carfilzomib se excluye a los pacientes que han progresado durante los 3 primeros meses de tratamiento con Lenalidomida y, si esta fue la línea más reciente, se excluyó a los que habían progresado a cualquier tiempo. Sólo se permitió un 7,2% de pacientes refractarios a lenalidomida. En el estudio con Elotuzumab se excluyó a los refractarios a Lenalidomida, permitiendo la inclusión de sólo aquellos que habían progresado tras 9 meses de la última dosis.

A excepción de estas particularidades, el % general de pacientes que habían recibido Bortezomib o Talidomida en algún momento anterior es muy similar en ambos estudios. Sí hay diferencia en los pacientes que habían recibido Lenalidomida (el 19,8% en el estudio con Carfilzomib vs el 5,7% en el estudio con Elotuzumab, de los cuales fue criterio de inclusión el haber conseguido una respuesta > PR).

Finalmente, en ELOQUENT-2, la adición de elotuzumab a Ld no tuvo un efecto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL) de los pacientes, mientras que en el ASPIRE los pacientes del grupo de carfilzomib notificaron una HR-QoL superior.

Comparación de los resultados de ambos estudios:

La mediana de duración del tratamiento en el estudio con Carfilzomib es de 85 semanas (21,25 meses) para el grupo experimental y de 56,21 semanas (14,05 meses) para el grupo control.

La mediana de duración del tratamiento en el estudio con Elotuzumab es de 17 meses para el grupo experimental y de 12 meses para el grupo control.

COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Mediana meses de SLP grupo tratamiento(n=396)	Mediana meses de SLP grupo control (n=396)	Diferencia HR (IC 95%)	p
Supervivencia Libre de Progresión CARFILZOMIB vs Ld	26,3 meses (23,3-30,5)	17,6 meses (15-20,6)	8,7meses HR 0,69 (0,57-0,83)	=0,0001
Supervivencia Libre de Progresión ELOTUZUMAB vs Ld	18,5 meses (16,5- 21,4)	14,3 meses (12- 16)	4,2 meses HR 0,68 (0,56-0,83)	0,0001
Comparación indirecta ajustada				p
	HR(IC 95%)			
Supervivencia Libre de Progresión ELOTUZUMAB vs CARFILZOMIB	0,986 (0,751- 1,294)			> 0,05
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009..				[computer

A raíz de este resultado podemos concluir que no hay una diferencia significativa entre ambos tratamientos. Hay que hacer notar que la diversidad entre los dos ensayos pivotales en cuanto a la diferencia entre medianas, no se refleja en el HR. Esto puede achacarse a la variabilidad de la diferencia de medianas como estimador del beneficio, resultando el HR un estimado mucho más fiable, pues se refiere a la totalidad de la curva disponible.

Para poder establecer si se podrían considerar Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE)¹⁸ en cuanto a eficacia, procedemos a dicha evaluación, siguiendo una metodología en base a los criterios establecidos para la evaluación sistemática de la equivalencia clínica entre dos alternativas terapéuticas.

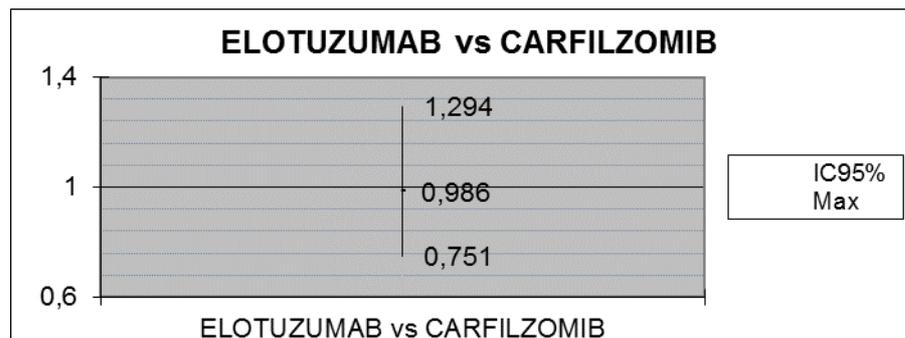
Determinamos:

- SLP como variable, ya que a diferencia de la SG, SLP es independiente de otros tratamientos posteriores y por tanto está sujeta a un sesgo menor. Para la estimación de casos dudosos, se considera que la progresión genera un evento grave, con dudas de su reversibilidad.
- Un valor “delta” de relevancia clínica de 0,75, puesto que los valores de HR que fueron establecidos previamente como límite para considerar la relevancia clínica de los resultados

de los estudios fue de 0,75 para el estudio con Carfilzomib y de 0,7581 para el estudio con Elotuzumab.

- Nuestro margen de relevancia clínica se encontraría por tanto entre el valor Delta (0,75) y su inverso (1,33)

Si representamos gráficamente el HR obtenido de nuestra comparación indirecta junto con su intervalo de confianza, quedaría:



El intervalo representado se sitúa en su totalidad dentro de los márgenes de relevancia clínica. No existen entre ellos diferencias estadísticamente significativas y la probabilidad de que existan diferencias en relevancia clínica en SLP son muy reducidas.

Estos datos que muestran equivalencia en SLP en la población global no son suficientes para considerar ambos fármacos como ATE. Habría que considerar los resultados de SG a largo plazo, pero no pueden extraerse conclusiones debido a que los resultados en SG son aún inmaduros en el caso de carfilzomib.

Para una consideración de los fármacos como ATE habría que tener en cuenta, como se ha mencionado, la SG, así como las líneas terapéuticas previas, los subgrupos con mayor beneficio clínico, etc.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica Clínica

- La guía más actualizada para el tratamiento de MM es la guía **NCCN⁴ v 1.2017**, ya comentada previamente en el apartado **3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**.

Ha incluido Elotuzumab/Ld como una opción de categoría 1 preferente para los pacientes con MMRR.

Las directrices de NCCN incluyen los regímenes que contienen altas dosis de ciclofosfamida; DCEP (Dexametasona/Ciclofosfamida/Etopósido/Cisplatino) y VTD-PACE (Bortezomib ± Dexametasona/Talidomida/Cisplatino/doxorubicina/Ciclofosfamida/Etopósido) como opciones de tratamiento preferido para los pacientes con MM tratados previamente.

-**NICE** está actualmente trabajando en una propuesta de valoración en pacientes que han recibido tratamiento previo (numero de identificación 855. Se prevé la publicación de elotuzumab para mieloma múltiple en enero de 2018.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

No se encontraron referencias en los documentos de consenso y/o de evaluación del tratamiento del MM de ninguno de los organismos consultados. (IMWG, CADTH, SMC, INAHTA, MTRAC)

5.4.4 Otras Fuentes.

- NIHR (National Institute for Health Research): with lenalidomide for multiple myeloma – first line. NIHR Horizon Scanning Research and Intelligence Centre - NIHR HSRIC - 01 May 2015 - Drug Horizon Scanning
- NIHR HSRIC ID¹⁹: 7041 Disponible en www.hsric.nihr.ac.uk.

El laboratorio que comercializará Elotuzumab está llevando a cabo otro estudio en Fase III, aleatorizado y abierto, (n=750) que pretende demostrar la eficacia en primera línea de tratamiento: ELOQUENT-1, NCT01335399, CA204-006, 2010-022445-20; lenalidomida + dexametasona con/sin Elotuzumab con fecha de finalización prevista para 2020, en pacientes diagnosticados recientemente de MM que no hayan recibido ningún tratamiento sistémico previo y no sean candidatos a trasplante.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD¹¹.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de Elotuzumab se recurrió tanto a su ficha técnica como al ensayo clínico pivotal (porque es en el que los pacientes han sido tratados a la dosis y duración aprobadas y han tenido un correcto seguimiento para evaluación de la seguridad).

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

La reacción adversa más grave que se puede producir durante el tratamiento con elotuzumab es la neumonía. Las reacciones adversas más frecuentes (ocurren en > 10% de los pacientes) con el tratamiento con elotuzumab fueron reacciones a la perfusión, diarrea, herpes zoster, nasofaringitis, tos, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, linfopenia y pérdida de peso.

Estudio CA204004: Sagar Lonial et al. <i>Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373:621-31. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone (ld) with or without in relapsed or refractory multiple myeloma.</i>					
Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico					
Resultados de seguridad					
Eventos hematológicos grado 3-4 más comunes	E-Ld N=318	Ld N=317	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Neutropenia	34% (107)	44% (138)			
Anemia	19% (60)	21% (67)			
Trombocitopenia	19% (61)	21% (67)			
Eventos no hematológicos Grado ≥ 3 más comunes	E-Ld N=318	Ld N=317	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Fatiga	8% (27)	8% (26)			

Pirexia	3% (8)	3% (9)			
Edema periférico	1% (4)	<1			
Nasofaringitis	0	0			
Diarrea	5% (16)	4% (13)			
Estreñimiento	1% (4)	<1			
Espasmos musculares	<1	1% (3)			
Dolor espalda	5% (16)	4% (14)			
Tos	<1	0			
Insomnio	2% (6)	3% (8)			

(*) RAR (reducción del riesgo absoluto ó diferencia de los riesgos absolutos) y NND o NNH (número de pacientes que debe tomar el medicamento para que uno de ellos tenga EA) con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

Una proporción similar de pacientes (N=5; 2%) murieron en ambos grupos de tratamiento. En el grupo E-Ld 2 murieron a causa de infecciones y uno por embolismo pulmonar, otro por cancer GI y otro síndrome mielodisplásico. En el grupo Ld 5 pacientes murieron por infección y uno por embolismo pulmonar.

Consideraciones en cuanto a la seguridad.

Reacciones a la perfusión

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple, se notificaron reacciones a la perfusión en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) que recibieron premedicación. La frecuencia de reacciones a la perfusión leves a moderadas fue > 50% en pacientes que no recibieron premedicación. Todas las notificaciones de reacciones a la perfusión fueron ≤ Grado 3. Las reacciones a la perfusión de Grado 3 se produjeron en el 1% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes de una reacción a la perfusión incluyeron fiebre, escalofríos, e hipertensión. El cinco por ciento (5%) de los pacientes requirió interrumpir la administración de Elotuzumab durante una mediana de 25 minutos debido a reacciones a la perfusión, y el 1% de los pacientes discontinuaron debido a reacciones a la perfusión. De los pacientes que experimentaron una reacción a la perfusión, el 70% (23/33) tuvieron la reacción durante la primera dosis.

Infecciones

La incidencia de infecciones, incluyendo neumonía, fue mayor con el tratamiento con Elotuzumab que con el control (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple se notificaron infecciones en el 81,4% de los pacientes del brazo de Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 74,4% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Se notificaron infecciones de Grado 3-4 en el 28% y 24,3% de los pacientes tratados con Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona y tratados con lenalidomida y dexametasona, respectivamente. Las infecciones mortales fueron poco frecuentes y se notificaron en el 2,5% de los pacientes tratados con Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona y en el 2,2% de los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona. La incidencia de neumonía fue mayor en el brazo de Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona en comparación con el brazo de lenalidomida y dexametasona, notificándose el 15,1% frente al 11,7% con un desenlace mortal en el 0,6% frente al 0% de los casos, respectivamente.

Segundas Neoplasias Primarias (SNPs)

La incidencia de SNPs fue mayor en el tratamiento con Elotuzumab que con el control. En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple, se notificaron SNPs invasivas en el 6,9% de los pacientes del brazo de Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 4,1% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Se sabe que las Segundas Neoplasias Primarias están asociadas con la exposición a lenalidomida lo cual se hace extensivo a pacientes tratados con Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona. La tasa de neoplasias hematológicas fue la misma entre los dos brazos de tratamiento (1,6%). Se notificaron tumores sólidos en el 2,5% y 1,9% de los pacientes tratados con Elotuzumab en

combinación con lenalidomida y dexametasona, y con lenalidomida y dexametasona, respectivamente. Se notificó cáncer de piel no-melanoma en el 3,1% y 1,6% de los pacientes tratados con Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona, y con lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Trombosis venosa profunda

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple, se notificaron trombosis venosas profundas en el 7,2% de los pacientes del brazo de Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 3,8% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Entre los pacientes tratados con aspirina, se notificaron trombosis venosas profundas en el 4,1% de los pacientes del brazo de Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (E-Ld) y el 1,4% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (Ld). Las tasas de trombosis venosas profundas observadas en los brazos de tratamiento fueron similares en pacientes a los que se administró profilaxis con heparina de bajo peso molecular (2,2% en ambos brazos de tratamiento), mientras que las tasas en pacientes a los que se administraron antagonistas de la vitamina K fueron del 0% en pacientes del brazo E-Ld y del 6,7% en el brazo Ld.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad a Elotuzumab. De los 390 pacientes de cuatro ensayos clínicos que fueron tratados con Elotuzumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-producto, 72 pacientes (18,5%) dieron valores positivos para anticuerpos anti-medicamento emergentes al tratamiento mediante el ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 19 de 299 pacientes. En la mayoría de los pacientes, la inmunogenicidad se produjo pronto en el tratamiento y fue transitoria, resolviéndose en 2-4 meses. No hubo una evidencia causal clara de perfiles alterados en los datos de farmacocinética, eficacia o toxicidad, por el desarrollo de anticuerpos anti-medicamento, basándose en los análisis de población farmacocinéticos y de exposición-respuesta.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se realizó una búsqueda de información adicional sobre efectos adversos en las siguientes webs de bases de datos:

Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo. <http://www.adrreports.eu/es>

FDA MedWatch, información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.html>

The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency U, Drug Safety update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

Sólo se encontraron resultados en The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, correspondientes a 22 casos notificados de reacciones adversas en pacientes que recibían tratamiento con E-Ld, refiriéndose es su mayoría a neumonía, infecciones respiratorias y alteraciones pulmonares. Dos de los casos reportados refieren daño renal agudo.

El informe CDER (Center for Drug Evaluation and Research) de la FDA para la evaluación del riesgo de Elotuzumab concluye que no es necesario establecer ninguna estrategia REMS (Risk evaluation

and mitigation strategy) para asegurar que el balance beneficio- riesgo del tratamiento en combinación con Ld es favorable.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Población pediátrica

El uso de Elotuzumab en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple no es relevante.

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis de elotuzumab en pacientes mayores de 65 años de edad. Los datos de eficacia y seguridad de elotuzumab en pacientes ≥ 85 años son muy limitados.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de elotuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60- 89 ml/min), moderada (CrCl = 30 - 59 ml/min), grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de elotuzumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [BT] \leq el límite superior normal [LSN] y GOT > LSN, o BT < 1 a 1,5 x LSN y cualquier valor de GOT). No se ha estudiado Emlipicit en pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT > 1,5 a 3 x LSN y cualquier valor de GOT) o grave (BT > 3x LSN y cualquier valor de GOT).

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Elotuzumab no debe ser utilizado por mujeres en edad fértil, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con elotuzumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Los pacientes masculinos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 180 días siguientes al mismo, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no está utilizando un método anticonceptivo.

Embarazo

No hay experiencia en humanos con la administración de elotuzumab durante el embarazo. Elotuzumab se administrará en combinación con lenalidomida, que está contraindicada durante el embarazo. No hay datos disponibles en animales respecto al efecto sobre la capacidad reproductora debido a la falta de un modelo animal adecuado. Elotuzumab no debe ser utilizado durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con elotuzumab.

Antes de iniciar el tratamiento se deben consultar las Fichas Técnicas de todos los medicamentos utilizados en combinación con elotuzumab. Cuando elotuzumab se utiliza con lenalidomida hay un riesgo de daño fetal, incluyendo graves defectos de nacimiento en humanos potencialmente mortales asociados con estos fármacos, y es necesario seguir los requerimientos para evitar el embarazo, incluyendo pruebas y métodos anticonceptivos. La lenalidomida está presente en la sangre y esperma de los pacientes que reciben este medicamento. Consultar la Ficha Técnica en lo relativo a los requerimientos sobre métodos anticonceptivos, debido a la presencia y transmisión en el esperma, y para detalles adicionales. Los pacientes que reciben Elotuzumab en combinación con lenalidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de lenalidomida.

Lactancia

No se espera que elotuzumab se excrete en la leche materna. Elotuzumab se administrará en combinación con lenalidomida, por lo que la lactancia se debe interrumpir debido al uso de lenalidomida.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de elotuzumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de elotuzumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Necesidad de interrupción del tratamiento

Si se retrasa la dosis, se interrumpe o se discontinúa un medicamento del régimen, el tratamiento con los otros medicamentos puede continuar acorde a lo previsto. Sin embargo, si se retrasa la dosis oral o intravenosa de dexametasona o si ésta se discontinúa, la administración de elotuzumab se debe basar en el criterio médico (por ejemplo, riesgo de hipersensibilidad).

7. AREA ECONÓMICA

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Elotuzumab (Empliciti®).

Actualmente se puede conseguir elotuzumab vial de 400 mg a un precio de 1.617,05 € (precio final) a través de la plataforma de gestión de medicamentos en situaciones especiales [Consulta 01/06/2017].

Tras decisión de financiación y precio, elotuzumab no se ha financiado para el SNS para la indicación evaluada, por lo que no disponemos de precio notificado. Todos los cálculos económicos llevados a cabo han sido con el precio de elotuzumab de 1.617,05 € (precio de adquisición del vial a través de gestión de medicamentos en situaciones especiales).

7.1 Coste tratamiento.Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Bortezomib (Velcade®) + dexametasona	Lenalidomida (Revlimid®) + dexametasona	Carfilzomib (Kyprolis®) + dexametasona	Carfilzomib (Kyprolis®) +Ld	Elotuzumab (Empliciti®) +Ld
Precio unitario (PVL+IVA) *	Vial de 3,5 mg 1.077,57 €	Cápsula de 25 mg: 287,48 €	Vial de 60 mg: 1.336,86 €*	Vial de 60 mg: 1.336,86 €*	Vial 400 mg: 1.617,05 €
Posología	1,3 mg/m2 los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días sc o iv. Dexametasona Ciclos de 21 días.	Oral, 25 mg/día Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. Dexametasona Ciclos de 28 días	Carfilzomib mas dexametasona sola. Carfilzomib a dosis de 56 mg/m2 días 1 y 2 (20 mg/m2 en ciclo 1) 8, 9,15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Dexametasona 56 mg los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 si se administra Carfilzomib sin Lenalidomida. Ciclos de 28 días	Carfilzomib +Ld 27mg/m2 los días 1 y 2 (20 mg/m2 en ciclo 1), 8 y 9 (omitir en ciclo 13-18) y 15 y 16 de cada ciclo. Lenalidomida 25 mg Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. Dexametasona 40 mg los días 1,8,15 y 22 por via oral o iv en ciclos de 28 días. Ciclos de 28 días	Elotuzumab: 10 mg/kg Lenalidomida 25 mg los días 1-21 Dexametasona: 28 mg los días 1,8,15 y 22 los 2 primeros ciclos y 28 mg los días 1 y 15 a partir del tercer ciclo y 40 mg los días 8 y 22 a partir del tercer ciclo los días 1,8,15 y 22 durante los dos primeros ciclos Los días 1 y 15 a partir del tercer ciclo. Ciclos de 28 días.
Coste/ día	129,60 €	215,61 €	357,13 ciclo 1 454,53 ciclo 2 en adelante	415,82 € ciclo 1 434,76 € (ciclo estándar de 6 dosis de 27 mg/m2)	619,87 € los dos primeros ciclos.

				Ciclos 2-12 361,71 € ciclos 13 y suces	417,74 € a partir del tercer ciclo.
Coste ciclo	2.721,6 €	6.037,10 €	9.999,69 € ciclo 1 12.726,88 € ciclo 2 en adelante	11.642,98 € ciclo 1 12.173,27 € ciclos 2-12 10.127,88 € ciclos 13 y suces	17.356,45 € ciclo 1 y 2 11.696,77 € ciclos restantes
Coste tratamiento completo**	48.600,82 €	78.482,24 €	124.641,65 €	236.699,89 €	221.861,21 €
Costes directos asociados ***	12.024 € (72 visitas a H. Día)	-----	10.020 € 60 visitas a H.Día)	18.036 € (108 visitas a H.Día)	6.847 € (40 visitas a H. Día)
Coste global	60.624,82 €	78.482,24 €	134.561,65 €	254.735,89 €	228.541,21 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-17.857,42 € vs lenalidomida	-----	+73.936,84 € vs bortezomib (estudio ENDEAVOR)	+176.253,65 € vs lenalidomida	+150.058,98 € vs lenalidomida

* Se toma como referencia el Precio notificado + IVA y menos descuento según RD 8/2010. Posteriormente se realizará un análisis de sensibilidad para reflejar posibles bajadas de precio que pudieran originarse.

** En oncología el coste del tratamiento completo se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento. La mediana de duración del tratamiento recogida en los ensayos pivotaes fue de 12,5 meses con Bortezomib; 12 meses con Lenalidomida; 88 semanas (22 meses) con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y 41,6 semanas con carfilzomib en combinación con dexametasona (subgrupo con una línea previa de tratamiento)→10,4 meses y, 17 meses con Elotuzumab (20,21,22, 23,14)

Para homogeneizar los datos de duración del tratamiento, la diferencia de tiempo de tratamiento entre los grupos control de los estudios de Carfilzomib y de elotuzumab se restaron a la duración del tratamiento en el grupo experimental con Carfilzomib, quedando esta en 19,25 meses de tratamiento.

***Costes directos asociados: Se han considerado los costes asociados a la administración de medicamentos iv en hospital de día oncológico, relevante ya que el fármaco de referencia (lenalidomida) se administra via oral y no lleva ese coste adicional asociado.El coste del hospital de día por visita (167 €) se obtuvo a partir de los precios publicados por varias Comunidades Autónomas (24).

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.

Para el cálculo del coste día en los medicamentos que se dosifican por Kg de peso, se toma como referencia un paciente estándar de 70 kg. Para los que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m².

Se ha escogido para la presente comparación el régimen de Bortezomib más frecuentemente utilizado en la indicación en pacientes con mieloma múltiple en progresión que **ha recibido previamente al menos 1 tratamiento**. Otros regímenes con Bortezomib están indicados para pacientes no tratados previamente (+ melfalán/prednisona, +Talidomida/dexametasona...)

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Existe una revisión de la eficiencia de las diferentes opciones de tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario llevado a cabo por el Institute for Clinical and Economic Review²⁵ y que se describe a continuación: Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks (9.6.2016).

En este extenso informe realizan un análisis económico en pacientes con MM refractario que han recibido una o 2 líneas previas de tratamiento, que actualmente no están con tratamiento de mantenimiento y que no son candidatos a TPH.

Para la 2ª línea de tratamiento el análisis primario genera un CEI de \$200.000/AVAC para Carfilzomib+Ld, \$428.000 para E-Ld; \$434.000 para Ixazomib+Ld vs Ld solo. Estos CEI están por encima del umbral económico para una intervención sanitaria (\$50.000-150.000/AVAC) y por tanto requerirá descuentos en muchos de los casos. Resultados similares se obtienen en tercera línea de tratamiento.

También se analizaron PAN + BOR + DEX en la población de tercera línea, y se encontró más eficiente que el tratamiento Ld. La reducción de costes se debe en gran parte al menor coste de adquisición de BOR en relación con Lenalidomid, así como el carácter limitado en el tiempo del PAN + BOR + DEX. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que la estimación del efecto del tratamiento para este régimen era mucho más incierto que el de los otros regímenes, y que los resultados generales de eficacia del ensayo Fase III del PAN + BOR + DEX fueron cuestionados por los reguladores y las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias debido a tasas inusualmente altas abandono de tratamiento y las interrupciones relacionadas con toxicidad.

Figura 5. Tomada de Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks²⁵.

Table 3. Key trials

Key Trials	Patient Characteristics	Treatment	Comparator	Harms (Treatment Arm)
ASPIRE¹⁴ Open-label RCT Phase III Carfilzomib (CFZ)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 64 ECOG=2: 9.5% ISS Stage III: 20% Previous SCT: 57% High risk: 12.6% Prior regimens (median): 2 Prior BOR: 65.8% Prior LEN: 19.8% 	CFZ+LEN+DEX (n=396) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 32.3 m OS HR: 0.79 (95% CI: 0.63-0.99; p=0.04) PFS HR: 0.69 (95% CI: 0.57-0.83) Median PFS: 26.3 m ORR: 87.1% 	LEN+DEX (n=396) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 31.5 m Median PFS: 17.6 m ORR: 66.7%, p<0.001 	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 15% SAEs: 60% Tx-related deaths: 2%
SIRIUS²⁰ Open-label single-arm study Phase II Daratumumab (DARA)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 63.5 ECOG=2: 8% ISS Stage III: 38% Previous SCT: 80% del(17p): 17% Prior regimens (median): 5 Refractory to LEN & BOR: 82% 	DARA (n=106) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 9.3 m Median OS: 17.5 m (95% CI: 13.7-NE) Median PFS: 3.7 m ORR: 29.2% 	None	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 5% SAEs: 30% Tx-related deaths: 0
ELOQUENT-2¹⁷ Open-label RCT Phase III Elotuzumab (ELO)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 66 ECOG=2: 9% ISS Stage III: 21% Previous SCT: 54% del(17p): 32% Prior regimens (median): 2 Prior BOR: 70% Prior LEN: 6% 	ELO+LEN+DEX (n=321) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 24.5 m OS HR: 0.77 (95% CI: 0.61-0.97) PFS HR: 0.70 (95% CI: 0.57-0.85; p<0.001) Median PFS: 19.4 m ORR: 79% 	LEN+DEX (n=325) <ul style="list-style-type: none"> Median PFS: 14.9 m ORR: 66%, p<0.001 	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 13% SAEs: 65% Tx-related deaths: 2%
TOURMALINE-MM1²¹ Double-blind RCT Phase III Ixazomib (IX)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 66 ECOG=2: 6% ISS Stage III: 12% Previous SCT: 57% High risk: 19% Prior regimens (median): 1 Prior BOR: 69% Prior LEN: 12% 	IX+LEN+DEX (n=360) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u (PFS): 23 m Deaths: 22.5% PFS HR: 0.74 (95% CI: 0.59-0.94; p=0.01) Median PFS: 20.6 m ORR: 78% 	Placebo+LEN+DEX (n=362) <ul style="list-style-type: none"> Deaths: 24.8% Median PFS: 14.7 m ORR: 72%, p=0.04 	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 17% SAEs: 47% Tx-related deaths: NR
PANORAMA-1¹⁸ Double-blind RCT Phase III Panobinostat (PAN)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 63 ECOG=2: 5% ISS Stage III: 22% Previous SCT: 58% 1 prior regimen: 51% Prior BOR+DEX: 38% Prior LEN: 21% 	PAN+BOR+DEX (n=387) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 6.4 m OS HR: 0.94 (95% CI: 0.78-1.14; p=0.5435) PFS HR: 0.63 (95% CI: 0.52-0.76; p<0.0001) Median PFS: 11.99 m ORR: 60.7% 	Placebo+BOR+DEX (n=381) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u: 5.9 m Median PFS: 8.08 m ORR: 54.6%, p=0.09 	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 36% SAEs: 60% Tx-related deaths: 3%
MM-003²² Open-label RCT Phase III Pomalidomide (POM)	<ul style="list-style-type: none"> Median age: 65 ECOG 2-3: 18% ISS Stage III: 32% Previous SCT: 70% Prior regimens (median): 5 Prior LEN & BOR: 100% Refractory to LEN & BOR: 75% 	POM+LoDEX (n=302) <ul style="list-style-type: none"> Median f/u (PFS): 10.0 m OS HR: 0.74 (95% CI: 0.56-0.97; p=0.285) PFS HR: 0.48 (0.39-0.60; p<0.0001) Median PFS: 4.0 m ORR: 31% 	HiDEX (n=153) <ul style="list-style-type: none"> Median PFS: 1.9 m ORR: 10%, p<0.0001 	<ul style="list-style-type: none"> D/C due to AEs: 9% SAEs: 61% Tx-related deaths: 4%

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score; ISS=International Staging System; SCT= stem cell transplant; f/u=follow-up; OS=overall survival; PFS=Progression-free survival; HR=hazard ratio; ORR=overall response rate; D/C=discontinuation; SAEs=serious adverse events; Tx=treatment

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

Se realiza en base a la variable secundaria "Supervivencia Global". Las curvas de Kaplan-Meier representadas muestran un comportamiento de ambos grupos de estudio que se mantiene constante en toda su extensión, por lo que se puede interpretar que la mediana obtenida en cuanto a incremento de la supervivencia puede ser bastante representativa del beneficio que puede obtenerse del tratamiento con elotuzumab. Se toma como valor de CI 150.058,98 € en base a la comparación E-Ld (17 meses) vs Ld (12 meses del ECA pivotal ELOQUENT).

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de E/Ld (A)	Eficacia de Ld (B)	Diferencia de eficacia (D) (IC95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%) (A-B) / D
CA204004	Secundaria	SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)	3,64 años (43,7 meses)	3,3 años (39,6 meses)	0,34 años (4,1 meses)	150.058,98 €	441.349,93 €/AVG
	1 línea previa **	SG	3,57 años (42,87 meses)	3,41 años (40,94 meses)	0,16 años (1,9 meses)	150.058,98 €	937.868,60 €/AVG
	2 líneas previas **	SG	3,47 años (41,6 meses)	3,41 años (40,87 meses)	0,061 años (0,73 meses)	150.058,98 €	2.459.983,21€/AVG
	3 líneas previas	SG	3,03 años (36,30 meses)	1,62 años (19,38 meses)	1,41 años (16,92 meses)	150.058,98 €	106.424, 81 €/AVG

** Aunque en los casos de 1 y 2 líneas previas no existen diferencias estadísticamente significativas, se han incluido en el análisis ya que en los subgrupos no existe la misma potencia estadística.

Interpretación: Según los datos del estudio y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (AVG) el coste adicional estimado es de 441.349,93 €.

Para un coste- utilidad de 30.000 €/AVG (sin ajustar por calidad de vida), el coste incremental total del tratamiento debería ser de 10.200 € (10.200 €/0,34=30.000 €). El coste- incremental comprende: 5 meses más de tratamiento con Lenalidomida + el coste de elotuzumab+ los costes directos asociados por la administración intravenosa. En consecuencia, para que fuera coste efectivo, el tratamiento debería tener un coste negativo (debido al alto precio del tratamiento de extensión con lenalidomida).

Análisis de sensibilidad:

El precio de los fármacos podría reducirse por ofertas. Realizamos un análisis de sensibilidad con un coste de 4.828,98 € para caja de lenalidomida 25 mg 21 capsulas y 918,71 € para vial de bortezomib de 3,5 mg y un descuento de un 40% para los precios notificados de Carfilzomib 60 mg vial y elotuzumab 400 mg vial.

Precio de carfilzomib=803,4 €/vial de 60 mg
 Precio de elotuzumab=970,23 €/vial 400 mg.

Además, partiendo de este último análisis de sensibilidad con precios menores, realizamos un análisis adicional para el subgrupo con 3 tratamientos previos, que podría ser el que presenta una ventaja más claramente demostrada.

Se puede asumir que la duración del tratamiento en los distintos subgrupos fue similar, puesto que no existen diferencias entre ellos en cuanto a supervivencia libre de progresión.

Análisis de sensibilidad. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Bortezomib (Velcade®) +dexametasona	Lenalidomida(Revlimid®) +dexametasona	Carfilzomib (Kyprolis®) + dexametasona	Carfilzomib (Kyprolis®) +Lenalidomida+dexametasona	(Empliciti®) Elotuzumab+Lenalidomida+Dexametasona
Precio unitario (PVL+IVA) *	Vial de 3.5 mg 918,71 €	Cápsula de 25 mg: 229,95 €	Vial de 60 mg: 803,4 €* 	Vial de 60 mg: 803,4 € 	Vial 400 mg: 970,23 €
Posología	1,3 mg/m2 los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días Dexametasona	Oral, 25 mg/día Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. Dexametasona	Carfilzomib mas dexametasona sola. Carfilzomib a dosis de 56 mg/m2 días 1 y 2 (20 mg/m2 en ciclo 1) 8, 9,15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Dexametasona 56 mg los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 si se administra Carfilzomib sin Lenalidomida. Ciclos de 28 días	27 mg/m2 los días 1 y 2 (20 mg/m2 en ciclo 1), 8 y 9 (omitir en ciclo13-18) y 15 y 16 de cada ciclo. Ciclos de 28 días	Elotuzumab: 10 mg/kg Lenalidomida 25 g los días 1-21 Dexametasona: 28 mg los días 1,8,15 y 22 los 2 primeros ciclos y 28 mg los días 1 y 15 a partir del tercer ciclo y 40 mg los días 8 y 22 a partir del tercer ciclo Los días 1,8,15 y 22 durante los dos primeros ciclos Los días 1 y 15 a partir del tercer ciclo. Ciclos de 28 días.
Coste/ día	110,50 €	172,46 €	214,62 € ciclo 1 273,16 € ciclo 2 en adelante	292,78 € ciclo 1 304,16 € (ciclo estándar de 6 dosis de 27 mg/m2) Ciclos 2-12 260,26 € ciclos 13 y suces	415,02 € ciclos 1 y 2 293,74 € ciclos 3 y suces
Coste ciclo	2.320,40 €	4.828,98 €	6.009,43 € ciclo 1 7.648,37 € ciclo 2 en adelante	Ciclo 1→8.197,91 € Ciclos 2-12→8.516,59 € Ciclos 13 en adelante→7.287,39€	Ciclos 1y 2→11.620,59 € Ciclos 3 en adelante→8.224,79 €

Coste tratamiento completo **	41.435,70 €	62.776,76 €	74.844,74 €	167.466,83 €	154.837,76 €
Costes directos asociados ***	12.024 € (72 visitas a H. Día)	-----	10.020 € 60 visitas a H.Día)	18.036 € (108 visitas a H.Día)	6.680 € (40 visitas a H. Día)
Coste global	53.459,70 €	62.776,76 €	84.864,74 €	185.502,83 €	161.517,76 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-9.317,06 € vs lenalidomida	-----	+31.405,05 € vs bortezomib (estudio ENDEAVOR)	+122.726,08 € vs lenalidomida	+98.741,01 € vs lenalidomida

* Se toma como referencia el Precio notificado + IVA según RD 8/2010. Posteriormente se realizará un análisis de sensibilidad para reflejar posibles bajadas de precio que pudieran originarse.

** En oncología el coste del tratamiento completo se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento. La mediana de duración del tratamiento recogida en los ensayos pivotaes fue de 12,5 meses con Bortezomib; 12 meses con Lenalidomida; 88 semanas (22 meses) con Carfilzomib en combinación con lenalidomida y 41,6 semanas con carfilzomib en combinación con dexametasona (subgrupo con una línea previa de tratamiento)→10,4 meses y, 17 meses con Elotuzumab (20,21,22,23,14)

Para homogeneizar los datos de duración del tratamiento, la diferencia de tiempo de tratamiento entre los grupos control de los estudios de Carfilzomib y de elotuzumab se restaron a la duración del tratamiento en el grupo experimental con Carfilzomib, quedando esta en 19,25 meses de tratamiento.

***Costes directos asociados: Se han considerado los costes asociados a la administración de medicamentos iv en hospital de día oncológico, relevante ya que el fármaco de referencia (lenalidomida) se administra via oral y no lleva ese coste adicional asociado. El coste del hospital de día por visita (167 €) se obtuvo a partir de los precios publicados por varias Comunidades Autónomas. (26)

Análisis de sensibilidad. Coste Eficacia Incremental (CEI)							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de E/Ld/dxm (A)	Eficacia de Ld/dxm (B)	Diferencia de eficacia (D) (IC95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%) (A-B) / D
CA204004	Principal	SG	3,64 años (43,7 meses)	3,3 años (39,6 meses)	0,34 años (4,1 meses)	98.741,01 €	290.414,72 €/AVG
	1 línea previa	SG	3,57 años (42,87 meses)	3,41 años (40,94 meses)	0,16 años (1,9 meses)	98.741,01 €	617.131,29 €/AVG
	2 líneas previas	SG	3,47 años (41,6 meses)	3,41 años (40,87 meses)	0,061 años (0,73 meses)	98.741,01 €	1.618.705,02 €/AVG
	3 líneas previas	SG	3,03 años (36,30 meses)	1,62 años (19,38 meses)	1,41 años (16,92 meses)	98.741,01 €	70.029,08 €/AVG

Según los datos del estudio y considerando la posible reducción en el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (AVG) el coste adicional estimado es ahora de 290.414,72 €/AVG.

Sin embargo, el tratamiento sigue sin ser coste-efectivo, ya que el tratamiento de extensión con Lenalidomida (5 meses→24.144,9 €) sigue haciendo que el coste incremental supere ampliamente los 10.200 € que debería costar para un coste- utilidad de 30.000 €/AVG.

No obstante, el tratamiento con elotuzumab podría ser coste efectivo para el subgrupo con 3 líneas previas recibidas, ya que para un coste- utilidad de 30.000 €/AVG, el coste incremental total del tratamiento debería ser de 42.300 €, cantidad que no se ve sobrepasada por la suma de los 5 meses tratamiento adicionales con Lenalidomida (24.144,9 €) + los costes directos asociados a la administración (6.680 €). Para ello, el precio del tratamiento completo con elotuzumab debería ser ≤ 11.475 €.

Durante el tratamiento completo se estiman necesarios 40 dosis de 700 mg de elotuzumab (paciente estándar de 70 Kg), por lo que para que resulte coste- efectivo, cada vial de elotuzumab debería valer **286,87 € (vial de 400 mg)** que actualmente cuesta 1.617,05 € sin descuentos. Es decir tendría que reducirse el coste del vial de 400 mg en un 82% aproximadamente.

7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

La incidencia de mieloma múltiple en España es de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes (predicción Globocan 2015)². Según el INE, a Julio del 2015 Andalucía cuenta con 8.398.984 de habitantes. En Andalucía tendríamos por tanto 210 pacientes nuevos con MM.

España cuenta con 46.423.064 habitantes (INE Julio 2015). En España tendríamos 1.160 pacientes nuevos con MM.

La prevalencia sería según los datos de Globocan (año 2012) de 1.830 pacientes el primer año, 4.258 el tercer año y 5.730 el 5º año.

En el estudio de Blommestein et al²⁶. se describe la secuencia de tratamientos reales de pacientes con MM de los Países Bajos. La cohorte 2 (pacientes que reciben la primera línea de tratamiento entre los años 2008-2013) está compuesta por 658 pacientes, de los cuales 288 (44%) pacientes reciben tratamiento de segunda línea, y 109 (17%) pacientes llegan a recibir tratamiento de tercera línea.

Si asumimos estos porcentajes como propios, y teniendo en cuenta los datos de Globocan de prevalencia de 4.258 pacientes al tercer año podríamos calcular que aproximadamente tendríamos 770 pacientes en Andalucía actualmente y de los cuales 338 llegarían a recibir segunda línea de tratamiento y 130 pacientes tercera y sucesivas líneas.

Teniendo en cuenta el coste incremental de E-Ld de 150.058,98 € frente a Ld, el impacto en Andalucía sería de 50M€ (millones de €) anuales para pacientes en segunda línea, 19M€ para pacientes en tercera línea y sucesivas.

Teniendo en cuenta el coste incremental de E-Ld de 127.004,91 € frente a Ld (precio según análisis de sensibilidad, considerando posibles ofertas), el impacto en Andalucía sería de 36,5M € anuales para pacientes en segunda línea, 13,8M € para pacientes en tercera línea y sucesivas.

7.4 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Si consideramos la incidencia de pacientes diagnosticados de MM en España es de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes y que un hospital medio atiende un área de 300.000 habitantes, se estiman 7 pacientes anuales candidatos al tratamiento.

Se estima que en la mayoría de pacientes que progresen tras una primera línea de tratamiento (típicamente Bortezomib), la segunda línea de elección será la repetición de bortezomib o la utilización de un inmunomodulador.

Debido a los buenos resultados obtenidos en pacientes que hubieran recibido 3 líneas previas y partiendo de que de la población andaluza actualmente unos 130 pacientes se encuentran en esta situación, podemos estimar que un hospital medio contaría con 5 casos al año en los que se podría considerar tratamiento con elotuzumab.

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 en Supervivencia Global entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
5 (*)	150.058,98 €	0,34 años	750.294,9 €	1,7
5 (*)	98.741,01 € (Análisis de sensibilidad)	0,34 años	493.705,05 €	1,7
2 (**)	98.741,01 € (Análisis de sensibilidad)	1,41 años	197.482,02 €	2,8

(*) Nº estimado de pacientes que ya han recibido dos o tres líneas previas.

(**) Nº estimado de pacientes anuales en un hospital medio que han recibido tres líneas de tratamiento previas (subgrupo en el que el tratamiento con elotuzumab sería más coste- efectivo).

Si estos 5 pacientes reciben finalmente elotuzumab, supondría un coste anual máximo de 750.294,9 €. Sin embargo, si se restringiera el tratamiento a pacientes con tres líneas previas, serían tratados 2 pacientes al año. El coste anual adicional para el hospital será de 254.009,82 €.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Elotuzumab no aporta ventajas en cuanto a la comodidad del paciente, ya que se administra por vía IV en Hospital de Día, acompañado de premedicación que debe ir 35-45 minutos antes,

mientras que el tratamiento con Ld se administra vía oral. Sin embargo, si comparamos con otros tratamientos administrados de forma IV para el MM, elotuzumab genera un número de visitas a Hospital de Día considerablemente menor.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que influya de forma apreciable.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

Elotuzumab tiene la indicación en el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido previamente al menos una línea previa de tratamiento.

Hasta el momento, no existe un claro consenso sobre cuál es la mejor terapia tras fracaso a la primera línea. Las opciones más habitualmente usadas hasta la fecha eran bortezomib (repetidamente en el caso en el que el paciente no haya sido refractario o intolerante; lenalidomida (si no se ha intentado antes o reintroduciéndola si no se ha hecho una prescripción hasta progresión y se considera que aún no ha presentado fracaso con este fármaco).

Hasta la fecha, las únicas dos opciones restantes indicadas en segunda línea de tratamiento serían los regímenes de Carfilzomib/Ld o carfilzomib/dexametasona sola y E-Ld que tal y como se evalúa en el punto 5.3 de este informe, se podrían considerar Alternativas Terapéuticas Equivalentes en cuanto a eficacia.

A) Aspectos clínico-terapéuticos

EFICACIA

E-Ld ha demostrado superioridad frente a Ld, aumentando la SLP de forma significativa, con una diferencia de medianas 4,2 meses (HR=0,68; IC95% (0,56-0,83) $p=0,0001$. Esta diferencia es similar tanto en pacientes que habían realizado 1 línea previa de tratamiento (4 meses, con HR =0,71; IC95% (0,54-0,94)) como en los que habían recibido 2-3 líneas previas (4,5 meses, con HR =0,65 IC95% (0,50-0,85). Las curvas de SLP muestran una homogeneidad más o menos constante a lo largo de todo el estudio. También se demostró un incremento en la supervivencia global en el grupo E-Ld (43,7 meses) respecto al grupo Ld (39,6 meses), con una diferencia de medianas de 4,1 meses (HR= 0,77; IC95% (0.61-0.97) $p=0,0257$, lo cual concuerda con el resultado obtenido para SLP.

Los resultados de SLP obtenidos para los distintos subgrupos, presentan un alto grado de solapamiento, incluyendo los subgrupos relativos al número de líneas previas recibidas (1 vs 2 o 3) y a la existencia o no de tratamiento previo con bortezomib y tratamiento previo con IMiD (talidomida). Al no haber interacción entre ellos, se puede concluir que los resultados son consistentes en todos los subgrupos evaluados sin existir diferencias entre sí.

Sin embargo, el análisis por subgrupos en cuanto a supervivencia global muestra un beneficio desigual en función del número de líneas previas recibidas, con una diferencia de medianas de 1,9 meses en pacientes que habían realizado 1 línea previa de tratamiento (HR=0,92; IC95% 0,66-1,29), 0,96 meses en los que habían realizado 2 líneas previas (HR =0,73; IC95% 0,49-1,10) y de 16,92 meses en los que habían realizado 3 líneas previas (HR =0,56 IC95% 0,34-0,92).

Para una adecuada interpretación de estos datos analizamos cuatro puntos básicos:

- El análisis fue preespecificado en el ensayo para determinar los subgrupos que más se beneficiarían.
- La interacción (diferencia estadísticamente significativa) entre los subgrupos es dudosa ($0,05 < p < 0,1$)

- Existe plausibilidad biológica aceptable para generar la hipótesis de que exista un mayor beneficio cuántas más líneas de tratamiento previas.
- No se puede confirmar la consistencia de los datos de cada subgrupo al no disponer de otros estudios con los que comparar, por lo que no se puede determinar la igualdad en eficacia entre ellos.

Se podría tener en cuenta la posible diferencia entre subgrupos en caso de problemas graves en la relación beneficio/riesgo o beneficio/coste, que aconsejen restringir el tratamiento a subgrupos en los que esté más claro el beneficio. Dada la interacción dudosa en este análisis, se podría tomar una decisión más conservadora y reservar este fármaco para aquellos pacientes que han recibido al menos 2 líneas previas.

No se ha comparado con terapias basadas en bortezomib, que comparten indicación para la misma línea de tratamiento.

El estudio excluye a pacientes refractarios previamente a lenalidomida, situación frecuente en la práctica clínica habitual, que podría beneficiarse del tratamiento con elotuzumab.

El grupo E/Ld recibió una duración de tratamiento mayor que el grupo Ld (17 vs. 12 meses de tratamiento).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de Elotuzumab en general es manejable y corresponde al esperado para un medicamento de este tipo.

La reacción adversa más grave que se puede producir durante el tratamiento con elotuzumab es la neumonía. Las reacciones adversas más frecuentes (ocurren en > 10% de los pacientes) con el fueron reacciones a la perfusión, diarrea, herpes zoster, nasofaringitis, tos, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, linfopenia y pérdida de peso.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario:

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Elotuzumab (Empliciti®).

Todos los cálculos económicos llevados a cabo han sido con el precio de elotuzumab de 1.617,05 € (precio de adquisición del vial a través de gestión de medicamentos en situaciones especiales).

En el cálculo de coste eficacia según la diferencia de medianas en supervivencia global de 4,1 meses, el coste/eficacia incremental de E-Ld frente a Ld resulta desorbitado, de 441.349,93€/AVG. Esto se debe en gran parte a la mayor duración del tratamiento con lenalidomida, que ya de por sí tiene un coste elevado.

Para un coste- utilidad de 30.000 €/AVG (sin ajustar por calidad de vida), el coste incremental total del tratamiento debería ser de 10.200 € ($10.200 \text{ €}/0,34=30.000 \text{ €}$). El coste- incremental comprende: 5 meses más de tratamiento con Lenalidomida + el coste de elotuzumab+ los costes directos asociados por la administración intravenosa. En consecuencia, para que fuera coste efectivo, el tratamiento debería tener un coste negativo (debido al alto precio del tratamiento de extensión con lenalidomida).

Parece esencial identificar a las subpoblaciones de pacientes que se beneficiarían en mayor medida del tratamiento con Elotuzumab, ya que esto ayudaría a reducir sustancialmente el impacto presupuestario tanto a nivel local como autonómico. El subgrupo de pacientes que han recibido tres líneas previas de tratamiento podría presentar una ventaja más claramente demostrada.

Aplicando el análisis de sensibilidad (con descuentos de los farmacos): Durante el tratamiento completo se estiman necesarios 40 dosis de 700 mg de Elotuzumab (paciente estándar de 70 Kg), por lo que para que resulte coste- efectivo, cada vial de Elotuzumab debería valer **286,87 € (vial de**

400 mg) que actualmente cuesta 1.617,05 €. Es decir tendría que reducirse el coste del vial de 400 mg en un 82% aproximadamente.

9.2 Decisión

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por información insuficiente: no se dispone de financiación en España.

En cuanto al posicionamiento, si bien existe aumento en SLP, estos resultados no se traducen en un aumento de la SG, por lo que se hace necesario establecer aquellos pacientes en los que se obtenga un mayor beneficio. Su lugar en terapéutica sería en pacientes que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, ya que en estos pacientes se conseguiría un mayor beneficio, como alternativa a otros tripletes (daratumumab+Ld o carfilzomib+Ld) o a carfilzomib doble dosis

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

No procede.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. [Consultado 28.08.2016]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/medicamentoList.do?metodo=buscarGuiaMedicamento>
2. Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Consultado 08.09.2016]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3. Estadística de defunciones según la causa de muerte 2014. Instituto Nacional de Estadística. [Consultado el 08.08.2016]. Disponible en: www.ine.es.
4. Multiple Myeloma Guidelines v.1.2017. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Consulta Octubre 2016]. Disponible en: www.nccn.org/patients
5. Selection of initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma. UPTODATE. Actualizado 12 de junio de 2016. [Consulta Marzo 2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiple-myeloma?source=search_result&search=4.%09Selection+of+initial+chemotherapy+for+symptomatic+multiple+myeloma.&selectedTitle=1~150.
6. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline. Published: 10 February 2016. [Consulta Marzo 2016]. Disponible en: nice.org.uk/guidance/ng35.
7. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov; 23(11):2147-52.
8. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8; 372(2):142-52.
9. San Miguel J, Wisel 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; 14 (11): 1055–66
10. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1195–206.
11. Ficha técnica Elotuzumab [Consulta septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

12. Informe EPAR de Elotuzumab. [Consulta marzo 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003967/WC500206674.pdf.
13. Informe CDER de Elotuzumab (FDA). [Consulta marzo 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/761035Orig1s000MedR.pdf
14. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373 (7):621-31.
15. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San Miguel J et al. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. Blood 2015; 126: 28.
16. Blade J, et al. Sociedad Europea de sangre y trasplante de médula. Paris, Hospital San Antonio, 2014. ASH 2014, Abstract no: 3460. [Consulta Marzo 2016]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/Contents/DataManagement/Helpdesk/Documents/Myeloma%20-%20evaluating%20response%20to%20treatment%20and%20relapse.pdf>
17. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.
18. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc). 2014; 143 (2): 85-90.
19. NIHR (National Institute for Health Research): _Elotuzumab with lenalidomide for multiple myeloma – first line. NIHR Horizon Scanning Research and Intelligence Centre - NIHR HSRIC - 01 May 2015 - Drug Horizon Scanning NIHR HSRIC ID: 7041 Disponible en www.hsrc.nihr.ac.uk.
20. Informe EPAR Bortezomib. [Consulta noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
21. Informe EPAR Lenalidomida. [Consulta noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
22. Informe EPAR carfilzomib. [Consulta noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
23. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia. 2016 Aug 5. doi: 10.1038/leu.2016.186. [Epub ahead of print]
24. Arocho R. et al. Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico con panitumumab y cetuximab. PharmacoEconomics - Spanish Research Articles 6 (2): 55-65, 2009.
25. Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks (9.6.2016). [Consulta septiembre 2016]. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/06/MWCEPAC_MM_Final_Evidence_Report_061016V3.pdf
26. Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. Eur J Haematol 2016; 96(2):198-208.

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:** Rocio Asensi Diez.
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Regional de Málaga
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (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...)	Congreso ISPOR Washington 2016	Janssen	Mayo 2016
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**

X 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 Alegre del Rey
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (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:

C- 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			

D- 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 PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Rocio Asensi Diez. FEA Farmacia Hospital. HRU de Málaga. Málaga.

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Ana Vieta. Directora relaciones institucionales Amgen 93.600.1900	<p>ALEGACIÓN 1 - INDICACIONES KYPROLIS®, POSOLOGÍA Y EFICACIA EN EL ESTUDIO ASPIRE</p> <p>En relación a los resultados de seguridad del estudio ASPIRE descritos en las guías NCCN (<i>Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias</i> [pág. 7]), indicar que dichas guías indican que "los efectos adversos no hematológicos (grado \geq 3) que fueron mayores en el grupo de carfilzomib en comparación con lenalidomida y dexametasona incluyeron disnea (2,8% vs. 1,8%), insuficiencia cardíaca (3,8% vs. 1,8%) e hipertensión (4,3% vs. 1,8%)"¹, y hay un error tipográfico en el % de discontinuaciones indicado. En consecuencia, solicitamos se valore la modificación del párrafo según se indica a continuación:</p> <p><i>Los efectos adversos de grado \geq 3 no hematológicos que fueron mayores en el brazo de carfilzomib y fueron: incluyeron disnea (2,8% vs 1,8%), fallo cardíaco insuficiencia cardíaca (3,8% vs 1,8%) e hipertensión (4,3% vs 1,8%). Hubo menos discontinuaciones debidas a efectos adversos en el brazo de carfilzomib (415,3% vs 17,7%).</i></p> <p>En relación a la indicación de carfilzomib descrita en el listado de fármacos con las indicaciones autorizadas por la EMA (<i>Apartado 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares</i> [pág. 8]), señalar que la indicación de Kyprolis® sólo con dexametasona ya ha sido autorizada por la Comisión Europea, con fecha de 29 de Junio de 2016, tal como se refleja en la ficha técnica del producto.² Así pues, solicitamos la modificación del párrafo de las indicaciones aprobadas a nivel de Europa de la siguiente forma:</p> <p><i>Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola en adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior.</i></p> <p>En relación a la información sobre carfilzomib incluida en la tabla de alternativas disponibles en el Hospital (págs. 9-10), señalar que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En la posología de carfilzomib se indica como duración del tratamiento 18 ciclos en total, mientras que la ficha técnica señala que el tratamiento podría continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, aunque se añade que el tratamiento con Kyprolis® combinado con lenalinomida y dexametasona durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad durante más de 18 ciclos son limitados.² En este sentido, solicitamos se valore la modificación según se indica a continuación: <p><i>[Posología carfilzomib]: 27 mg/m² los días 1 y 2 (20 mg/m² en ciclo 1), 8 y 9 (omitir en ciclo 13-18 a partir del ciclo 13), y 15 y 16 de cada ciclo de 28 días; 18 ciclos en total se podría continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable, aunque los datos de KRd durante más de 18 ciclos son limitados.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En relación a los acontecimientos adversos de carfilzomib, hay un error tipográfico en el último acontecimiento listado: <i>hipopotasemia (higopotasemia)</i> - Adicionalmente, sugerimos valorar la reformulación del apartado de "Conveniencia" por "Vía de administración", dado que es la única información que se proporciona en ese apartado y la conveniencia incluiría otros factores no descritos, como la necesidad de premedicación o el tiempo de perfusión.² <p>1. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2016; 14(4): 389-400. 2. European Medicines Agency. Ficha técnica de Kyprolis® (carfilzomib). Laboratorios Amgen.</p>	<p>Se acepta y se añaden todas las alegaciones incluidas en la alegación número 1 salvo la alegación de la conveniencia.</p> <p>Solo se especifica en ese apartado la vía de administración en todos los fármacos.</p> <p>Hay otro apartado en la misma tabla de utilización de recursos.</p>
Ana Vieta. Directora relaciones institucionales Amgen	<p>ALEGACIÓN 2 – COMPARACIÓN INDIRECTA CARFILZOMIB-ELOTUZUMAB</p> <p>En relación a la comparación indirecta que se elabora en el informe (<i>Apartado 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia</i> [pág. 29]), además de las limitaciones inherentes derivadas de comparar</p>	<p>Los criterios de exclusión están claramente expuestos antes de la comparación indirecta. Véase páginas 28 y 29.</p> <p>La SLP en el estudio de elotuzumab sacada del EPAR de elotuzumab fue de 18,5 meses vs 14,3 meses (ganancia de</p>

<p>93.600.1900</p>	<p>estudios distintos, consideramos que se han omitido diferencias relevantes entre los estudios ASPIRE1 y ELOQUENT-22, que dificultan notablemente la comparación entre ambos:</p> <p>Diferencias adicionales más relevantes acerca del diseño:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una diferencia clave es la duración del fármaco evaluado entre ambos estudios. En el estudio ELOQUENT-2 (CA204004) los pacientes de ambos grupos (ERd vs. Rd) eran tratados hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento2 mientras que, en base al diseño del estudio ASPIRE (KRd vs. Rd), los pacientes del grupo KRd dejaban de recibir carfilzomib a partir del ciclo 18, manteniéndose únicamente Rd en ambos grupos hasta progresión o toxicidad inaceptable1. - Asimismo, la diferencia en los criterios de exclusión implicó una diferencia en el % de pacientes refractarios a lenalidomida incluidos en ambos estudios (7,2% en ASPIRE vs. ninguno en ELOQUENT-2), además del menor tratamiento previo con lenalidomida en ELOQUENT-2 (6%, que debían haber mostrado como mínimo RP), tal y como indica el propio informe (pág. 30).1,2 <p>Diferencias adicionales más relevantes acerca de los resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobre la comparación de los HR de SLP entre ambos estudios, indicar que además del HR la mediana aporta información complementaria que resulta clave a la hora de considerar la eficacia. En este sentido, pese a observarse HR bastante similares, KRd logró una mediana de SLP de 26,3 meses en el estudio ASPIRE (vs. 17,6 meses con Rd; lo que supone una prolongación de 8,7 meses con la adición de carfilzomib)1, en comparación con 19,4 meses con ERd (vs. 14,9 con Rd; prolongación de 4,5 meses)2. - El resultado de otras variables de eficacia fue también distinto entre ambos estudios, incluyendo la tasa de respuesta global, que fue de 87,1% con KRd vs. 66,7% con Rd ($p<0,001$) en ASPIRE1 y de 79% con ERd vs. 66% con Rd ($p<0,001$) en ELOQUENT-22, y la tasa de respuesta completa o superior (31,8% con KRd vs. 9,3% con Rd en ASPIRE1; y 4% con ERd vs. 7% con Rd en ELOQUENT-22). - Por otra parte, con elotuzumab la eficacia en función del número de líneas previas parece mejor en pacientes con 3 líneas previas respecto a pacientes con menos líneas previas, como se refleja en su EPAR3 y como se sugiere como posibilidad en el propio informe, en el que se indica en las conclusiones que <i>"parece esencial identificar a las subpoblaciones de pacientes que se beneficiarían en mayor medida del tratamiento con elotuzumab" [...]</i> y <i>"el subgrupo de pacientes que han recibido tres líneas previas de tratamiento podría presentar una ventaja más claramente demostrada"</i> (págs. 44-45). Por el contrario, los datos disponibles de carfilzomib apuntan a una eficacia incluso mayor en el subgrupo de pacientes con sólo 1 línea previa, con una mediana de SLP de 29,6 meses con KRd en los pacientes en 1ª recaída (vs. 17,6 meses con Rd; HR=0,694; $p=0,0083$), una ganancia observada de 1 año4. - Finalmente, en ELOQUENT-2, la adición de elotuzumab a Rd no tuvo un efecto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL) de los pacientes2, tal y como se señala en el informe, mientras que en el ASPIRE los pacientes del grupo de carfilzomib notificaron una HR-QoL superior1. <p>Poder aplicar comparaciones indirectas requiere ciertas asunciones importantes, incluyendo la similitud de los estudios (por ej. duración del tratamiento), y cualquier violación puede invalidar la comparación.5 En consecuencia, solicitamos se valore la eliminación íntegra de la comparativa indirecta realizada en el informe (págs. 29-31) y la mención a elotuzumab y carfilzomib como alternativas terapéuticas equivalentes en el apartado de Conclusiones (pág. 44). En caso de no considerarse oportuno, solicitamos que se incluya que las diferencias entre ambos estudios (especialmente en relación a la duración del tratamiento) limitan considerablemente las conclusiones que puedan extrapolarse de esta comparación indirecta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372:142–152. 2. Lonial S, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373:621-31. 3. European Medicines Agency. EPAR Emlipcity® (elotuzumab). 4. Dimopoulos MA, et al. Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM) by line of therapy. ASCO 2015. Abstract 8525. 5. Ortega Eslava A, et al. Comparaciones indirectas. Farm Hosp 2012; 	<p>4,2 meses) tal como viene reflejado en la tabla de la página 28 del informe. Y en el informe EPAR de la EMA (página 11).</p> <p>En las páginas 28 y 29 vienen descritos también los criterios de exclusión de ambos EECC: En cuanto a los pacientes excluidos, cabe destacar que en el estudio con Carfilzomib se excluye a los pacientes que han progresado durante los 3 primeros meses de tratamiento con Lenalidomida y, si esta fue la línea más reciente, se excluyó a los que habían progresado a cualquier tiempo. Sólo se permitió un 7,2% de pacientes refractarios a lenalidomida.</p> <p>En el estudio con Elotuzumab se excluyó a los refractarios a Lenalidomida, permitiendo la inclusión de sólo aquellos que habían progresado tras 9 meses de la última dosis.</p> <p>Antes de realizar la comparación indirecta de ambos fármacos se han explicado en el informe todas las diferencias halladas en los mismos. Por todo ello no procede retirar la CI del informe final.</p> <p>Añadimos al informe los distintos resultados de calidad de vida, y la limitación de la comparación indirecta en cuanto el distinto porcentaje de pacientes refractarios a lenalidomida (7% vs. 0%). Esta parece una diferencia pequeña que puede verse disminuida por procedimiento de ajuste con los resultados del control común usado en la comparación.</p> <p>La diferencia en los criterios de fin de tratamiento de los fármacos comparados no obstaculiza en absoluto la comparación indirecta, ya que esta diferencia no se da en el control común con lenalidomida. Consideramos que la diferencia de medianas no es tan adecuada para la comparación, ya que es un valor errático que no refleja información de toda la curva. La forma mejor de comparar estos tratamientos es mediante el HR, que sí refleja el beneficio obtenido en todo el estudio. También es correcto tomar en consideración la variable más relevante que podemos comparar, en este caso la SLP. Diferencias en respuesta que no se reflejen en una mayor SLP tienen una relevancia menor. En cuanto a la consideración de los análisis por subgrupos, estos se tienen en cuenta adicionalmente, sin perjuicio de la comparación indirecta. Lo mismo ocurre con otras variables como la calidad de vida, que cabe mencionar aparte.</p>
--------------------	---	---

36:173-175.

ALEGACIÓN 3 – ÁREA ECONÓMICA

En relación a la comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas (Apartado 7.1 Coste tratamiento y coste incremental [pág. 30]) consideramos que al no existir un estudio clínico comparativo directo de carfilzomib y elotuzumab, y teniendo carfilzomib un descuento confidencial importante, solicitamos la eliminación íntegra de carfilzomib de la comparativa económica de este informe. En caso de no considerarse oportuno, solicitamos que se incluya el siguiente precio notificado de carfilzomib en España: vial de 60 mg = 1,339.00 € + 4% de IVA – 4% RDL = 1.336,86€. A partir del 1 de noviembre de 2016 carfilzomib ya estará incluido en el nomenclátor.

En una revisión de historias clínicas de pacientes con MM en siete países europeos, se ha observado en España una duración de tratamiento de lenalidomida (6 y 7 meses en 2ª y 3ª línea, respectivamente) inferior a la del ensayo clínico1,2. Actualmente no existen datos de práctica clínica para carfilzomib o elotuzumab en España. A pesar de que en recaída los pacientes suelen tratarse hasta progresión o toxicidad inaceptable, y estos productos incrementan la SLP con respecto a lenalidomida + dexametasona y por tanto pueden extender la duración de tratamiento, implican también un retraso de la progresión de la enfermedad y con ello podrían retrasar la introducción de otros tratamientos costosos (por ejemplo, la pomalidomida con un coste de 9.672€/ciclo), las hospitalizaciones y las de toxicidades acumuladas a lo largo de las diferentes líneas de tratamiento que empeoran con cada recaída, las complicaciones asociadas a la recaída (infecciones, anemia, insuficiencia renal y fracturas), etc. Por tanto, para la comparativa de costes, **se propone realizar el análisis de costes totales considerando una duración de tratamiento de 12 meses para los tratamientos indicados hasta progresión o toxicidad inaceptable.**

Consideramos que se debería utilizar un coste de hospital de día de 100€ por sesión, al igual que otros informes del grupo GENESIS para MM, como el informe de daratumumab3.

Finalmente, se ha detectado una discrepancia en el cálculo del coste por ciclo ya que no se ha añadido el coste de lenalidomida al de carfilzomib y elotuzumab.

En conjunto, solicitamos la modificación de la tabla comparativa de costes según se indica en la **tabla 1 adjunta en el anexo.**

En relación al análisis de sensibilidad de la comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas (Apartado 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios [pág. 40]), solicitamos revisar el análisis de sensibilidad aplicando los costes de tratamiento recalculados en la tabla 1 del anexo adjunto, y que presentamos en la **tabla 2 del anexo.**

1. Yong K, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 2016; 175(2):252-264
2. Mateos, M. et al (2015). "Manejo del mieloma múltiple en práctica clínica en España."3r Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica; 2015"
3. GENESIS-SEFH. Informe daratumumab en ≥3ª línea de Mieloma Múltiple. 2016.

Tabla 1. Comparación de costes

	Medicamento			
	Bortozomib (Velcade®) /DXM	Lenalidomida (Revlimid®) /DXM	Carfilzomib (Kyprolis®) /Ld/DXM	Elotuzumab (Empliciti®) /Ld/DXM
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 3,5 mg 1.077,57 €	Cápsula 25 mg; 287,48 €	Vial 60 mg; 1.336,86 € 1.336,86 €	Vial 400 mg; 1.617,09 €
Coste/ día	129,60 €	215,61 €	481,69 € - 415,82 € ciclo 1 506,39 € - 434,78 € (ciclo estándar de 6 dosis de 27 mg/m2) Ciclos 2-12 409,44 € - 361,71 € ciclos 13 y suces	619,87 € los dos primeros ciclos 417,74 € a partir del tercer ciclo
Coste ciclo	2.721,60 €	6.037,10 €	7.457,38 € - 11.642,98 € ciclo 1 8.140,82 € - 12.173,27 € ciclos 2-12 5.140,44 € - 10.127,88 € ciclos 13 y suces	44.949,35 € - 17.356,45 € ciclo 1 y 2 5.659,68 € - 11.896,77 € ciclos restantes
Coste tratamiento completo*	48.600,82 €	78.482,24 €	272.609,42 € 153.670,85 €	224.864,24 € 163.377,36 €
Costes directos asociados	52.024 € 6.800 € (72 68 visitas a H. Día)	-----	48.026 € 7.800 € (408 76 visitas a H.Día)	6.847 € 3.000 € (40 30 visitas a H. Día)
Coste global	60.624,82 € 53.067,78 €	78.482,24 €	280.639,42 € 163.276,85 €	228.541,24 € 166.377,36 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-17.857,42 € -25.414,70 €	-----	-212.157,18 € +84.794,37 €	+150.058,98 € +87.894,89 €

* Se calcula el coste/tratamiento/año en todos los casos para que sea comparativo

La evaluación económica reflejada en el informe antes de alegaciones es con el precio de carfilzomib disponible a la fecha de realización y redacción final del informe (01/10/2016).

La información confidencial de la que dispone la compañía es eso, información confidencial de la que no disponemos al no estar publicada. En el nomenclátor a fecha 26/10/2016 el precio del carfilzomib estaba en blanco.

No existe comparación entre elotuzumab y carfilzomib pero eso no es un motivo para la exclusión de la comparación económica realizada en este informe.

En la tabla de la pagina 36 se recoge la explicación de las duraciones de tratamientos utilizadas para los cálculos económicos. Véase: En oncología el coste del tratamiento completo se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento. La mediana de duración del tratamiento recogida en los ensayos pivotaes fue de 12,5 meses con Bortezomib, 12 meses con Lenalidomida, 21,25 meses con Carfilzomib, 17 meses con Elotuzumab,

Para homogeneizar los datos de duración del tratamiento, la diferencia de tiempo de tratamiento entre los grupos control de los estudios de Carfilzomib y de Elotuzumab se restaron a la duración del tratamiento en el grupo experimental con Carfilzomib, quedando esta en 19,25 meses de tratamiento.

Precisamente como no existen EECC que comparen todas las alternativas disponibles en MMRR (cosa que por otra parte sería lo ideal a la hora de hacer un informe de evaluación) solo disponemos de los datos de los EECC pivotaes que en principio es de la única evidencia de la que disponemos al no existir como bien indica en la alegación datos de practica clínica de elotuzumab y carfilzomib.

En esta evaluación económica solo se han tenido en cuenta los **costes directos de los fármacos a excepción de la dexametasona que por estar en todos los ciclos se ha excluido de los cálculos economicos** (con los precios disponibles a la fecha fin de redacción del informe 01/02/2017) y los costes de hospital de día cuya referencia viene en el texto, (referencia numero 25). Igualmente el precio de 167 €/coste de hospital de día para la administración de fármacos, aun se quedaria corto si se consultan otras fuentes de costes sanitarios como Oblikue donde el coste por hospital de día onco hematológico seria de 253,70 € (consulta Noviembre 2016)

No disponemos de datos como son hospitalizaciones o toxicidades, complicaciones, etc.

Por todo ello **no procede** ni modificar el precio de hospital de día a 100 € ni hacer la evaluación económica a 12 meses de tratamiento para todos los fármacos. Ni tampoco considerar otro tipo de costes.

Respecto a la alegación de que no se ha añadido el coste de lenalidomida al coste de carfilzomib y elotuzumab fijese en que el coste de carfilzomib seria -5.605,89 el coste del ciclo 1. 6.136,18 € el coste de los ciclos 2-12 y 4.090,78 € el coste del ciclo 13 en adelante. (costes actualizados con el precio notificado aportado en las alegaciones)

El coste de un ciclo de lenalidomida 25 mg cada 24 horas vía oral (21 días) sería 6.307,10 €.

Luego el coste de los ciclos quedaría:
ciclo 1 de carfilzomib mas Lenalidomida= 11.642,98 €,

Ciclos 2-12= 12.173,27 €

Ana Vieta.
Directora
relaciones
institucionales
Amgen
93.600.1900

		Tabla 2. Análisis de sensibilidad			
		Análisis de sensibilidad: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas			
		Medicamento			
	Bortezomib (Velcade®) iDxM	Lenalidomida (Revlimid®) iDxM	Carfilzomib (Apicor®) iDxM	Elotuzumab (Emplicit®) iDxM	
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 3,5 mg 918,71 €	Cápsula 25 mg 229,95 €	Vial 60 mg 1.273,03 € + 1.376,95 €	Vial 400 mg 1.617,05 €	
Coste/día	110,50 €	172,46 €	438,08 € - 415,02 € ciclo 1 463,24 € - 434,76 € (costo estándar de 6 días de 27 mg/día) Ciclo 2-12 366,21 € - 361,71 € ciclos 13 y suces	578,73 € ciclo 1 y 2 374,59 € ciclo 3 y suces	
Coste tratamiento completo*	41.426,70 € 39.445,79 €	62.776,35 €	347.003,03 € 155.676,85 €	200.416,48 € 147.671,48 €	
Costes directos asociados	12.604 € 3.000 € (50 50 visitas a H. Dial)	—	44.006 € 7.600 € (108 78 visitas a H.Dial)	6.880 € 3.000 € (40 30 visitas a H. Dial)	
Coste global	54.030,70 € 46.246,79 €	62.776,35 €	391.009,03 € 163.276,85 €	207.296,48 € 150.671,48 €	
Coste incremental diferencial respecto a la terapia de referencia	-8.212,06 € -16.528,57 €	—	302.992,67 € +84.794,37 €	144.018,44 € +87.895,13 €	
<small>*No se calcula el coste farmacológico en todos los casos para que sea comparativo.</small>					

Ciclos 13 en adelante= 10.0127,88 €

Como hemos empleado 19,25 meses serian 19,25 meses*30/28=20,63 ciclos que hemos redondeado a 21 ciclos.

Por ello el ciclo 1 costaría 11.642,98 €, los ciclos 2-12 costarían (con lenalidomida incluida) lo resultante de multiplicar 12.173,27 € *11=133.905,99 €.

Del ciclo 13 en adelante para lo cual nos quedarían 9 ciclos sería lo resultante de multiplicar 9*10.127,88 €=91.150,91 €.

Si lo sumamos todo (con lenalidomida incluida) sale 236.699,89 €. A esto habría que sumarle además las 108 visitas a hospital de día por lo que el coste global (con lenalidomida incluida) sería de 254.735,89 €.

Este es el razonamiento de los cálculos económicos realizados en el informe original y actualizados con el precio notificado de carfilzomib a pesar de no disponer del mismo en nomenclátor a fecha 26/10/2016.

Ídem los cálculos con elotuzumab. Ídem los cálculos en el análisis de sensibilidad.

Según las fichas técnicas de ambos productos extraídas de los informes EPAR:

Elotuzumab está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

Ambos fármacos están aprobados en MM en pacientes que han recibido un tratamiento previo.

El elotuzumab se compara con bortezomib, Ld y carfilzomib, todos fármacos aprobados en ficha técnica para pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Se añade la frase en la página 8 para pacientes que hayan recibido 2 tratamientos previos.

Motivo de la alegación 1:

1. **Motivo de la alegación:** a la hora de describir las principales alternativas para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída, creemos que habría que distinguir entre tratamientos para pacientes en recaída (después de una primera línea de tratamiento) y recaídos/refractarios (después de al menos dos líneas de tratamiento previas). Así además es como están aprobadas las indicaciones de las diferentes alternativas de tratamiento y los ensayos clínicos en los que se basan dichas indicaciones. Por tanto, en el punto 3.2.b **Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias** y 3.3. **Características comparadas con otras alternativas similares:**

Según las propias indicaciones de los fármacos, debería diferenciarse en el tratamiento de la recaída entre:

- a. Mieloma en recaída: pacientes que han recibido 1 tratamiento previo. En este contexto las opciones terapéuticas podrían ser:
 - i. Esquemas basados en Bortezomib (monoterapia, en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona).
 - ii. Lenalidomida/dexametasona: es el estándar de tratamiento de primera recaída en España, con un 70% de los pacientes tratados con LenDex. Aprobación basada en los resultados del estudio MM-009 y MM-010, donde en primera recaída se obtiene una SLP de 14,1m, tasa de respuesta global del 66,9% y TTP de 17,1m. Stadtmauer et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 2009; 82: 426-432.
 - iii. Carfilzomib/Lenalidomida/dexametasona. Estudio ASPIRE
 - iv. Elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona
- b. Mieloma refractario: pacientes que han recibido dos tratamientos previos incluyendo un IMiD y un Inhibidor de proteosoma:
 - i. Pomalidomida/dexametasona
 - ii. Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona
 - iii. Daratumumab en monoterapia.

Por tanto, en el resto del documento, al comparar el esquema evaluado Carfilzomib más lenalidomida y dexametasona sólo debería compararse con las alternativas aprobadas por la EMA en el mismo contexto.

Antonio Ruiz Boza. Corporate Account Manager. Celgene S.L. 630564011

Antonio Ruiz Boza. Corporate Account Manager. Celgene S.L. 630564011

Motivo de la alegación 2:

2. **Motivo de la alegación:** Dentro del mismo epígrafe anterior, creemos que se debería considerar como opción de tratamiento la repetición del tratamiento de inducción anterior únicamente en las siguientes circunstancias:

Las recomendaciones de las guías europeas aportadas: *European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategie Ludwig et al The Oncologist 2014.*) datan del año 2014, año en el que no estaban comercializados aun muchas de las alternativas reflejadas en este informe entre ellos elotuzumab (autorizado en España el 30/05/2015) y el

	<ul style="list-style-type: none"> Repetir régimen inicial de la inducción: Las guías europeas recomiendan sólo la repetición del esquema utilizado en primera línea si: <i>"sólo se debería repetir si fue bien tolerado, obtuvo una respuesta de calidad y con una supervivencia libre de progresión superior a la mediana del ensayo clínico del esquema utilizado."</i> (European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategie Ludwig et al The Oncologist 2014.)¹⁰ 	carfilzomib (autorizado en España el 04/12/2015). El punto 3.2.b. Tratamiento actual de la enfermedad esta actualizado a fecha fin de redacción del informe 01/10/2016 con las evidencias disponibles de NICE, guías NCCN v 1.2017, etc.
--	--	--

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

4.- IBRUTINIB en Leucemia Linfática Crónica

(primera línea pacientes no fit)

AUTORES

Pablo Nieto Guindo
Francisco Sierra García

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

IBRUTINIB en Leucemia Linfática Crónica (en primera línea pacientes no fit)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2017
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

Tabla de contenido

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.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	7
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.	9
4.5 Farmacocinética.....	10
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.....	10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	15
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	15
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	16
C. Relevancia clínica de los resultados.....	16
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica	17
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	18
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	18
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	19
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	19
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	19
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	19
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	19
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	19
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	19
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	20
5.4.3 Opiniones de expertos	20
5.4.4 Otras fuentes.	20
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	22
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	22
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	22
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	24
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	24

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	24
7. AREA ECONÓMICA	25
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	25
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	27
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	27
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	28
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	28
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	28
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	28
8.1 Descripción de la conveniencia.....	28
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	28
9. AREA DE CONCLUSIONES.	29
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	29
9.2 Decisión	31
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	31
9.4 Plan de seguimiento	31
10. BIBLIOGRAFÍA.....	31

Glosario:

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad
 BO: Bendamustina-ofatumumab
 BCR: Receptor de células B
 BTK: Tirosin kinasa de Bruton
 CEI: Coste Eficacia Incremental
 Clb: Clorambucilo
 CMV: Citomegalovirus
 EC: Ensayo Clínico
 EMA: Agencia europea del medicamento
 ERM: Enfermedad residual mínima
 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
 IWCLL: International Workshop on CLL
 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:

Nieto Guindo P, Sierra García F. IBRUTINIB en Leucemia Linfática Crónica (en primera línea pacientes no fit). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Marzo 2017 (revisado junio 2017).

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: Leucemia Linfática Crónica (LLC) en primera línea en pacientes no candidatos a Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR).

Autores / Revisores: Nieto Guindo, Pablo; Sierra García, Francisco

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 unidad PVL + IVA
Cápsulas 140 mg	90	7041726	76.07€
Cápsulas 140 mg	120	7041733	76.07€

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

Descripción del problema de salud

Definición	La LLC es una enfermedad hematológica progresiva que se caracteriza por una acumulación de células B maduras monoclonales (CD5 + CD23 +) en la sangre, la médula ósea y los órganos linfáticos secundarios.
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 ≥ 2 semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. En la LLC avanzada es frecuente encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis (>10.000 linfocitos/mm ³) y trombocitopenia.
Incidencia y prevalencia	La incidencia en España es de 2,16 casos/100.000hab./año y aumenta con la edad, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. La LLC es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales. Afecta principalmente a adultos varones (relación varón/mujer 2:1) de mayor edad (edad media al diagnóstico de 68-70 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. 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 / Estadíaje	Clasificación de Rai modificada(2): 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. Clasificación de Binet: 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.

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Está indicado iniciar tratamiento en pacientes con enfermedad activa definida por la presencia de uno de los siguientes criterios del International Workshop on CLL (IWCLL) (3):

- Insuficiencia medular progresiva, empeoramiento de anemia o trombocitopenia.
- Esplenomegalia progresiva o masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal)
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10 cm).
- Tiempo de duplicación linfocitario < 6 meses o incremento $>50\%$ de la linfocitosis en dos meses.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que no responden al tratamiento inmunosupresor.
- Pérdida de peso ($>10\%$ en 6 meses), astenia (ECOG >2), fiebre $>38^{\circ}$ (sin infección durante > 2 semanas) o sudoración nocturna (> 1 mes)

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. El tratamiento de la LLC ha sufrido diferentes cambios, desde el tratamiento estándar con clorambucilo (Clb) continuando con la incorporación de purinas (solas o en combinación con alquilantes) hasta la adición de anticuerpos monoclonales. Recientemente han

aparecido otras opciones terapéuticas, fármacos inhibidores de la vía de los receptores B (BCR) (idelalisib e ibrutinib) que harán cambiar el paradigma del tratamiento de la LLC.

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.

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% (4) y un 88% de SG a 6 años (5). En mayores de 65 años se puede considerar rituximab-bendamustina (R-B), pese a que consigue menos remisiones completas que FCR, se asocia con menor incidencia de infecciones graves (6). En el informe de la EMA sobre ibrutinib (EPAR), se considera a ibrutinib como una opción de tratamiento más en estos pacientes.

En el caso de pacientes con **comorbilidades moderadas**, no suelen ser candidatos a tratamientos con análogos de purinas y las opciones de tratamiento actualmente recomendadas son: Rituximab-Bendamustina (R-B), Bendamustina-Ofatumumab (BO), Bendamustina en monoterapia, clorambucilo (Clb) en combinación con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab). Ibrutinib también sería una opción en este tipo de pacientes.

En el caso de pacientes con **comorbilidades graves**, el objetivo es control sintomático y mejorar calidad de vida. Entre los tratamientos sintomáticos: Clb, ciclofosfamida o corticoides. Desde no hace muchos meses, se recomienda la combinación de Clb con AcMo anti CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab). Obinutuzumab ha resultado ser superior a rituximab con respecto a tasas de supervivencia libre de progresión, remisión completa y enfermedad residual mínima (ERM) negativa. La ESMO, en la actualización de septiembre de 2016, también incorpora la opción de ibrutinib.

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 (7), 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 >5cm). En la actualidad, los nuevos fármacos inhibidores de la tirosina quinasa, 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 de 14 de julio de 2016, la AEMPS actualizó una alerta de seguridad (8): *“Tras la reevaluación del balance beneficio-riesgo de idelalisib en sus indicaciones autorizadas, la AEMPS informa de lo siguiente:*

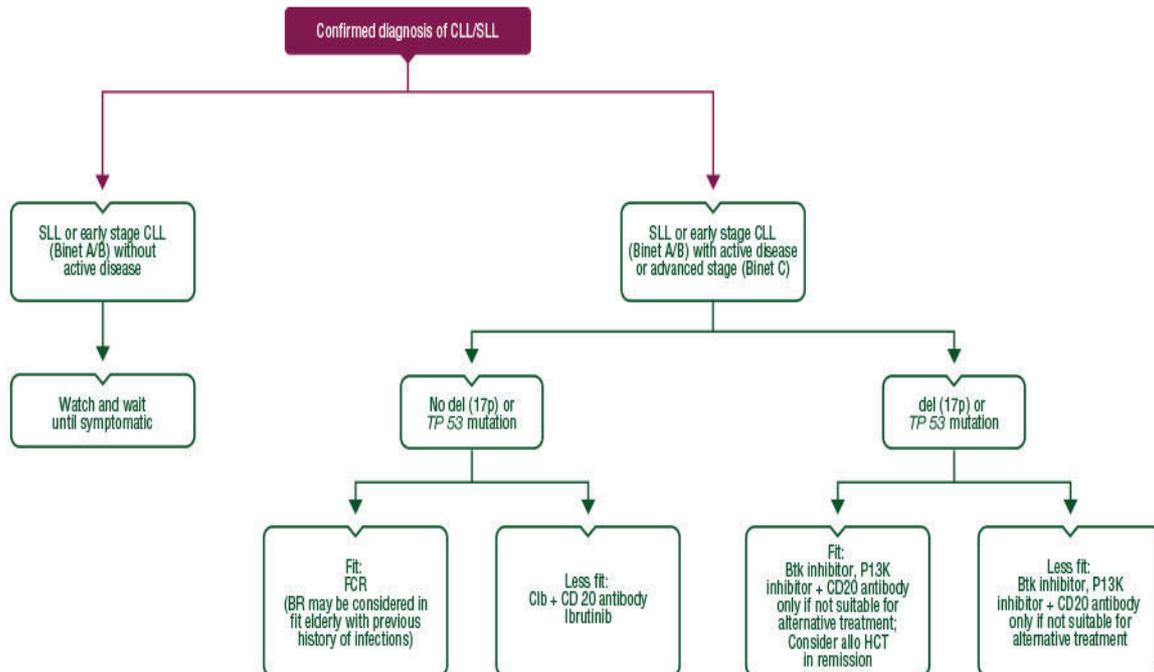
- *Las indicaciones hasta ahora autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.*
- *Debe llevarse a cabo una vigilancia y monitorización estrecha de la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes.”*

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.

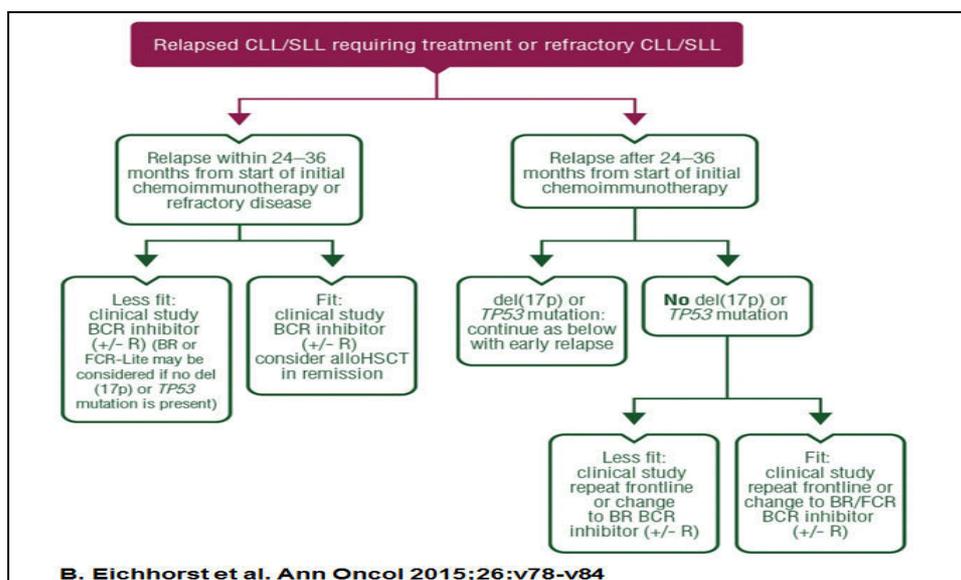
En aquellos pacientes con buen estado general y que responden a estos inhibidores, se debe valorar la posibilidad de realizar un trasplante hematopoyético alogénico.

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.

- Según las guías de la ESMO (9)



RECAÍDA:



B. Eichhorst et al. Ann Oncol 2015;26:v78-v84

*FCR-Lite: Fludarabina 20 mg/m²; Ciclofosfamida 150 mg/m²; Rituximab 375 mg/m²(ciclo 1) y Rituximab 500 mg/m²(c 2 a 6).

Criterios de Respuesta:

	<u>Respuesta completa</u>	<u>Respuesta Parcial</u>	<u>Enfermedad en progresión</u>	<u>Enfermedad estable</u>
<u>Adenopatías</u>	<u>Ninguna superior a 1.5 cm</u>	<u>Descenso $\geq 50\%$</u>	<u>Incremento $\geq 50\%$</u>	<u>Respuesta inferior al 50%</u>
<u>Bazo/hígado</u>	<u>Tamaño normal</u>	<u>Descenso 50%</u>	<u>Incremento 50%</u>	<u>Respuesta inferior del 50%</u>
<u>Síntomas B</u>	<u>Ausentes</u>	<u>Presentes</u>	<u>Presentes</u>	<u>Presentes</u>
<u>Cifra PMN</u>	<u>$>1500/\mu\text{l}$</u>	<u>$>1500/\mu\text{l}$ o bien respuesta de al menos 50% de cifra basal</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
<u>Recuento linfocitario</u>	<u>$< 4000/\mu\text{l}$</u>	<u>Descenso 50%</u>	<u>Incremento del 50%</u>	<u>Respuesta inferior al 50%</u>
<u>Recuento plaquetario</u>	<u>$> 100.000/\mu\text{l}$</u>	<u>$> 100.000/\mu\text{l}$ o bien respuesta de al menos el 50% de la cifra basal</u>	<u>Empeoramiento de al menos el 50% respecto a la cifra basal</u>	<u>Respuesta inferior al 50%</u>
<u>Hemoglobina</u>	<u>$> 11.0 \text{ g/dl}$</u>	<u>$>11 \text{ g/dl}$ o aumento del 50% respecto de la basal</u>	<u>Descenso de 2 gr/dl de Hb</u>	<u>Incremento menor al 50%. o inferior a 2gr/l o cifra total inferior a 11 gr/dl</u>
<u>BMO</u>	<u>Normal Recuento linfocitario inferior al 30% No nódulos linfoides.</u>	<u>No realizada, o presencia de recuento de linfocitos $> 30\%$ o de nódulos linfoides</u>	<u>Aumento de la cifra linfocitaria mayor al 30% respecto de la basal</u>	<u>Sin cambios</u>

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Ibrutinib	Obinutuzumab + clorambucilo Goede et al. (10) (fase 3)	Ofatumumab + clorambucilo Hillmen et al. (11) (fase 3)	R-Bendamustina Fischer et al.(12) (fase 2)
Indicación	Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados	Pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades	En combinación con clorambucilo o bendamustina para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina.	LLC en primera línea cuando no se puede emplear combinaciones con fludarabina (uso off label, tiene indicación en monoterapia)
Utilización de recursos		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 Onco-Hematología (2 días)
Conveniencia		6 ciclos	12 ciclos máximo	6 ciclos
Advertencias de seguridad		obinutuzumab: reactivación hepatitis y LMP. Black box warning clorambucilo:carcinogénico, mutagénico, produce	ofatumumab: reacciones relacionadas con la infusión, LMP reactivación de hepatitis B Black box warning	bendamustina: mielosupresión infecciones, síndrome de lisis tumoral, reacciones cutáneas,

		infertilidad	clorambucilo:carcinogénico, mutagénico, produce infertilidad	otras malignidades, daño fetal Black box rituximab: reacciones asociadas a la infusión, síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas graves, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Otras características diferenciales	Administración oral. Coste elevado	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.

4.1 Mecanismo de acción.

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Su fórmula empírica es C₂₅H₂₄N₆O₂ con un peso molecular de 440.50.

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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA:

- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- Pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo y esta indicación se extendió desde 26 de mayo de 2016 a tratamiento en monoterapia para pacientes adultos con LLC que no han sido previamente tratados.
- Tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

FDA:

Pacientes con LCM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa.

Tratamiento de primera línea en pacientes con LLC desde marzo de 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

Tratamiento de primera línea en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström's.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Ibrutinib se administra vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día. 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 ≥ 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 2: 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 (CICr > 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 (CICr < 25 ml/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 ≥ 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

En fecha noviembre de 2016 se realizó búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "ibrutinib" AND "chronic lymphocytic leucemia", utilizando como filtro de búsqueda "clinical trials". Sólo se obtiene un ensayo fase III (RESONATE-2) para LLC en pacientes previamente no tratados.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 3: Variables empleadas en los ensayos clínicos			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta primer evento de progresión.	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global	Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta muerte.	Variable final
Variable secundaria	Tasa de Respuesta hematológica	Mantenida al menos 56 días sin necesidad de transfusiones o factores de crecimiento.	Variable intermedia
Variable secundaria	Tasa de Respuesta Global (RG)	Respuesta Parcial y Respuesta Completa Según criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)	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 intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 4. Estudio RESONATE-2

Referencia: Burger JA, Tedeschi PM, Barr T. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37. (13)

-Nº de pacientes: 269 pacientes
-Diseño: Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en comparación con clorambucilo en pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo. Estratificación: Por región geográfica (Estados Unidos vs. fuera de Estados Unidos), por el ECOG PS (0, 1 vs 2) y la presencia de la enfermedad en estadio avanzado (estadio Rai ≤ II frente a III-IV).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes recibieron Ibrutinib 420mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucil oral (0,5 mg / kg los días 1 - 15 de cada ciclo de 28 días; la dosis podía aumentarse, si se tolera bien, en incrementos de 0,1 mg / kg el día 1 de cada ciclo a un máximo de 0,8 mg / kg; en ausencia de enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. hasta progresión, pérdida de eficacia o toxicidad inaceptable. (12 ciclos máximo).

-Criterios de inclusión:

1. Hombre o mujer ≥ 65 años de edad. Se pidió a los sujetos entre 65 y 70 años de edad para tener por lo menos 1 de las siguientes comorbilidades adicionales que podrían impedir el uso de la primera línea de quimio-inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab:

- El aclaramiento de creatinina <70 ml / min
- El recuento de plaquetas <100.000 l o hemoglobina <10 g / dl
- Citopenia autoinmune clínicamente aparente (anemia hemolítica autoinmune o la trombocitopenia inmune)

- ECOG PS de 1 o 2

2. Diagnóstico de la LLC o SLL según los criterios de diagnóstico (3).
3. Enfermedad activa: al menos 1 de los criterios iwCLL 2008 (3)
4. enfermedad ganglionar medible mediante tomografía computarizada (TC)
5. ECOG PS de 0-2
6. Parámetros de laboratorio aceptables (es decir, recuento absoluto de neutrófilos [RAN] ≥ 1.000 / l independiente del apoyo factor de crecimiento durante al menos 7 días antes de la selección, las plaquetas ≥ 50.000 / l independiente del apoyo factor de transfusión y el crecimiento durante al menos 7 días antes a la detección)

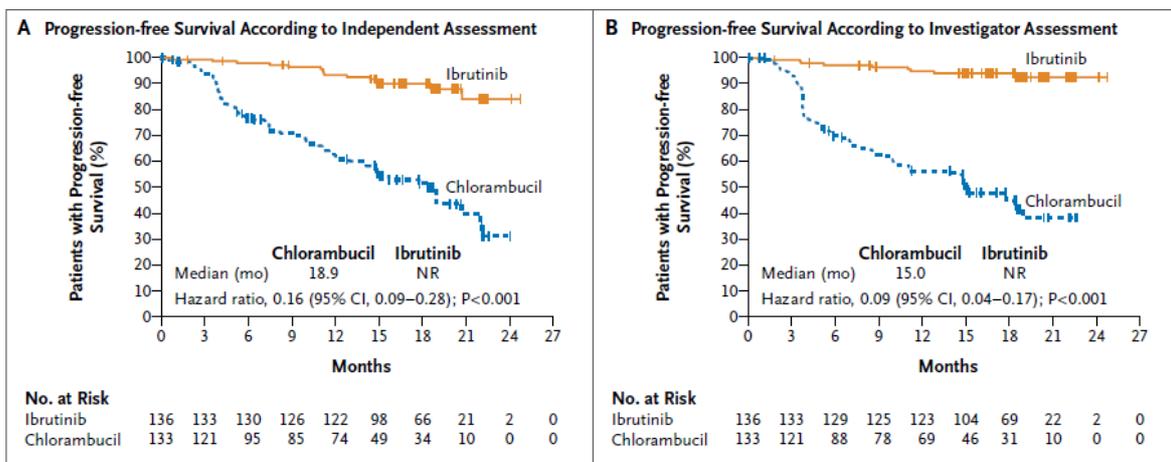
-Criterios de exclusión:

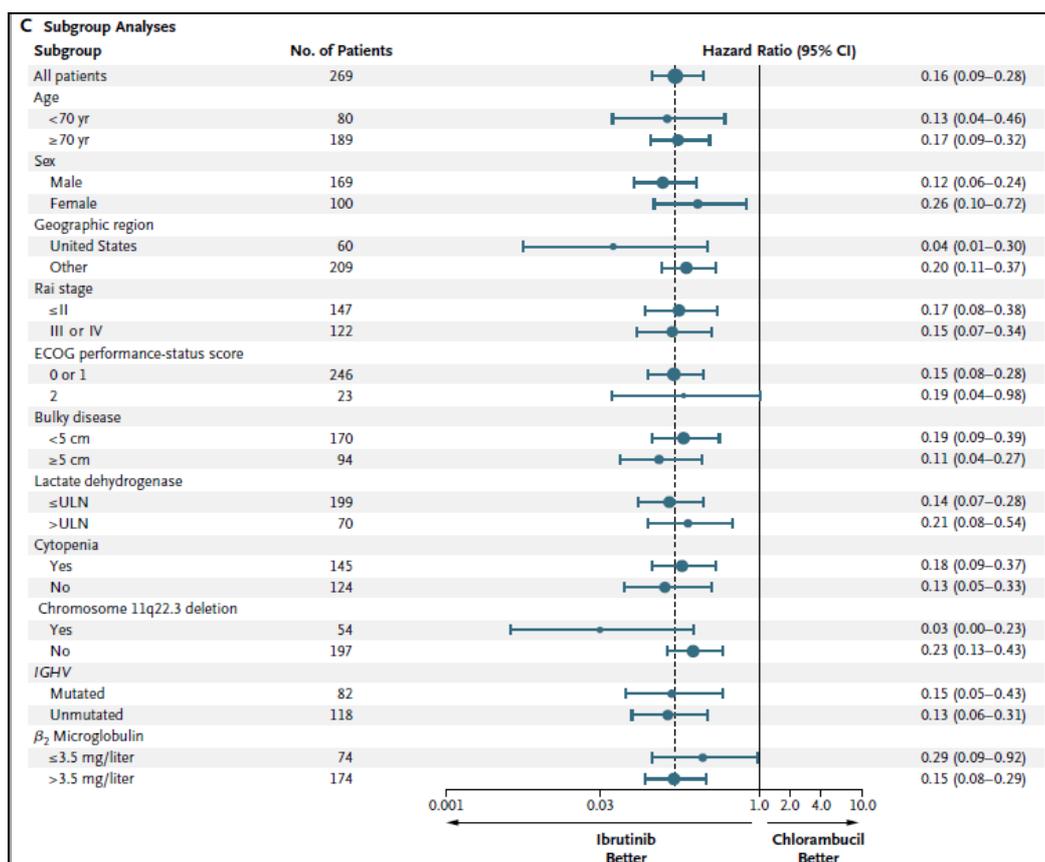
1. Tratamiento previo para LLC / SLL
2. Linfoma o leucemia con afectación del sistema nervioso central conocido.
3. LLC con transformación a síndrome de Richter.
4. Enfermedad del17p-positivo
5. Requisitos para la anticoagulación con warfarina.

Variable evaluada en el estudio	Ibrutinib N(136)	Clorambucilo N(133)
Variable Principal Supervivencia Libre de Progresión -Mediana -Tasa de supervivencia libre de progresión a 18 meses	No alcanzada 90%	18.9 meses 52%
Variables Secundarias - Tasas de Respuesta Respuesta completa -Supervivencia Global -Mediana -Tasa de supervivencia global a 24 meses -Respuesta hematológica Mejora sostenida Hemoglobina Mejora sostenida recuento plaquetas	86% 4% NA 98% 84% 77%	35% 2% NA 85% 45% 43%

En relación a la variable principal, la supervivencia libre de progresión obtuvo una mediana de 18.9 meses en el grupo de clorambucilo, mientras que en el grupo de ibrutinib ésta no fue alcanzada; siendo el riesgo relativo de progresión/muerte un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28). Estos resultados también se mantuvieron en pacientes de mal pronóstico (Rai III, Rai IV, delección 11q, IGHV no mutada).

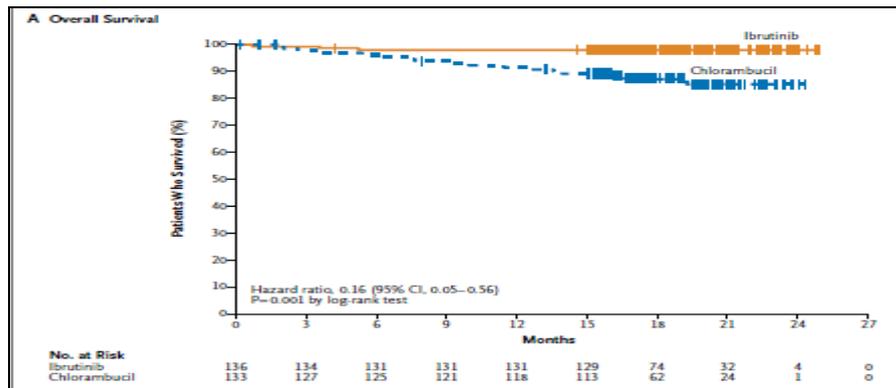
Progression Free Survival	Ibrutinib	Chlorambucil	Comparison/ Difference
	N=136	N=133	Ibrutinib vs. Chlorambucil
Events - n (%)	15 (11.0)	64 (48.1)	
Disease progression- n	12	57	
Death - n	3	7	
Censored - n (%)	121 (89.0)	69 (51.9)	
PFS (Months)			
Median ^a	NE (NE, NE)	18.9 (14.1, 22.0)	
Min, Max	0.03+, 24.71+	0.03+, 23.98+	
P value ^b			<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c			0.161 (0.091, 0.283)
PFS at landmark times (%) ^a			
6 Months	97.8	76.7	21.0
12 Months	93.2	61.7	31.5
15 Months	89.9	54.3	35.6
18 Months	89.9	51.5	38.4
24 Months	83.9	--	--





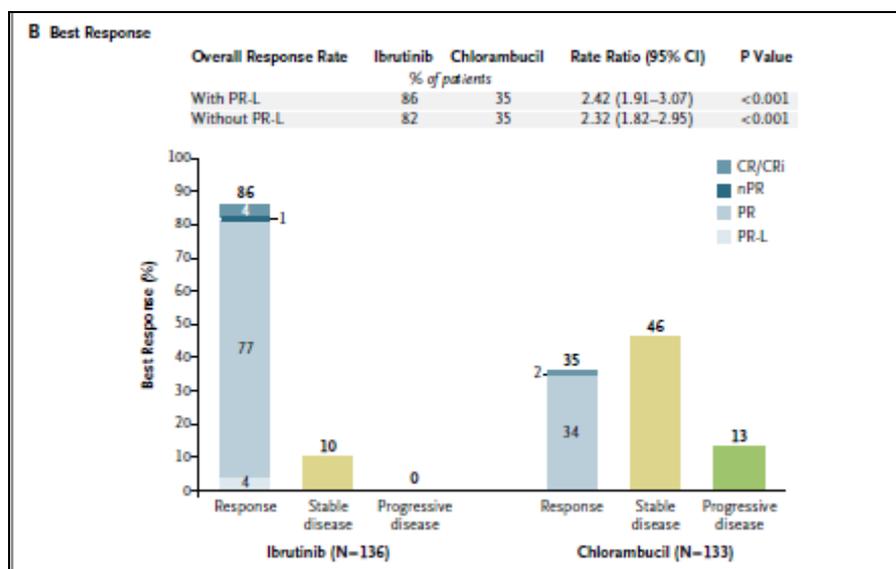
En cuanto a la supervivencia global, la tasa de SG a los 24 meses fue 98% con ibrutinib y 85% con clorambucilo; siendo el riesgo relativo de muerte un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.05-0.56). Durante el periodo de seguimiento de 18.4 meses, 3 pacientes murieron en el grupo de ibrutinib, uno por una infección por Klebsiella y los otros dos por causas desconocidas. 17 pacientes fallecieron en el grupo de clorambucilo, siendo las causas más comunes la progresión de la enfermedad e infecciones. Debido a la inmadurez de estos datos, el resultado en pacientes con mejor pronóstico aún no se ha descrito, y se analizarán en el estudio de extensión PCYC-1116.

Overall Survival	Ibrutinib N=136	Chlorambucil N=133	Comparison/ Difference
			Ibrutinib vs. Chlorambucil
Deaths - n (%)	3 (2.2)	17 (12.8)	
Censored - n (%)	133 (97.8)	116 (87.2)	
Overall survival (OS) (months)			
Median (95% CI) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
Min, Max	0.10+ , 24.84+	0.10+ , 24.25+	
P value ^b			0.0010
Hazard ratio (95% CI) ^c			0.163 (0.048, 0.558)
OS at landmark times(%) ^a			
6 Months	97.8	96.2	1.6
12 Months	97.8	91.5	6.3
15 Months	97.8	89.2	8.6
18 Months	97.8	87.2	10.6
24 Months	97.8	85.3	12.4



En relación a la tasa de respuesta, las diferencias fueron estadísticamente significativas, 86% en el grupo de ibrutinib frente a un 35% en el grupo de clorambucilo. Un 4% lograron RC en el grupo de ibrutinib frente a un 2% en el grupo con clorambucilo.

	Ibrutinib N=136	Chlorambucil N=133	Ibrutinib vs. Chlorambucil
ORR (CR, CRi, nPR, or PR)	112 (82.4)	47 (35.3)	
Rate ratio (95% CI) ^a			2.32 (1.82, 2.95)
P-value ^a			<0.0001
ORR with PRL (CR, CRi, nPR, PR, or PRL)	117 (86.0)	47 (35.3)	
Rate ratio (95% CI) ^a			2.42 (1.91, 3.07)
P-value ^a			<0.0001
Best overall response, n(%)			
Complete response (CR)	5 (3.7)	2 (1.5)	
CR with incomplete blood count recovery (CRi)	1 (0.7)	0	
Nodular partial response (nPR)	1 (0.7)	0	
Partial response (PR)	105 (77.2)	45 (33.8)	
PR with lymphocytosis (PRL)	5 (3.7)	0	
Stable disease (SD)	13 (9.6)	61 (45.9)	
Progressive disease (PD)	0	17 (12.8)	
Not evaluable (NE)	6 (4.4)	8 (6.0)	



Otra de las variables medidas fue la respuesta hematológica, se comprobó que entre los pacientes con anemia en un principio, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ibrutinib lograron una mejora sostenida en los valores de hemoglobina (84% vs 45%, $p < 0.001$). Algo similar ocurrió en aquellos pacientes con plaquetopenia, un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con ibrutinib logró una mejora sostenida en el recuento de plaquetas (77% vs 43%, $p = 0.005$).

	Ibrutinib N=136	Chlorambucil N=133	Ibrutinib vs. Chlorambucil P-value
Platelets $\leq 100 \times 10^9/L$ at baseline - n	35	28	
Sustained improvement - n(%)	27 (77.1)	12 (42.9)	0.0054
Hemoglobin ≤ 11 g/dL at baseline - n	51	55	
Sustained improvement - n(%)	43 (84.3)	25 (45.5)	<0.0001

Las características demográficas y clínicas están bien balanceadas entre los dos grupos.

Characteristic	Ibrutinib (N = 136)	Chlorambucil (N = 133)
Age		
Median (range) — yr	73 (65–89)	72 (65–90)
≥ 70 yr — no. (%)	96 (71)	93 (70)
Male sex — no. (%)	88 (65)	81 (61)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	60 (44)	54 (41)
1	65 (48)	67 (50)
2	11 (8)	12 (9)
Diagnosis — no. (%)		
Chronic lymphocytic leukemia	123 (90)	126 (95)
Small lymphocytic lymphoma	13 (10)	7 (5)
Rai stage III or IV — no. (%)	60 (44)	62 (47)
Bulky disease ≥ 5 cm — no. (%)‡	54 (40)	40 (30)
Chromosome 11q22.3 deletion — no. (%)	29 (21)	25 (19)
Unmutated <i>IgHV</i> — no. (%)	58 (43)	60 (45)
Cytopenia at baseline — no. (%)		
Any cytopenia	72 (53)	73 (55)
Hemoglobin ≤ 11 g/dl	51 (38)	55 (41)
Platelet count $\leq 100,000/mm^3$	35 (26)	28 (21)
Absolute neutrophil count $\leq 1500/mm^3$	10 (7)	7 (5)
Lactate dehydrogenase		
Median (range) — U/liter	199 (52–1188)	195 (110–1347)
>250 U/liter — no. (%)	39 (29)	31 (23)
β_2-Microglobulin		
Median (range) — mg/liter	5 (2–20)	5 (1–39)
>3.5 mg/liter — no. (%)	85 (62)	89 (67)
Cumulative Illness Rating Scale score >6 — no. (%)§	42 (31)	44 (33)
Creatinine clearance <60 ml/min — no. (%)	60 (44)	67 (50)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	31 (1–241)	31 (1–294)

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 ensayo clínico, multicéntrico, fase 3. Fue un estudio no ciego, aunque un comité, cuyos miembros desconocían la asignación de tratamientos y el recuento de linfocitos, evaluaba la respuesta y la progresión de la enfermedad. Estratificación: Por región geográfica (Estados Unidos vs. fuera de Estados Unidos), por el ECOG PS (0, 1 vs 2) y la presencia de la enfermedad en estadio avanzado (estadio Rai \leq II frente a III-IV).

La variable principal fue SLP que es una variable intermedia subrogada y las variables secundarias fueron SG, RG y tasa de mejora sostenida hematológica.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La incidencia de la LLC aumenta con la edad, siendo la edad media en EEUU de 72 años. Aproximadamente un 70% de los paciente son diagnosticados con una edad a partir de los 65 años (14). En el ensayo los pacientes en tratamiento con ibrutinib tienen una edad media de 73 años.

Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con LLC que requieren tratamiento. Se excluyeron pacientes con del17p, donde ibrutinib ya ha demostrado su eficacia, pero se incluyeron pacientes con otros factores de mal pronóstico, 21% con del 11q y 43% con IGHV no mutado.

En pacientes con comorbilidades y/o no candidatos a FCR, el grupo comparador ideal debería haber recibido clorambucilo junto a obinutuzumab (categoría I en las guías de la NCCN) y no clorambucilo sólo; No obstante en marzo de 2013, fecha en la que comienza el ensayo, clorambucilo era considerado el tratamiento estándar. Sin embargo los resultados clínicos se vieron mejorados cuando se añadían AcMo (anti CD-20) a la terapia con clorambucilo (10,11)

5.2.b Tabla 5

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI/NO	
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente a clorambucilo, existiendo otras líneas terapéuticas más eficaces como por ejemplo obinutuzumab-clorambucilo (categoría 1 en las guías de la NCCN). Otras alternativas terapéuticas como ofatumumab-clorambucilo también han demostrado mayor eficacia que clorambucilo. Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con un ECOG 1 o 90.000 plaquetas podría ser candidato a FCR o un paciente de más de 70 años con ECOG 0 y se incluyeron en este estudio
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	El riesgo relativo de progresión o muerte fue un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib. (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28).
¿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.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con ECOG 1 podría ser candidatos o de 70 años con ECOG 0
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados se pueden aplicar a la práctica clínica ya que los pacientes por edad, factores de mal pronóstico y comorbilidades son representativos de la población. Teniendo en cuenta que en el ensayo sólo se incluyeron pacientes con buena función renal y hepática.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	La duración del estudio fue corta pero actualmente disponemos de datos más a largo plazo

C. Relevancia clínica de los resultados

Los resultados del estudio Resonate-2 demuestran que ibrutinib prolonga significativamente la supervivencia global (SG) (HR=0,16, IC del 95 por ciento de 0,05 a 0,56; P=0,001), ya que el 98 por ciento de los pacientes seguían con vida después de dos años, en comparación con el 85 por ciento de los asignados al grupo del clorambucilo.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) no se ha alcanzado en los pacientes tratados con ibrutinib y es de 18,9 meses en los del grupo de clorambucilo, lo que representa una

reducción estadísticamente significativa del 84 por ciento, del riesgo de muerte o de progresión en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28).

De acuerdo a la indicación aprobada para Ibrutinib, el comparador empleado en este ensayo no es el más apropiado ya que según las guías que se han consultado para realizar esta evaluación, obinutuzumab más clorambucilo es el esquema recomendado con categoría I en pacientes no candidatos a FCR.

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

Las tasas de respuesta global observadas con ibrutinib (86%) son similares a las de bendamustina-rituximab (88%) (12), aunque la población que recibió este último tratamiento no es comparable, principalmente por la edad media, 64 años vs 73 años en el caso de ibrutinib. Las tasas de RG son superiores a las obtenidas con otras alternativas como rituximab-clorambucilo u obinutuzumab-clorambucilo, 65.1% y 78.4%, respectivamente (10,11).

Las tasas de respuesta global obtenidas con ofatumumab-clorambucilo fueron 82%, pero en este ensayo las tasas obtenidas con clorambucilo fueron 66%, muy superiores a las de clorambucilo en el ensayo de obinutuzumab, 31,4%.

Las tasas de respuesta completa (4%) son inferiores a las de obinutuzumab-clorambucilo (20.7%) y ofatumumab-clorambucilo (14%). Sin embargo, así se confirma en un estudio reciente (15) esas tasas de RC es probable que se incremente al continuar el tratamiento con ibrutinib. De hecho, datos actualizados y publicados en ASH 2016 ponen de manifiesto que la tasa de RC a los 29 meses es un 18%.

En cuanto a la SLP, la mediana no se alcanzó en el ensayo con ibrutinib por lo que no se puede comparar con las otras alternativas terapéuticas. El HR con ibrutinib, 0.161 (0.091-0.283) fue muy similar al de obinutuzumab-C1b, HR 0.18 (0.13-0.24) y mejor que el de ofatumumab-C1b, HR 0.57 (0.45-0.72).

En cuanto a la SG, la magnitud de la diferencia frente a clorambucilo (HR, 0.16) es mayor a la que presentó la adición de fármacos antiCD20 a clorambucilo; HR, 0.41 en el caso de obinutuzumab-clorambucilo y HR, 0.91 en el caso de ofatumumab-clorambucilo. Es difícil valorar esta diferencia por ser poblaciones diferentes. Esta diferencia de poblaciones se pone de manifiesto en la SLP, ya que la SLP de clorambucilo en el ensayo de ibrutinib fue 18.9 meses, muy superior a la observada en el ensayo de obinutuzumab, 11.1 meses y a la del ensayo de ofatumumab, 13.1 meses.

En la siguiente tabla se pueden apreciar algunas diferencias que existían en las poblaciones de los distintos ensayos

	Obinutuzumab-C1b	Ofatumumab-C1b	Benda-R	Ibrutinib
Edad media	74	69	64	73
CIRS medio	8	9	Se desconoce	31%>6
IGHV no mutado (%)	62	57	61.8	43
del17 (%)	7	5	7.3	0
del11q (%)	16	19	19.1	21
SLP con clorambucilo (meses)	11.1	13.1	No se comparó con C1b	18.9

Como se ha comentado, estos estudios presentan poblaciones muy heterogéneas, **por lo que la tabla anterior muestra los datos a modo de resumen, y en ningún caso pueden ser tomados como una comparación indirecta.**

En un abstract publicado en ASH 2016 se recogen datos SLP a 5 años. Los resultados son superiores frente a las otras alternativas. La SLP no se ha alcanzado en pacientes con ibrutinib

como tratamiento de primera línea. En el caso de pacientes en recaída o refractarios (n=101), la mediana de SLP fue 52 meses. Se trataba de pacientes con una media de 4 tratamientos previos (con 1-2 tratamientos previos la mediana de SLP fue 63 meses, con 3 tratamientos previos mediana de 43 meses y ≥ 4 líneas previas, mediana de 39 meses). Entre dichos pacientes, un 34% presentaba del 17p, 35% con del11q y 78% con IGHV no mutado. Esto pone de manifiesto que la mediana de SLP alcanzada con ibrutinib es superior a la de los otros anti CD20 incluso en pacientes con peor pronóstico (18). La mediana de SLP para Obinutuzumab-C1b fue 29.2 meses y para Ofatumumab-C1b 22.4 meses

También han sido actualizados los resultados del RESONATE-2, a los 29 meses no se ha alcanzado la mediana de SLP. A los 24 meses el 89% de los pacientes estaba libre de progresión. La SG a 24 meses fue 95% frente al 84% de clorambucilo, considerando que en 55 pacientes del grupo de clorambucilo hubo entrecruzamiento (19).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

Alternativa terapéutica	Características del ensayo	Pacientes	RG(%RC)	Mediana SLP (meses)	Supervivencia global	Enfermedad residual mínima negativa
Obinutuzumab-C1b (10)	Fase III	333	78.4(20.7)	29.2	NA a 36 meses	19.5%
Ofatumumab-C1b (11)	Fase III	221	82(14)	22.4	NA a 28.9 meses	3.8%
Bendamustina-rituximab (12)	Fase II	117	88(23.11)	33.9		29.2%
Ibrutinib datos actualizados de RESONATE-2 (19)	Fase III	269	92 (18)	NA a 24 meses	NA a 24 meses	0% a 18 meses

Esta tabla no es una comparación indirecta, simplemente ilustra los resultados de los ensayos clínicos referenciados

En la última actualización de ASH sobre los resultados del ensayo RESONATE 2 a 28 meses se comunicaron datos de los 7 pacientes que con este tiempo de seguimiento habían recibido ya una terapia subsiguiente. A excepción de un paciente, todos recibieron quimioterapia clásica como rescate ((FCR [n=3], BR [n=2], clorambucilo [n=1], radiación [n=1]). Los resultados confirman que 6 de ellos siguen todavía en tratamiento tras 21 meses de seguimiento.

Si bien los datos de ibrutinib en pacientes refractarios a otras líneas son muy buenos hay mayor controversia con la efectividad de los tratamientos posteriores, variando entre 3 y 5.7 meses (21,22,23) (si no se tratan con nuevas moléculas aún no fácilmente disponibles como venetoclax, Duvelisib, Entospletinib)

La guía de la EMA anota que el conseguir en EMR negativo, independientemente del tratamiento y de la línea que lo consiga, aumenta la SLP y en el caso de las alternativas con un número finito ciclos fijos, el conseguirlo consigue que los pacientes estén más tiempo sin tratamiento, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf (Acceso 28/03/2017) si bien en cierto que da evidencia disponible en este sentido se ha llevado a cabo en pacientes tratados con inmunquimioterapia clásica, con un número de ciclos finitos y no con los nuevos agentes, por lo tanto no estamos seguros de la trascendencia de este hecho en un tratamiento continuo y con otro mecanismo de acción como el caso que nos ocupa.

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 existen.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Al no existir una comparación directa de los fármacos con indicación similar a ibrutinib, se podría recurrir a una comparación indirecta propia, pero se considera que no existen estudios óptimos para poder llevar a cabo comparaciones indirectas con ibrutinib, principalmente por tratarse de poblaciones no homogéneas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

a) ESMO (2015); Ver página 6 del presente informe.

b) NCCN Version 3.2016;

Pacientes sin del 11q y sin del17p

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^a (in order of preference) CLL without del(11q) or del(17p)/TP53 mutation	
<p><u>Frail patient, significant comorbidity</u> (not able to tolerate purine analogs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab + chlorambucil (category 1) • Ibrutinib^c (category 1) • Ofatumumab + chlorambucil • Rituximab + chlorambucil • Obinutuzumab (category 2B) • Rituximab (category 2B) • Chlorambucil (category 2B) • Pulse corticosteroids (category 3) 	<p><u>First-line therapy^b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ Obinutuzumab + chlorambucil (category 1) ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Ofatumumab + chlorambucil ▶ Rituximab + chlorambucil ▶ Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) ± rituximab^d ▶ Obinutuzumab (category 2B) ▶ Fludarabine^{e,f,g} ± rituximab (category 2B) ▶ Chlorambucil (category 2B) ▶ Rituximab (category 3) • Age <70 y without significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ FCR^e (fludarabine,^g cyclophosphamide, rituximab) (category 1)^d ◊ FR^e (fludarabine,^g rituximab) ◊ PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) ◊ Bendamustine ± rituximab^d
<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)</p> <p>See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p>	

Pacientes con del11q

First-line therapy^b

- **Age ≥ 70 y and younger patients with significant comorbidities**
 - ▶ **Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)**
 - ▶ **Ibrutinib^c (category 1)**
 - ▶ **Ofatumumab + chlorambucil**
 - ▶ **Rituximab + chlorambucil**
 - ▶ **Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) \pm rituximab^d**
 - ▶ **Cyclophosphamide, prednisone \pm rituximab**
 - ▶ **Reduced-dose FCR^{d,e,f,g}**
 - ▶ **Chlorambucil**
 - ▶ **Rituximab (category 3)**
- **Age < 70 y without significant comorbidities**
 - ▶ **Chemoimmunotherapy**
 - ◊ **FCR^{d,e,g}**
 - ◊ **Bendamustine \pm rituximab^d**
 - ◊ **PCR**
 - ◊ **Obinutuzumab + chlorambucil**

En pacientes no candidatos a FCR, tan sólo ibrutinib y obinutuzumab-clorambucilo aparecen con categoría 1.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

5.4.3 Opiniones de expertos

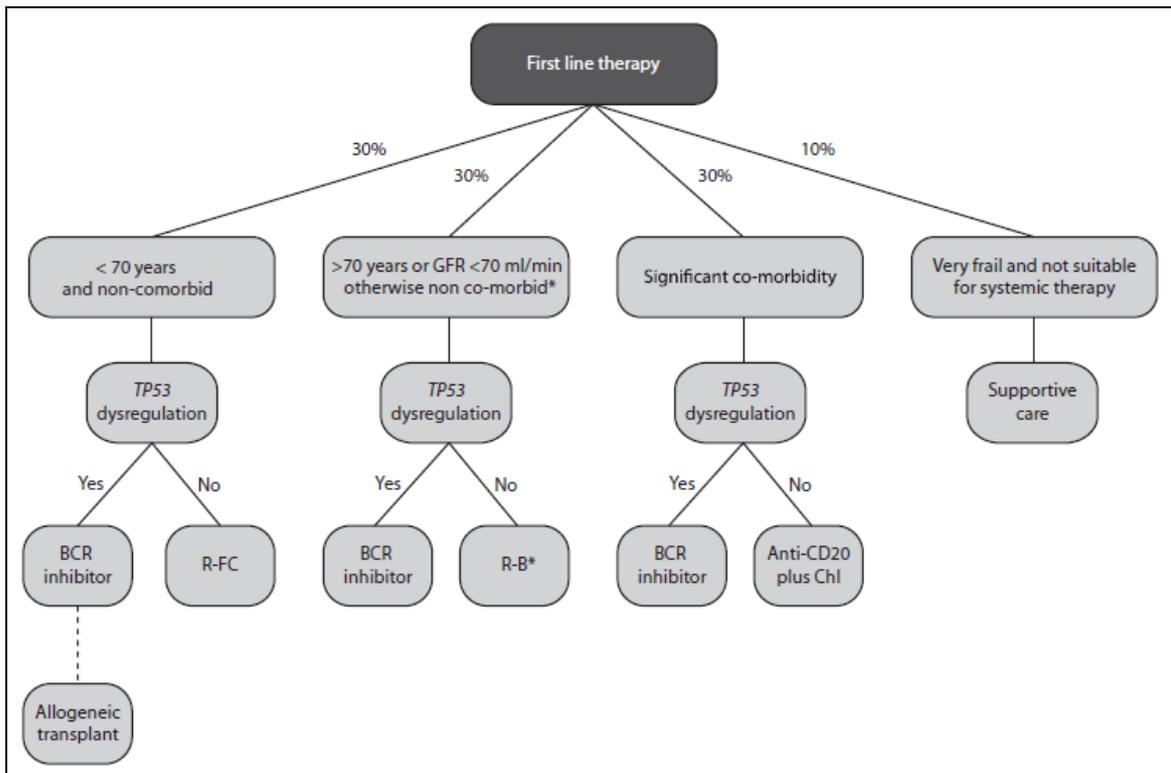
No disponibles referentes a ibrutinib como primera línea de tratamiento en LLC.

5.4.4 Otras fuentes.

Artículo de revisión: Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukemia (16)

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común entre los adultos y sigue siendo incurable, fuera del entorno de un trasplante alogénico de células madre. Los nuevos tratamiento orientados al receptor de células B (BCR) han surgido como un avance terapéutico prometedor en una variedad de neoplasias malignas de células B, incluyendo LLC. Ibrutinib se ha mostrado como un tratamiento muy eficaz en la LLC tanto en recaída como e primera línea. Varios estudios están en curso para evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea y sigue la investigación sobre inhibidores de Btk de nueva generación.

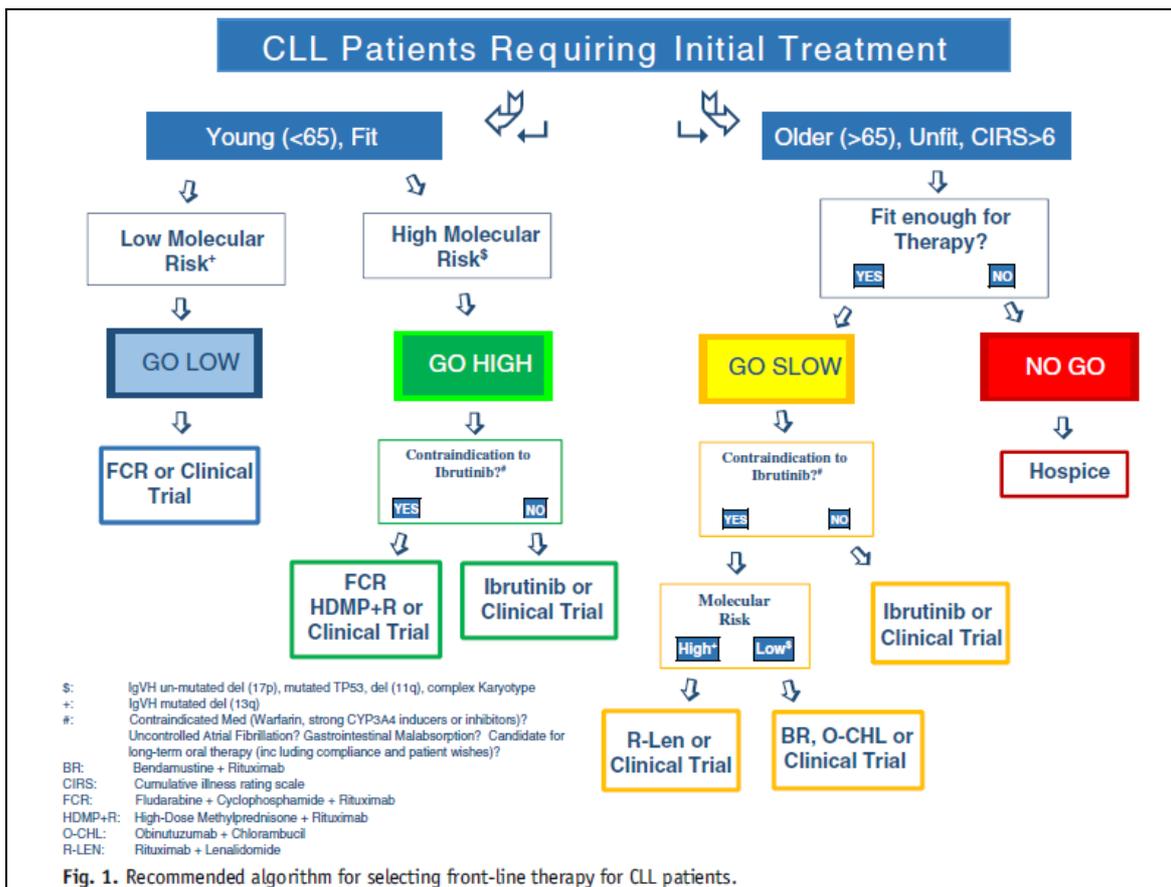
En una revisión realizada recientemente señalan como posible algoritmo de tratamiento (17):



Artículo de revisión: What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017? (20)

Pacientes jóvenes y sanos con enfermedad de bajo riesgo (IgVH mutada, del(13q)) se les debe ofrecer fludarabina, clorambucil y rituximab, mientras que pacientes con enfermedad de alto riesgo (IgVH no mutada, del (17p), del (11q) tratamiento con ibrutinib.

En lo que respecta a los pacientes mayores, valorar la capacidad de tolerar el tratamiento. Aquellos que tienen mal estado general y múltiples comorbilidades médicas deben ser considerados para cuidados paliativos solos. Sin embargo, los que tienen buen estado general se les puede ofrecer ibrutinib.



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 ($\geq 15\%$) 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.

La media de exposición en el caso de ibrutinib fue 17.4 meses frente a 7.1 meses en el caso de clorambucilo. El evento adverso más frecuente en el grupo de ibrutinib fue la diarrea (42%). Otras reacciones adversas a tener en cuenta y que aparecieron en más del 20% de los pacientes: fatiga, náusea, neutropenia, anemia, vómitos. No obstante, estos últimos eventos mencionados ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo.

La discontinuación de tratamiento por eventos adversos ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo que en el de ibrutinib, 23% y 9% respectivamente.

Cuando se compara con el brazo clorambucil, ibrutinib se asoció con mayores tasas de eventos de grado ≥ 3 (66% vs 52%) y reacciones adversas graves (41% vs 25%), pero un menor número de eventos adversos que provocaron la interrupción o reducción de la dosis.

Referencia: Burger JA, Tedeschi PM, Barr T. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015;373:2425-37. (13)					
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) en primera línea.					
Resultados de seguridad: Cualquier Grado de Toxicidad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ibrutinib N (135)	Clorambucilo N (132)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Diarrea	57(42%)	22(17%)	0.25(IC95%:0.15 a 0.36)	<0,05	4 (3 a 7)
-Fatiga	41(30%)	50(38%)	-0.07(IC95%: -0.18 a 0.03)		
-Náusea	30(22%)	52(39%)	-0.17 (IC95%: -0.28 a -0.06)	<0,05	6 (4 a 16)
-Tos	30(22%)	20(15%)	0.07(IC95%: -0.02 a 0.16)		
-Edema	25(19%)	12(9%)	0.09(IC95%: 0.01 a 0.17)	<0,05	11 (6 a 83)
-Sequedad de ojo	23(17%)	6(5%)	0.12(IC95%: 0.05 a 0.19)	<0,05	8 (5 a 19)
-Artralgia	22(16%)	9(7%)	0.09(IC95%: 0.01 a 0.17)	<0,05	11 (6 a 53)
-Neutropenia	21(16%)	30(23%)	-0.07(IC95%: -0.16 a 0.02)		
-Vómitos	18(13%)	27(20%)	-0.07(IC95%: -0.16 a 0.01)		
Eventos adversos ≥ 3					
-Neutropenia	14(10%)	24(18%)	-0.07(IC95%: -0.16 a 0.05)		
-Anemia	8(6%)	11(8%)	-0.02(IC95%: -0.08 a 0.03)		
-Hipertensión	6(4%)	0	0.04(IC95%: 0.01 a 0.07)	<0,05	23 (13 a 100)
-Neumonía	5(4%)	2(2%)	0.02(IC95%: -0.01 a 0.06)		
-Diarrea	5(4%)	0	0.03(IC95%: 0.005 a 0.06)	<0,05	27 (14 a 200)
-Erupción maculopapular	4(3%)	2(2%)	0.01(IC95%: -0.02 a 0.05)		
-Disminución recuento plaquetas	4(3%)	1(1%)	0.02(IC95%: -0.01 a 0.05)		
-Dolor abdominal	4(3%)	1(1%)	0.02(IC95%: -0.01 a 0.05)		
-Hiponatremia	4(3%)	0	0.03(IC95%: 0.001 a 0.05)	<0,05	34 (17 a 1000)
-Trombocitopenia	3(2%)	8(6%)	-0.03(IC95%: -0.08 a 0.009)		
-Neutropenia febril	3(2%)	3(2%)	-0.001(IC95%: -0.03 a 0.03)		
-Infección superior tracto respiratorio	3(2%)	2(2%)	0.007(IC95%: -0.02 a 0.04)		
-Derrame pleural	3(2%)	1(1%)	0.01(IC95%: -0.01 a 0.04)		
-Celulitis	3(2%)	0	0.02(IC95%: -0.003 a 0.04)		
-Fatiga	1(1%)	7(5%)	-0.04(IC95%: -0.08 a 0.005)		
-Sincope	1(1%)	3(2%)	-0.015 (IC95%: -0.04 a 0.01)		
-Anemia hemolítica	0	3(2%)	-0.02(IC95%: -0.04 a 0.003)		
Eventos adversos serios					
-Neumonía	5(4%)	2(2%)	0.02(IC95%: -0.01 a 0.06)		
-Carcinoma basocelular	5(4%)	0	0.03(IC95%: 0.005 a 0.06)	<0,05	27 (14 a 200)
-Hiponatremia	3(2%)	0	0.02(IC95%: -0.003 a 0.04)		
-Pirexia	1(1%)	5(4%)	-0.03(IC95%: -0.06 a 0.005)		

Efectos adversos de interés:

Eventos hemorrágicos: 47,4% de los 135 sujetos tratados con Ibrutinib experimentó un evento hemorrágico de cualquier grado; los eventos hemorrágicos más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron contusión (8,1%), aumento de la tendencia a tener moretones (5,9%), epistaxis (5,9%), y hematuria (5,9%). Aproximadamente la mitad de los sujetos en el grupo de ibrutinib (53,3%) utilizaba tratamiento anticoagulante concomitante y / o medicación antiplaquetaria en cualquier momento durante el período de tratamiento del estudio.

Leucostasis: Ningún caso en este estudio.

Arritmias: Aparecieron en el 14,8% de los pacientes tratado con ibrutinib. La mayoría de las arritmias cardíacas fueron de grado 1 ó 2 en gravedad, y muy pocos (<2%) condujo a a la reducción de dosis o la suspensión. Ninguno de estos eventos fue fatal en el grupo de ibrutinib. El tiempo medio de aparición de la fibrilación auricular y / o flutter auricular fue de aproximadamente 3 meses después de la iniciación de la terapia con ibrutinib (mediana, 99 días), con sólo 1 sujeto que tuvo un inicio del evento dentro del primer mes de tratamiento.

Otros tumores malignos: Teniendo en cuenta todos los ensayos de ibrutinib, se comprueba que la incidencia de cáncer de piel no melanoma fue mayor con ibrutinib que con el comparador (6.1% vs 2.3%).

Trastornos gastrointestinales: El porcentaje de sujetos con un evento gastrointestinal de grado 3 o 4 fue 9,6% para el grupo ibrutinib y 4,5% para el grupo clorambucil, y ningún evento fue fatal. La diarrea (3,7%) y dolor abdominal (3,0%) fueron los más frecuentes.

Hipertensión: Se observó un 4% de pacientes con hipertensión grado 3, todos ellos se manejaron con antihipertensivos y no requirieron disminución de dosis ni suspensión de ibrutinib; ningún caso de grado 4 ó 5.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponibles.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Acontecimientos hemorrágicos. Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado.

Fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular.

Cáncer de piel distinto del melanoma, más frecuente que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios de fase III comparativos aleatorizados.

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 se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

-Insuficiencia Hepática: Ibrutinib se metaboliza en el hígado. 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).

Interacciones:

Ibrutinib es metabolizado por el citocromo P450 enzima 3A. Está contraindicado el uso de Ibrutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 6: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica®	Obinutuzumab- clorambucilo (gazyvaro®)	R-Bendamustina Mabthera® + Levact®/EFG	Ofatumumab-clorambucilo Arzerra®
Precio unitario (PVL+IVA) *	Ibrutinib 140mg cápsulas c/ 90: 6.846,5 € Coste/unidad: 76.1€	Obinutuzumab 1000 mg : 4129 €	Rituximab 500mg: 1283,9 €/ Bendamustina 100mg: 170,9€	Ofatumumab 100mg: 2.249,5 €
Posología	420mg/día	Clorambucilo: 0.5 mg/Kg (1 a 15) Obinutuzumab: 1000 mg días 1,8,15 (ciclo 1) /28 días y día 1: 1000mg (ciclos 2 a 6) /28 días	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 375mg/m2 D0 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 500mg/m2 D1 cada 28 días (Total 168 días)	Ciclo 1: 300 mg (día 1) y 1000 mg (día 8)/28 días Ciclos posteriores: 1000 mg (día 1) /28 días
Coste 28 días	6.390,02 €	Ciclo 1: 12.386,4 € Ciclos 2-6: 4129 €	Ciclo 1: 2.103,7 Ciclos 2 a 6: 2.665,5	Ciclo 1: 2.924 € Ciclos 2 a 6: 2250 €
Coste 168 días	38.340,15 €	33.030,4 €	15.431,2 €	14.172 €
Coste (mediana) 2 años	166598,2€	33.030,4 €	15.431,2 €	14.172 €
Coste tratamiento completo	SLP: NA	TOTAL: 33.030,4 € SLP: 29.2 meses	TOTAL = SLP: 33.9 meses	Se recibieron 6 ciclos de media (siendo 12 ciclos el máximo posible) TOTAL: 14.172 € (6 ciclos) TOTAL: 28.354 € (12 ciclos) SLP: 22,4 meses
Costes directos asociados **	---	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia a 2 años	+ 133567,8€	referencia	- 17599,2 €	- 18858,4 €

	Precio mg notificado	sc	mg por ciclo 1 /m2	mg ciclo 1	Coste ciclo 1	mg por ciclo 2-6 /m2	mg ciclo 2	coste ciclos 2-6	coste 6 ciclos
Bendamustina	1,7 €	1,75	140	245	418,6 €	140	245	418,6 €	2.511,6 €
Rituximab	2,6 €	1,75	375	656,25	1.685,1 €	500	875	2.246,8 €	12.919,4 €
Ambos					2.103,7 €			2.665,5 €	15.431,0 €

Nos encontramos con el problema de que ibrutinib se administra de forma continua, mientras que el resto de pautas mostradas tienen una duración finita en el tiempo, con lo que el coste de ibrutinib aumenta

en el tiempo, mientras que el resto, existe un periodo (TTNT: tiempo hasta nuevo tratamiento) en el que el paciente se encuentra libre de tratamiento, y por tanto de efectos adversos y costes

En el caso de obinutuzumab (24) el tiempo hasta nuevo tratamiento es de 51.1 meses (median TTNT 51.1&38.2 meses, HR 0.57, CI 0.44-0.74), lo que implica que a los 4.25 años (51.1 meses) la mitad de los pacientes estaban sin tratamiento, por lo que desde el fin del ciclo 6 (5,5 meses) hasta ese tiempo la mitad de los pacientes pasan 45 meses sin tratamiento alguno, mientras que con rituximab-Cb ese TTNT fue de 38.2 meses, lo que hace que teniendo en cuenta una hipotética segunda línea con un nuevo agente de alto coste como el evaluado, cualquier terapia que retrase un segundo tratamiento debe tenerse en cuenta, pues disminuye los costes post-progresión

Debido a posibles variaciones en el mercado (introducción de biosimilares, ampliación de indicaciones y bajadas de precio) nos plantearemos un escenario con diversos descuentos aplicables, con lo que haremos un análisis de sensibilidad con distintos descuentos

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental. Análisis de sensibilidad

Tabla 6: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
Medicamento				
	Ibrutinib Imbruvica®	Obinutuzumab- clorambucilo (gazyvaro®)	R-Bendamustina Mabthera®/biosimilar + Levact®/EFG	Ofatumumab-clorambucilo Arzerra®
Precio unitario (PVL+IVA) *	Ibrutinib 140mg cápsulas c/ 90: 4088.4 € Coste/unidad: 45.4€	Obinutuzumab 1000 mg : 3.026 €	Rituximab 500mg: 1283,9 €/ Bendamustina 100mg: 170,9€	Ofatumumab 100mg: 2.249,5 €
Posología	420mg/día	Clorambucilo: 0.5 mg/Kg (1 a 15) Obinutuzumab: 1000 mg días 1,8,15 (ciclo 1) /28 días y día 1: 1000mg (ciclos 2 a 6) /28 días	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 375mg/m2 D0 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 500mg/m2 D1 cada 28 días (Total 168 días)	Ciclo 1: 300 mg (día 1) y 1000 mg (día 8)/28 días Ciclos posteriores: 1000 mg (día 1) /28 días
Coste 28 días	3.815,88 €	Ciclo 1: 9.078,45 € Ciclos 2-6: 3.026 €	Ciclo 1: 1665.6 € Ciclos 2 a 6: 2081.3 €	Ciclo 1: 1.274 € Ciclos 2 a 6: 980 €
Coste 168 días	22.895,31 €	24209.2 €	12.072 €	6.173,37 € (6 ciclos)
Coste 2 años	99.485,57 €	24209.2 €	12.072 €	12.052,77 € (12 ciclos)
Coste tratamiento completo	SLP: NA	TOTAL: 24209.2 € SLP: 29.2 meses	TOTAL = 12.072 € SLP: 33.9 meses	Se recibieron 6 ciclos de media (siendo 12 ciclos el máximo posible) TOTAL: 6.173,3 € (6 ciclos) TOTAL: 12.052,7 € (12 ciclos) SLP: 22,4 meses
Costes directos asociados **	---	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia a 2 años	+75.276 €	referencia	-12.137 €	-12.156,€

	Precio mg notificado	sc	mg por ciclo 1 /m2	mg ciclo 1	Coste ciclo 1	mg por ciclo 2-6 /m2	mg ciclo 2	coste ciclos 2-6	coste 6 ciclos
Bendamustina	1,7 €	1,75	140	245	418,6 €	140	245	418,6 €	2.511,6 €
Rituximab	1,9 €	1,75	375	656,25	1.247,0 €	500	875	1.662,7 €	9.560,3 €
Ambos					1.665,6 €			2.081,3 €	12.071,9 €

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se han considerado

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

Al no haberse alcanzado la mediana de la SLP no podemos calcular el coste eficacia incremental de esta variable

Coste Eficacia Incremental (CEI).

<i>N Engl J Med 2015;373:2425-37. (13)</i>	Tipo de resultado	Ibrutinib	clorambucilo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
-Tasa de supervivencia global a 24 meses	Principal	98%	85%	8 (6-14)	166.598,2€	1.332.785 € (999.589 €- 2.332.374 €)

Interpretación: Según los datos del estudio pivotal y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo a los 2 años, el coste adicional estimado es 1.332.785 €, aunque también es compatible con un CEI entre 999.589 € y 2.332.374 €

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias. Análisis de sensibilidad

<i>N Engl J Med 2015;373:2425-37. (13)</i>	Tipo de resultado	Ibrutinib	clorambucilo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
-Tasa de supervivencia global a 24 meses	Principal	98%	85%	8 (6-14)	99.485 €	795.880€ (596.910€- 1.392.790€)

El coste del clorambucilo lo consideramos irrelevante

Interpretación: Según los datos del estudio pivotal y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo a los 2 años, el coste adicional estimado es 795.880€, aunque también es compatible con un CEI entre 596.910€ y 1.392.790€

Respecto a obinutuzumab, al no existir evidencia de superioridad de eficacia de uno sobre otro tampoco podemos hacer el CEI

Haciendo una comparación indirecta no ajustada con los datos de supervivencia publicados en el IPT de obinutuzumab frente a clorambucilo obtenemos el siguiente CEI

Coste Eficacia Incremental (CEI)

	Tipo de resultado	Obinutuzumab +clorambucilo	clorambucilo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
-Tasa de supervivencia global	Principal	90.8%	79.7%	10 (6-34)	33.030.4€	330.300 €(198182,4€- 1123033,6€)

Interpretación: Según los datos del IPT y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo, el coste adicional estimado es 330.300 €, aunque también es compatible con un CEI entre 198.182 € y 1.123.033 €

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias. Análisis de sensibilidad						
	Tipo de resultado	Obinutuzumab +clorambucilo	clorambucilo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
-Tasa de supervivencia global	Principal	90.8%	79.7%	10 (6-34)	24209.2 €	242.092 € (145.255 €- 823.112 €)

Interpretación: Según los datos del IPT y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo, el coste adicional estimado es 242.092 €, aunque también es compatible con un CEI entre 145.255 € y 823.112 €.

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

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	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
8	166.598,2€	8	1.332.785 €	1

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 8 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será 1.332.785 euros en dos años. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1

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

No aplica

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Es un fármaco oral con un perfil manejable de efectos adversos, con el inconveniente del tratamiento continuo frente a sus competidores, que por un lado presentan el inconveniente de que al ser intravenosos requieren ingresos e infusiones en unidades de día, pero por otro al tener una duración limitada en el tiempo, y conseguir largos periodos sin tratamiento, permiten al paciente con buenas respuestas espaciar sus visitas al hospital de forma muy prolongada

8.1 Descripción de la conveniencia

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

Ibrutinib ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento anterior, o bien como tratamiento de primera línea.

Se administra a una dosis de 420 mg/día hasta toxicidad o progresión.

a) EFICACIA:

La autorización de ibrutinib como tratamiento de primera línea para la LLC se basó en estudio pivotal RESONATE-2 (13) que se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, fase 3. Fue en estudio no ciego, aunque un comité, cuyos miembros desconocían la asignación de tratamientos y el recuento de linfocitos, evaluaba la respuesta y la progresión de la enfermedad. Los datos demostraron que ibrutinib ofrecía una mejora significativa en todos los criterios de evaluación de eficacia, frente a clorambucilo en pacientes con 65 años o más con LLC de reciente diagnóstico. La tasa de SLP a los 18 meses fue del 90% para ibrutinib frente al 52% de clorambucilo.

Ibrutinib también prolongó considerablemente la SG (HR=0,16% CI, 0,05, 0,56; P=0,001), con una tasa de supervivencia de 24 meses del 98%, en comparación con el 85% para los pacientes del grupo de clorambucilo. Estos resultados también se mantuvieron en pacientes con factores de mal pronóstico (delección 11q, IGHV no mutada, etc.). Durante el periodo de seguimiento de 18.4 meses, 3 pacientes murieron en el grupo de ibrutinib, uno por una infección por Klebsiella y los otros dos por causas desconocidas. 17 pacientes fallecieron en el grupo de clorambucilo, siendo las causas más comunes la progresión de la enfermedad e infecciones. Debido a la inmadurez de estos datos, el resultado en pacientes con mejor pronóstico aún no se ha descrito, y se analizarán en el estudio de extensión PCYC-1116.

En relación a la tasa de respuesta, las diferencias fueron estadísticamente significativas, 86% en el grupo de ibrutinib frente a un 35% en el grupo de clorambucilo. Un 4% lograron RC en el grupo de ibrutinib frente a un 2% en el grupo con clorambucilo.

Otra de las variables medidas fue la respuesta hematológica, se comprobó que entre los pacientes con anemia en un principio, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ibrutinib lograron una mejora sostenida en los valores de hemoglobina (84% vs 45%, p<0.001). Algo similar ocurrió en aquellos pacientes con plaquetopenia, un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con ibrutinib logró una mejora sostenida en el recuento de plaquetas (77% vs 43%, p=0.005).

Respecto a otras opciones terapéuticas empleadas en pacientes con LLC no candidatos a FCR (Obinutuzumab-Clb, Ofatumumab-Clb, Bendamustina-Rituximab), no se dispone de estudios de comparaciones directas y no puede llevarse a cabo comparaciones indirectas adecuadas, por la diferencia de poblaciones incluidas en los ensayos. Existen diversos ensayos que comparan y asocian ibrutinib a otros anti CD 20 (FCR; BR; obinutuzumab-clorambucilo) (NCT02048813, NCT01886872, NCT02264574, and EudraCT number, 2013-001944-76)

En cuanto a la SLP, la mediana no se alcanzó en el ensayo con ibrutinib por lo que no se puede comparar con las otras alternativas terapéuticas. El HR con ibrutinib, 0.161 (0.091-0.283) fue muy similar al de obinutuzumab-Clb, HR 0.18 (0.13-0.24) y mejor que el de ofatumumab-Clb, HR 0.57 (0.45-0.72).

Respecto a la SG, la magnitud de la diferencia frente a clorambucilo (HR, 0.16) es mayor a la que presentó la adición de fármacos antiCD20 a clorambucilo; HR, 0.41 en el caso de obinutuzumab-clorambucilo y HR, 0.91 en el caso de ofatumumab-clorambucilo. Es difícil valorar esta diferencia

por ser poblaciones diferentes y el bajo número de eventos. Esta diferencia de poblaciones se pone de manifiesto en la SLP, ya que la SLP de clorambucilo en el ensayo de ibrutinib fue 18.9 meses, muy superior a la observada en el ensayo de obinutuzumab, 11.1 meses y a la del ensayo de ofatumumab, 13.1 meses. No obstante, en ASH 2016 se publicaron datos de SLP a 5 años. En el caso de pacientes en recaída o refractarios (n=101), la mediana de SLP fue 52 meses. Se trataba de pacientes con una media de 4 tratamientos previos. Entre dichos pacientes, un 34% presentaba del 17p, 35% con del11q y 78% con IGHV no mutado. Esto pone de manifiesto que la mediana de SLP alcanzada con ibrutinib es muy superior a la de los otros anti CD20 incluso en pacientes con peor pronóstico. La mediana de SLP para Obinutuzumab-C1b fue 29.2 meses y para Ofatumumab-C1b 22.4 meses

b) SEGURIDAD:

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 15\%$) 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.

En el ensayo RESONATE-2 el evento adverso más frecuente en el grupo de ibrutinib fue la diarrea (42%). Otras reacciones adversas a tener en cuenta y que aparecieron en más del 20% de los pacientes: fatiga, náusea, neutropenia, anemia, vómitos. No obstante, estos últimos eventos mencionados ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo.

Cuando se compara con el brazo clorambucil, ibrutinib se asoció con mayores tasas de eventos de grado ≥ 3 (66% vs 52%) y reacciones adversas graves (41% vs 25%), pero un menor número de eventos adversos que provocaron la interrupción o reducción de la dosis. La discontinuación de tratamiento por eventos adversos ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo que en el de ibrutinib, 23% y 9% respectivamente.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Otro de los efectos adversos a vigilar es la aparición de fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular.

El porcentaje de sujetos con un evento gastrointestinal de grado 3 o 4 fue 9,6% para el grupo ibrutinib y 4,5% para el grupo clorambucil, y ningún evento fue fatal. La diarrea (3,7%) y dolor abdominal (3,0%) fueron los más frecuentes.

Se observó un 4% de pacientes con hipertensión grado 3, todos ellos se manejaron con antihipertensivos y no requirieron disminución de dosis ni suspensión de ibrutinib; ningún caso de grado 4 ó 5.

Teniendo en cuenta todos los ensayos de ibrutinib, se comprueba que la incidencia de cáncer de piel no melanoma fue mayor con ibrutinib que con el comparador (6.1% vs 2.3%).

c) ADECUACIÓN:

Es un fármaco oral con un perfil manejable de efectos adversos si bien los datos en vida real muestran que hasta el 40% de los pacientes presentan discontinuación del tratamiento, siendo la intolerancia y no la progresión el principal motivo de abandono de la terapia ²⁵

d) COSTE

Presenta un coste que supera los umbrales habitualmente aceptados por agencias reguladoras que lo marcan. Tiene el aspecto diferencial ser un tratamiento hasta progresión o intolerancia, mientras que las posibles alternativas son un tratamiento finito en el tiempo que puede evitar tanto costes como efectos adversos innecesarios

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)

Dado que entre obinutuzumab e ibrutinib no es posible establecer la superioridad de uno sobre otro, la elección del tratamiento se realizará según criterios de eficiencia. Esta consideración será revisada en caso de modificaciones posteriores de precio o nueva evidencia.

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

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. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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; 111:5446-56.
4. 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.
5. Wierda WG. Making Advances in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3162–4.
6. Eichorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab shows superior efficacy in comparison to Bendamustine and Rituximab in previously untreated and physically fit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG) (CLL10 Study).
7. 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.

8. 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]. [cited 2016 jul 18].
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26: Suppl 5: 78-84.
10. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(12): 1101-10.
11. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (complement 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873-83.
12. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase ii trial of the german chronic lymphocytic leukemia study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(26): 3209-16.
13. Burger JA, Tedeschi PM, Barr T et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *N Eng J Med* 2015; 373: 2425-37.
14. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*. 2015; 90(5): 446-60.
15. Byrd J, Furman R, Coutre S et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497-2506.
16. Maddocks K and Jones J. Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia. *Seminars in Oncology* 43 (2016) 251–259.
17. Routledge DJM y Bloor A. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 351–367.
18. O'Brien et al. ASH 2016. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia.
19. Barr et al. ASH 2016, Updated Efficacy/Safety RESONATE-2.
20. Voorhies BN, Stephens DM. What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017?. *Current Treatments Options in Oncology* (2017) 18: 12.
21. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nature communications*. 2016;7:11589
22. Sandoval-Sus JD, Chavez JC, Dalia S, Bello CM, Shah BD, Ho VQ, et al. Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia after Ibrutinib Discontinuation Outside Clinical Trials: A Single Institution Experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2015;126(23):Abstract 2945.
23. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-2067.
24. Valentin Goede et al.. "Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 126, no. 23 (2015): 1733. Accessed March 27, 2017. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1733>
25. Mato AR, Lamanna N, Ujjani CS, et al. Toxicities and outcomes of ibrutinib-treated patients in the united states: Large retrospective analysis of 621 real world patients *Blood* 2016 128:3222

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:** Pablo Nieto Guindo P¹, Sierra García F².
- **Institución en la que trabaja:** H. Torrecárdenas
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Pablo Nieto Guindo
- 2-Tutor/a: Francisci Sierra García
- 3-Revisor/a externo/a

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

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)	<p>Apartado 1. Indicación clínica solicitada Leucemia Linfática Crónica (LLC) en primera línea en pacientes no candidatos a Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR).</p> <p>Propuesta. Leucemia Linfática Crónica (LLC) que no han sido previamente tratados ibrutinib tiene indicación aprobada para el tratamiento de la LLC en primera línea independientemente de las características basales y el perfil citogenético de los pacientes y así debería aparecer recogido al principio del informe¹</p>	Si bien es cierto que tiene dicha indicación, este informe nos fue solicitado como tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a FCR. En un futuro es probable que se realice un informe que compare ibrutinib vs FCR en pacientes fit.
Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)	<p>Apartado 3.2.b. 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% (4) y un 88% de SG a 6 años (5). En mayores de 65 años se puede considerar rituximab-bendamustina (R-B), pese a que consigue menos remisiones completas que FCR, se asocia con menor incidencia de infecciones graves (6).</p> <p>En el informe de la EMA sobre ibrutinib (EPAR), resaltan que el tratamiento con ibrutinib en los pacientes candidatos a fludarabina no supone ningún riesgo añadido sino todo lo contrario, se espera que sean los pacientes en los que los resultados del fármaco sean mejores²: Los datos del ensayo PCYC-1102 a 5 años de los pacientes en primera línea que si eran candidatos en pacientes susceptibles de recibir un análogo de la purina arrojan evidencia de la eficacia de ibrutinib en este tipo de pacientes³</p> <p>Propuesta: Añadir Tal y como dice la Agencia Europea en el informe EPAR, ibrutinib es una opción de tratamiento más en estos pacientes.</p>	Se acepta
Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)	<p>Apartado 8. Es un fármaco oral con un perfil manejable de efectos adversos, con el inconveniente del tratamiento continuo frente a sus competidores, que si bien, al ser intravenosos y requerir ingresos en unidades de día, al tener una duración limitada en el tiempo, y conseguir largos periodos sin tratamiento, permiten al paciente "olvidarse" de la enfermedad</p> <p>En cuanto a la comodidad de administración, el tratamiento oral, evita que el paciente no tenga que acudir al hospital, el tiempo de administración y el ingreso en el hospital de día y las posibles reacciones a la perfusión, sin duda debería tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento.</p> <p>Sobre la preferencia del paciente, existen estudios científicos que demuestran la preferencia de los pacientes con cáncer de recibir un tratamiento oral comparado con recibir un tratamiento intravenoso.</p> <p>Acerca de la tolerabilidad, en la alegación 2 se detalla el perfil de toxicidad del resto de alternativas, si bien es necesario resaltar que se ha comprobado que la mielotoxicidad de la inmunoterapia se mantiene tras finalizar el tratamiento, incluso a veces no revierte⁴. Es por ello que se considera que la expresión "olvidarse de la enfermedad" es un juicio de valor y por lo tanto se solicita retirarla.</p> <p style="text-align: center;">PROPUESTA</p> <p><u>Es un fármaco oral, indicado en monoterapia que tiene un perfil manejable de efectos adversos respecto al resto de alternativas. La posibilidad de evitar desplazamientos al paciente, infusiones e ingresos en unidades de día en población fundamentalmente anciana debería tenerse en cuenta a la hora de decidir el tratamiento. Se ha demostrado la preferencia de los pacientes con cáncer por los tratamientos orales.</u></p>	<p>Se acepta parcialmente. La administración oral de ibrutinib tiene la ventaja de evitar el ingreso en las unidades de día pero sigue siendo un fármaco de dispensación hospitalaria.</p> <p>Respecto a que la mielotoxicidad de la inmunoterapia se mantiene tras finalizar el tratamiento, hay evidencia para el esquema FCR y como indica la referencia mostrada en la alegación, indica que se debe analizar la aparición de infecciones, pero que dicha inmunosupresión es recuperable con el tiempo (6 months and 9 months after therapy, the prevalence of grade 2 to 4 cytopenia was 24% and 12%, respectively)</p> <p>Sin embargo no parece que esto ocurra para los esquemas anti CD 20-clorambucilo, que es al que nos referimos cuando afirmamos que el tiempo hasta nuevo tratamiento es de 51.1 meses, lo que implica que a los 4.25 años (51.1 meses) la mitad de los pacientes estaban sin tratamiento, y por lo tanto, y se dice entre comillas, es una forma de "olvidarse de la enfermedad", si bien se redacta de forma menos "juiciosa"</p> <p style="text-align: right;">Además los datos en vida real muestran que hasta el 40% de los pacientes presentan discontinuación del tratamiento, siendo la intolerancia y no la progresión el principal motivo de abandono de la terapia Mato AR, Lamanna N, Ujjani CS, et al. Toxicities and outcomes of ibrutinib-treated patients in the united states: Large retrospective analysis of 621 real world patients [abstract]. Blood. 2016;128(22)</p>
Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)	<p>Apartado 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas. Se solicita incorporar la comparación indirecta publicada en el EPAR.</p>	

Figure 5. Historical Comparison of Progression-Free Survival in Patients with Treatment Naïve CLL vs. Progression-Free Survival for Study 1115 Based on Investigator Assessment

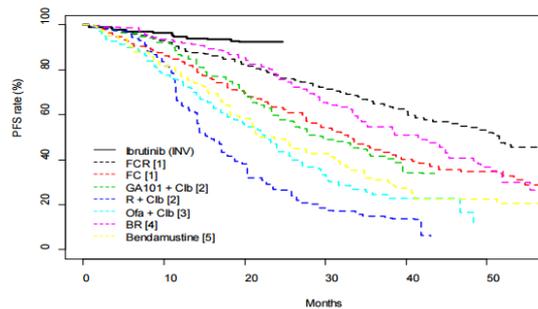
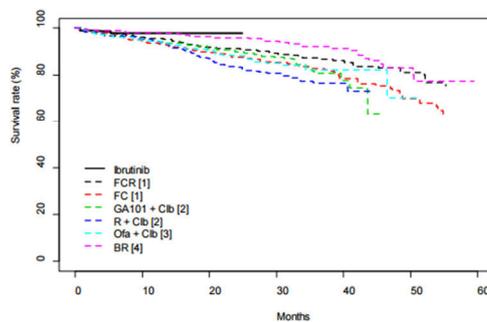


Figure 6. Historical Comparison of Overall Survival in Patients with Treatment-Naïve CLL vs. Overall Survival for Study 1115 Based on Investigator Assessment



No se acepta. Nos parece que es una comparación indirecta que puede inducir a error, ya que las poblaciones de los estudios no son comparables. Véase el apartado 5.2.C. del informe donde se especifican algunas de estas diferencias.

Apartado 5.2.b Tabla 5

5.2.b Tabla 5 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	
	SI/NO
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO

Se compara el fármaco frente a clorambucilo, existiendo otras líneas terapéuticas más eficaces como por ejemplo obinutuzumab-clorambucilo (categoría 1 en las guías de la NCCN). Otras alternativas terapéuticas como ofatumumab-clorambucilo también han demostrado mayor eficacia que clorambucilo.

Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con un ECOG 1 o 90.000 plaquetas podría ser candidato a FCR o un paciente de más de 70 años con ECOG 0 y se incluyeron en este estudio

Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)

No ha sido posible incluir como comparador otras combinaciones de quimioterapia y anticuerpos anti CD-20 como ofatumumab -clorambucilo o obinutuzumab - clorambucilo puesto que en el momento de iniciar el reclutamiento del ensayo RESONATE 2 no había resultados publicados de estas alternativas^{5,6}.

Aun no considerándose válido por las guías clínicas a día de hoy, se ha demostrado que clorambucilo es un tratamiento muy común en la práctica clínica española. Prueba de ello es el poster publicado en el pasado congreso de la Sociedad Andaluza de Hematología en el que se reconocía que el tratamiento más prescrito a los pacientes mayores de 70 años es el clorambucilo⁷.

Propuesta: Se compara el fármaco frente a clorambucilo, que se consideraba el tratamiento de elección según las guías clínicas en el momento en el que se diseñó el protocolo del estudio. A pesar de que en las guías clínicas a día de hoy la recomendación es el tratamiento con clorambucilo+anti CD20, clorambucilo en monoterapia sigue siendo el tratamiento de elección en los pacientes mayores en práctica clínica real, según nos confirma la evidencia publicada

No criticamos la elección del comparador o la ética o el diseño del ensayo, ya que estamos de acuerdo que ese tratamiento era adecuado cuando se diseñó el estudio, pero eso no es óbice para que hoy en día no lo consideremos el comparador ideal

<p>Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)</p>	<p>Apartado C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. Se solicita matizar la siguiente frase de tal manera que recoja la última evidencia publicada: Si bien los datos de ibrutinib en pacientes refractarios a otras líneas son muy bueno hay mayor controversia con la efectividad de los tratamientos posteriores, variando entre 3 y 5.7 meses (21,22,23) (si no se tratan con nuevas moléculas aún no fácilmente disponibles como venetoclax, Duvelisib, Entospletinib).</p> <p>Si bien es cierto que la evidencia de los rescates a ibrutinib en recaída refractario es una información relevante, se considera que la eficacia de cualquier tratamiento de rescate en la LLC se ve reducido según aumentan el número de líneas de tratamiento. Por lo tanto, en un informe que valora únicamente la indicación en primera línea debería incorporarse de manera prioritaria la evidencia publicada exclusivamente en esta población. Propuesta: se solicita modificar el texto según lo siguiente: <u>En la última actualización de ASH sobre los resultados del ensayo RESONATE 2 a 28 meses se comunicaron datos de los 7 pacientes que con este tiempo de seguimiento habían recibido ya una terapia subsiguiente. A excepción de un paciente, todos recibieron quimioterapia clásica como rescate ((FCR [n=3], BR [n=2], chlorambucil [n=1], radiation [n=1]). Los resultados confirman que 6 de ellos siguen todavía en tratamiento tras 21 meses de seguimiento. Si bien es necesaria una mayor evidencia de los rescates del tratamiento con ibrutinib en primera línea, nada parece indicar que el tratamiento con ibrutinib comprometa la eficacia de las líneas subsiguientes.</u></p>	<p>Se incorpora</p>
<p>Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)</p>	<p>Apartado C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. La guía de la EMA anota que el conseguir en EMR negativo, independientemente del tratamiento y de la línea que lo consiga, aumenta la SLP y en el caso de las alternativas con un número finito ciclos fijos, el conseguirlo consigue que los pacientes estén más tiempo sin tratamiento, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf (Acceso 28/03/2017)</p> <p>Tras la llegada de ibrutinib y en base a su mecanismo de acción, que afecta especialmente al número de linfocitos circulantes en sangre periférica, el grupo International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) decide modificar los criterios de respuestase incorpora el concepto de "respuesta parcial con linfocitosis" ^{8,9}. Si bien la afirmación de la EMA sirve como asunción en general, se ha visto que no es un criterio aplicable a ibrutinib. La evidencia disponible en este sentido se ha llevado a cabo en pacientes tratados con inmunquimioterapia clásica, no con los nuevos agentes y por lo tanto no debería ser extrapolable a otro tipo de mecanismo de acción. La mejor prueba de ello es que a día de hoy, ibrutinib ha conseguido los mejores resultados en PFS (52 meses) ¹⁰, lo que confirma que en el caso de ibrutinib esta frase no aplica. No así, ibrutinib dispone de datos publicados del estudio HELIOS con un 9,3% de pacientes que alcanzan EMR negativo.</p>	<p>Se incorporan algunas consideraciones al texto</p>
<p>Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)</p>	<p>Apartado C.9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas COSTE Presenta un coste que supera los umbrales habitualmente aceptados por agencias reguladoras que lo marcan. Tiene el "inconveniente" de que, al ser un tratamiento hasta progresión o intolerancia, mientras que los posibles rivales son un tratamiento finito en el tiempo que puede evitar tanto costes como efectos adversos innecesarios.</p> <p>Se considera necesario especificar que únicamente son los costes derivados del tratamiento los que se ven reducidos con el tratamiento de duración fija. Se ha demostrado que la inmunquimioterapia genera una mielotoxicidad que a veces no se recupera, incluso después de finalizar el tratamiento. En estos casos, el paciente seguramente siga haciendo uso de recursos sanitarios tales como consultas, visitas a urgencias, ingreso en hospital de día, transfusiones etc. Expertos de reconocida categoría de la LLC han confirmado que el tratamiento continuado con ibrutinib tiene ventajas tales como la reconstitución inmunológica disminuyendo de forma sostenida el nº de linfocitos y aumentando el nº de neutrófilos. Por otro lado, es bien sabido que la inmunquimioterapia genera clonas resistentes y predisposición a nuevas alteraciones citogenéticas tales como delección en 17p o mutaciones en TP53, del 11 q, etc... que se ha demostrado son factores de muy mal pronóstico para los pacientes y que se ha visto que a medida que el paciente recibe más líneas de tratamiento, la inmunquimioterapia podría llegar a ocasionar que hasta el 50% de los pacientes presenten estas alteraciones citogenéticas.</p> <p><u>Propuesta: Presenta un coste que supera los umbrales habitualmente aceptados por agencias reguladoras que lo marcan. Es un tratamiento hasta progresión y el resto de alternativas en primera línea son de duración fija, lo que podría suponer un aumento en el coste tratamiento. Sin embargo, se ha comprobado que la incidencia de la mayoría de los efectos adversos con ibrutinib disminuyen con el tiempo mientras que la inmunquimioterapia puede mantenerse con el tiempo. Por lo que el tratamiento hasta progresión no tiene por qué suponer un aumento en los costes directos sanitarios derivados del manejo de efectos adversos.</u></p>	<p>Respecto a que la mielotoxicidad de la inmunquimioterapia se mantiene tras finalizar el tratamiento, hay evidencia para el esquema FCR y como indica la referencia mostrada en la alegación, indica que se debe analizar la aparición de infecciones, pero que dicha inmunosupresión es recuperable con el tiempo (6 months and 9 months after therapy, the prevalence of grade 2 to 4 cytopenia was 24% and 12%, respectively) Sin embargo no parece que esto ocurra para los esquemas anti CD 20- clorambucilo</p>
<p>Blanca Gros</p>	<p>Apartado 3.3. Características comparadas con otras alternativas similares</p>	<p>Se completa la tabla con dicha información.</p>

(Janssen Cilag S.A.)	<p>Se solicita corregir la siguiente tabla de tal manera que recoja el mismo tipo de información en todas las alternativas terapéuticas:</p> <p>La combinación de bendamustina-rituximab no tiene indicación aprobada para el tratamiento de la LLC en primera línea, sino que la indicación es en monoterapia. La tabla debería recoger los black box del resto de alternativas.</p>	
Blanca Gros (Janssen Cilag S.A.)	<p>Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias</p> <p>Se propone la eliminación de la siguiente frase:</p> <p>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.</p> <p>En referencia a la duración de tratamiento de los nuevos fármacos, no solo ibrutinib sino también idelalisib+rituximab y venetoclax, con la evidencia que existe publicada y acorde a la autorización regulatoria que han recibido por parte de la EMA como de la FDA, la única pauta posológica autorizada es hasta progresión o toxicidad inaceptable. No existe duración óptima de tratamiento en este tipo de fármacos como tampoco su uso en mantenimiento. Se administran hasta progresión debido a sus mecanismos de acción y en base a la evidencia publicada.</p>	Se acepta

Referencias

1. Eek D, et al. Patient Prefer Adherence. 2016 ;10 :1609-21
2. Olivera-Fernandez R, et al. Farm Hosp. 2014 ;38(6) :475-81
3. Barr PM, et al. Blood. 2017. pii: blood-2016-12-737346.
4. Strati P, Cancer. 2013 Nov 1;119(21):3805-11.
5. Goede et al. NEJM.2015
6. Hillment et al. Lancet Oncology 2015
7. Rios Herranz et al. XXXVI Reunión Anual de la AAHH, Cádiz 12 y 13 de mayo de 2016
8. Hallek M, et al. Blood. 2008 ; 111(12) : 5446-56. 4
9. Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2012; 30(23): 2820-2
10. Böttcher S, et al. J Clin Oncol.2012;30:980-8.16. 3. O'Brien et al. ASH 2016

5.- IBRUTINIB combinado con Rituximab y Bendamustina en Leucemia Linfocítica Crónica

AUTORA

María Belén Domínguez Aguado

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

IBRUTINIB combinado con bendamustina y rituximab en Leucemia Linfocítica Crónica tras al menos un tratamiento previo

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

*Abril 2017
(Revisado junio 2017)*

ISBN: 978-84-617-9762-2

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 alternativas similares.....	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	7
4.1 Mecanismo de acción.	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	9
4.5 Farmacocinética.....	10
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	15
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	18
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	18
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	18
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	18
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	18
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	19
5.4.1 Guías de Práctica clínica	19
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	19
5.4.3 Opiniones de expertos.....	19
5.4.4 Otras fuentes.	20

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	20
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	20
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	20
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	24
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	24
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	24
7. AREA ECONÓMICA	26
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	26
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	28
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	28
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	29
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	29
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	29
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	29
8.1 Descripción de la conveniencia.....	29
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	29
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	30
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	30
9.2 Decisión.....	31
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	31
9.4 Plan de seguimiento	31
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	15
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	16
C. Relevancia clínica de los resultados.....	16
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	16
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	16
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	18

Glosario:

CEI: Coste Eficacia Incremental
 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
 ITU: Infección de Tracto Urinario
 LLC: Leucemia Linfocítica Crónica
 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
 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. Ibrutinib combinado con Rituximab y Bendamustina en Leucemia Linfofocítica Crónica. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2017 (revisado junio 2017).

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: Ibrutinib

Indicación clínica solicitada: Combinado con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

Autores / Revisores: Domínguez Aguado MB.

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€

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2: Descripción del problema de salud

Definición	La LLC es una enfermedad hematológica progresiva que se caracteriza por una acumulación de células B maduras monoclonales (CD5 + CD23 +) en la sangre, la médula ósea y los órganos linfáticos secundarios.
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 ≥ 2 semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. En la LLC avanzada es frecuente encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis (>10.000 linfocitos/mm ³) 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	Clasificación de Rai modificada (2): 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. Clasificación de Binet: 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.

Para más información sobre las guías a las que se ha tenido acceso, consultar el apartado: 5.4.1 Guías de Práctica clínica

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 (3), 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 >5cm). 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 inmunoquimioterapia. En aquellos pacientes con buen estado general y que responden a estos inhibidores, se debe valorar la posibilidad de realizar un trasplante hematopoyético alogénico.

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% (4) y un 88% de SG a 6 años (5).

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 (6) 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 (7). El estudio OMB115991 (8) 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 (9).

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.

Las guías clínicas españolas (GELLC) actualizadas en mayo de 2017, no recomiendan retratar con el mismo esquema independiente del tiempo desde fin de la respuesta.

Recientemente se publicó el ensayo clínico HELIOS (10), 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.

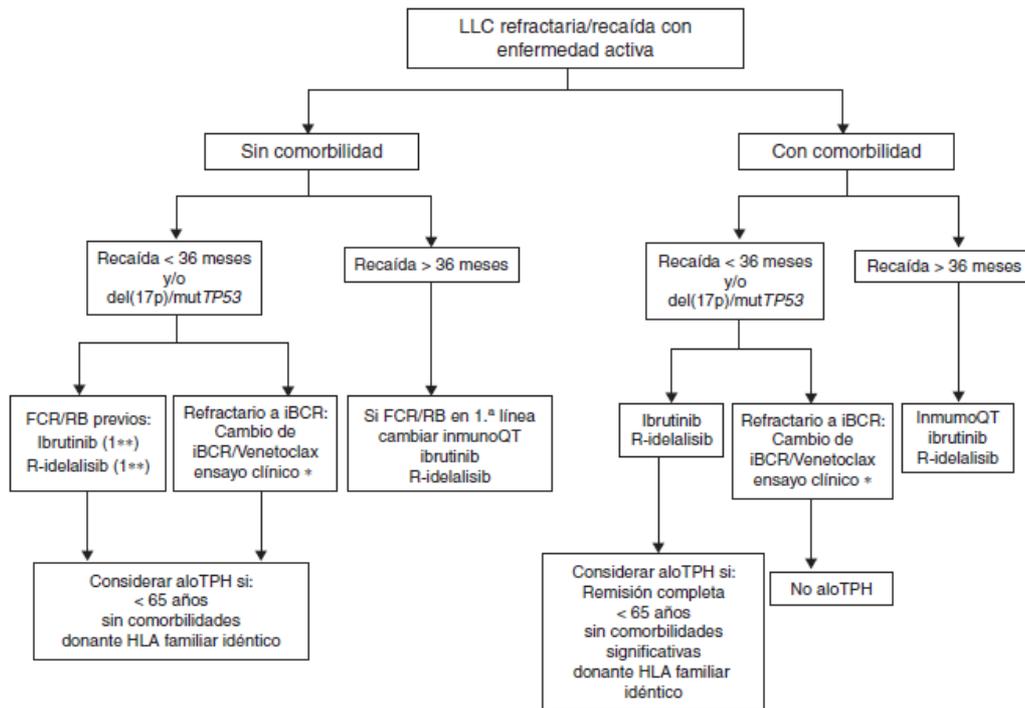


Figura 1: Algoritmo para el tratamiento del paciente refractario y en recaída. Guías clínicas españolas (GELLC) (11).

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 novedad en el tratamiento de la LLC son los antagonistas del gen BCL2, como es Venetoclax. 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%)(12). 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 (13).

El trasplante hematopoyético alogénico puede ser considerado en pacientes que consiguen una remisión con estos nuevos fármacos después de recaída temprana tras tratamiento con inmunoquimioterapia y en pacientes con del(17p) o p53 mutado.

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.

3.3 Características comparadas con alternativas similares

Tabla 3: Características diferenciales comparadas con alternativas similares

Nombre	Ibrutinib en monoterapia	Idelalisib + Rituximab	R-Bendamustina	FCR
Indicación	LLC refractaria o recaída. En primera línea en pacientes con del(17p) o p53 mutado.	LLC refractaria o recaída. En primera línea en pacientes con del(17p) o p53 mutado que no son candidatos a recibir ningún otro tratamiento.	LLC en primera línea cuando no se puede emplear combinaciones con fludarabina.	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes adultos con suficiente reserva medular.
Utilización de recursos	No precisa de hospital de día, pues la administración es oral.	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología. Necesario estrecho control de los pacientes.	Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología (2 días)	Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología (2 días)
Conveniencia	Administración vía oral.	Idelalisib es un fármaco de administración por vía oral. La administración de rituximab precisa de premedicación y medicación profiláctica.	Fármacos intravenosos que precisan de premedicación y medicación profiláctica.	Fármacos intravenosos que precisan de premedicación y medicación profiláctica. Fludarabina y ciclofosfamida tienen presentación oral.
Otras características diferenciales	Coste elevado. Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades y edad avanzada.	Alternativa en pacientes con LLC refractaria o en recaída no candidatos a trasplante alogénico o EC y que son refractarios a otros tratamientos.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.	Bajo coste de FC.

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 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 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-y1]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona y tiene la siguiente estructura:

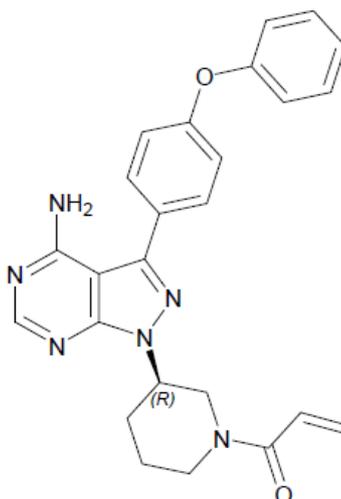


Figura 1: Estructura molecular de Ibrutinib.

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.

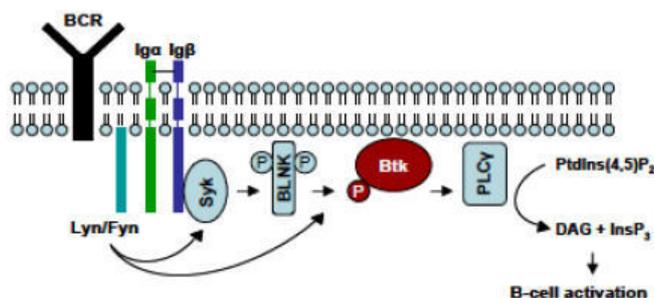


Figura 2: Mecanismo de acción de Ibrutinib sobre BTK. Fuente: Type C Meeting Background Material, Meeting Package, Section 1.6.2, Submitted to Ibrutinib IND, January 4, 2013

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA:

- En monoterapia o **en combinación con bendamustina y rituximab (BR)** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) 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 deleción 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].

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.

-Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada de Ibrutinib tanto en monoterapia como en combinación 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 ≥ 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 4: Ajuste de dosis

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para la LLC después de la recuperación
Primero	Reanudar con 420 mg/día
Segundo	Reanudar con 280 mg/día
Tercero	Reanudar con 140 mg/día
Cuarto	Suspender el tratamiento

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ibrutinib 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 (CICr > 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 (CICr < 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 ≥ 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 Ibrutinib 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

En diciembre de 2016 se realiza una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos MesH "ibrutinib" and "bendamustine" and "rituximab" AND "chronic lymphocytic leukemia", obteniéndose el ensayo clínico fase 3 HELIOS.

Se dispone del informe EPAR de la EMA con fecha 24 de julio de 2014 y del informe CDER de la FDA con fecha junio de 2013.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 5: Variables empleadas en los ensayos clínicos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
----------	-----------	-------------	-----------------------------

Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero.	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta muerte.	Variable final
Variable secundaria	Tasa de respuesta global (TRG)	Respuesta completa mas respuesta completa con recuperación incompleta de médula ósea mas nódulos parciales mas respuesta parcial.	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 6. Referencia: 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. (10)

-Nº de pacientes: 578
 -Diseño: Fase 3 multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.
 -Tratamiento grupo activo: Ibrutinib 420 mg al día mas bendamustina 70 mg/m² intravenoso los días 2-3 en el ciclo 1, y los días 1-2 en los ciclos 2 a 6; mas rituximab 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y 500mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6.
 -Tratamiento grupo control: Placebo diariamente mas bendamustina 70 mg/m² intravenoso los días 2-3 en el ciclo 1, y los días 1-2 en los ciclos 2 a 6; mas rituximab 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y 500mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6.
 -Criterios de inclusión: Mayores de 18 años con LLC o linfoma de células pequeñas de acuerdo a los criterios iwCLL y que han recaído o son refractarios a una o varias líneas de tratamiento previas con al menos dos ciclos de quimioterapia. ECOG PS 0-1, neutrófilos >1x10⁹ células/L, plaquetas >50x10⁹ células/L, función hepática y función renal normal.
 -Criterios de exclusión: Pacientes con mutación del(17p), tratamiento previo con ibrutinib u otro inhibidor de BTK, recaída o refractarios a un régimen con bendamustina o TPH en los últimos 24 meses.
 -Pérdidas: 4
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Tabla 7.1: Resultados de análisis de supervivencia: HR

Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	Medianas (Ibrutinib-RB vs. Placebo-RB)
Variable Principal -Supervivencia Libre de Progresión	0,203 (0,150-0,276)	<0,0001	NA vs. 13,3 meses (IC95% 11,3-13,9)
Variable Secundaria -Supervivencia Global	0,628 (0,385-1,024)	0,0598	NA vs. NA

Tabla 7.2 Resultados de Respuesta (Variable secundaria)

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Ibrutinib-RB N (289)	Placebo-RB N (289)	Odds Ratio (IC 95%)	P	RAR
-TRG	83% (n 239)	68% (n 196)	2,3 (1,55-3,41)	0,0001	-0,15 (-0,22 a -0,08)
-RC	10% (n 30)	3% (n 8)	3,59 (1,65 a 7,82)	0,0001	-0,07 (-0,11 a -0,03)

HR: Hazard Ratio; TRG: Tasa de respuesta global; RC: Respuesta completa

La población de estudio estaba bien balanceada (n 578; 278 pacientes en cada grupo) respecto a la edad, sexo, ECOG PS, estado mutacional de IGHV, refractarios o no a análogos de purinas y número y tipo de líneas previas de tratamiento. En ambos grupos la mediana fue de 2 de líneas previas de tratamiento recibidas. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con análogos de purinas, agentes alquilantes y anticuerpos monoclonales anti-CD20.

En cuanto a las diferencias encontradas entre ambos grupos, una mayor proporción de pacientes en el grupo control presentaban estadio RAI III-IV, mientras que en el grupo de Ibrutinib había una mayor proporción de pacientes con enfermedad bulky y deleción del(11)q.

	Ibrutinib, bendamustine, and rituximab (n=289)	Placebo, bendamustine, and rituximab (n=289)
Age (years)	64 (31-86)	63 (36-83)
Sex		
Male	193 (67%)	189 (65%)
Female	96 (33%)	100 (35%)
Diagnosis		
Chronic lymphocytic leukaemia	257 (89%)	257 (89%)
Small lymphocytic lymphoma	32 (11%)	32 (11%)
ECOG performance status		
0	125 (43%)	126 (44%)
1	164 (57%)	163 (56%)
Rai stage*	256	258
0-II	157 (61%)	139 (54%)
III-IV	99 (39%)	119 (46%)
Binet stage*	256	258
A	26 (10%)	23 (9%)
B	132 (52%)	119 (46%)
C	98 (38%)	116 (45%)
Bulky disease ≥5 cm	168 (58%)	156 (54%)
Del(11q)	87 (30%)	65 (22%)
IGHV status*	259	260
Mutated	49 (19%)	52 (20%)
Unmutated	210 (81%)	208 (80%)
ZAP70 expression*	271	276
Raised	204 (75%)	190 (69%)
Not raised	67 (25%)	86 (31%)
Purine analogue refractory	75 (26%)	74 (26%)
Previous lines of therapies	289	288
Mean (range)	2 (1-11)	2 (1-9)
1 previous line	140 (48%)	138 (48%)
2 previous lines	72 (25%)	78 (27%)
≥3 previous lines	77 (27%)	72 (25%)
Previous therapy		
Purine analogue	206 (71%)	209 (72%)
Alkylating agent	275 (95%)	275 (95%)
Anti-CD20	203 (70%)	200 (69%)
Common regimens used		
FCR	120 (42%)	109 (38%)
Other fludarabine-based combinations	92 (32%)	102 (35%)
Bendamustine plus rituximab	10 (3%)	9 (3%)
Chlorambucil plus anti-CD20 mAb	16 (6%)	15 (5%)
Time from progression or relapse since last line of treatment to randomisation (months)	2.9 (0-48)	2.6 (0-73)
Time from last treatment to randomisation (months)	24.0 (0.7-154.8)	20.9 (0.2-160.8)

Figura 3: Características de la población del ensayo clínico HELIOS.

La mediana de tiempo de exposición fue de 14,7 meses (11,7 a 19,1) en el grupo de ibrutinib y de 12,8 meses (8,7 a 16,1) en el grupo control. El 73% (n 210) de los pacientes con Ibrutinib y el 55% (n 160) de los pacientes del grupo control, llegaron a estar al menos doce meses con tratamiento. El 81% (n 235) de los pacientes con ibrutinib recibieron los 6 ciclos completos de Bendamustina-Rituximab y el 77% (n 222) en el caso del grupo con placebo.

En el momento del análisis, el 29% (n 84) de los pacientes tratados con Ibrutinib y el 65% (n 187) del grupo control habían suspendido el tratamiento. La primera causa de discontinuación fueron las reacciones adversas (14%; n 41 vs. 12%; n 34). En el grupo de Ibrutinib sólo 14 pacientes (5%) discontinuaron el tratamiento por progresión de la enfermedad, mientras que fueron 130 pacientes (45%) los que abandonaron el tratamiento por esta causa en el grupo control.

Con los resultados obtenidos en el momento del análisis, se decidió realizar un crossover de 90 (31%) pacientes del grupo control al grupo de Ibrutinib.

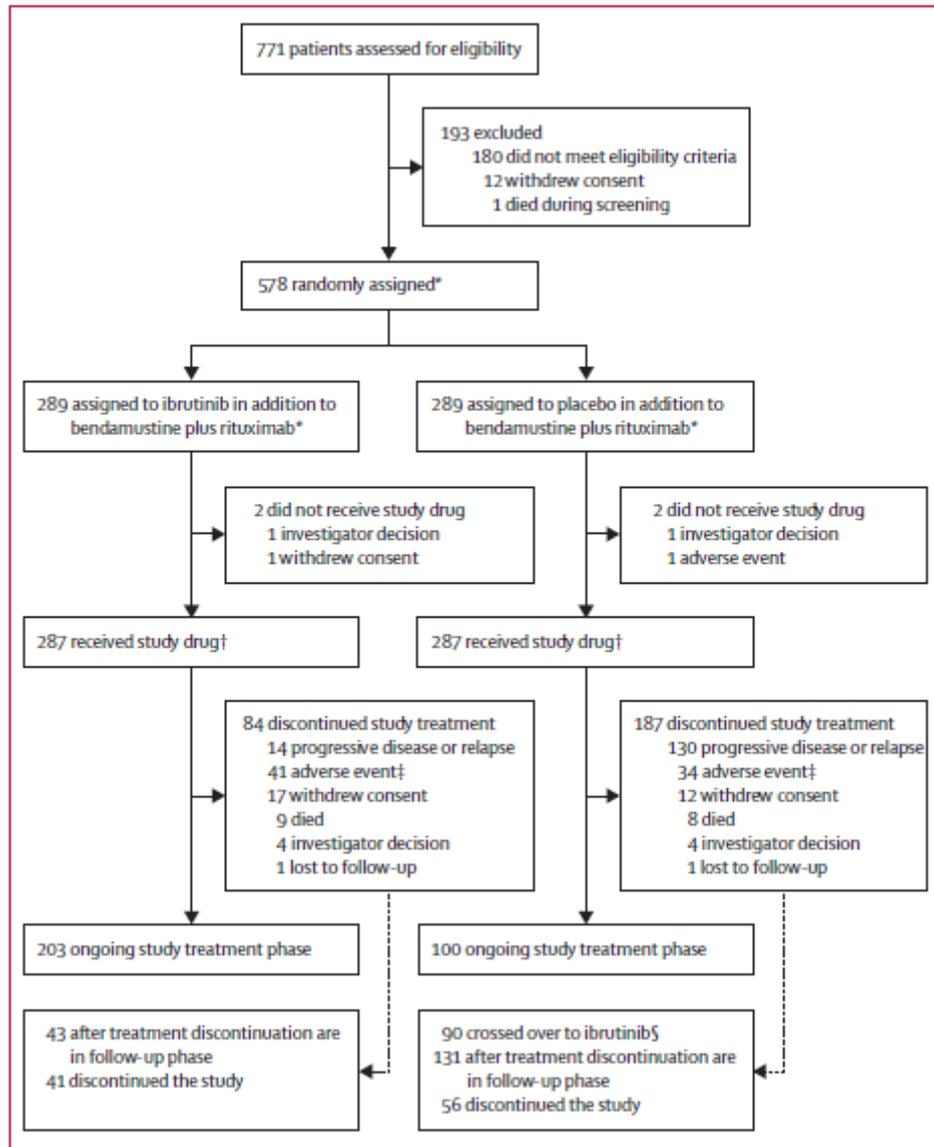


Figura 4: Diagrama CONSORT del ensayo clínico HELIOS.

La variable principal del estudio fue la SLP, resultando tener una superioridad estadísticamente significativa en los pacientes que habían recibido Ibrutinib (HR: 0,203; IC95%:0,150-0,276; $p < 0,0001$). En el momento del análisis no se pudo obtener la mediana de SLP de los pacientes tratados con Ibrutinib, mientras que fue de 13,3 meses (IC95%: 11,3-13,9) en los pacientes del grupo placebo.

La SLP a los 18 meses fue del 79% (IC95%:73-83) en el brazo experimental frente al 24% (IC95%:18-31) en el control.

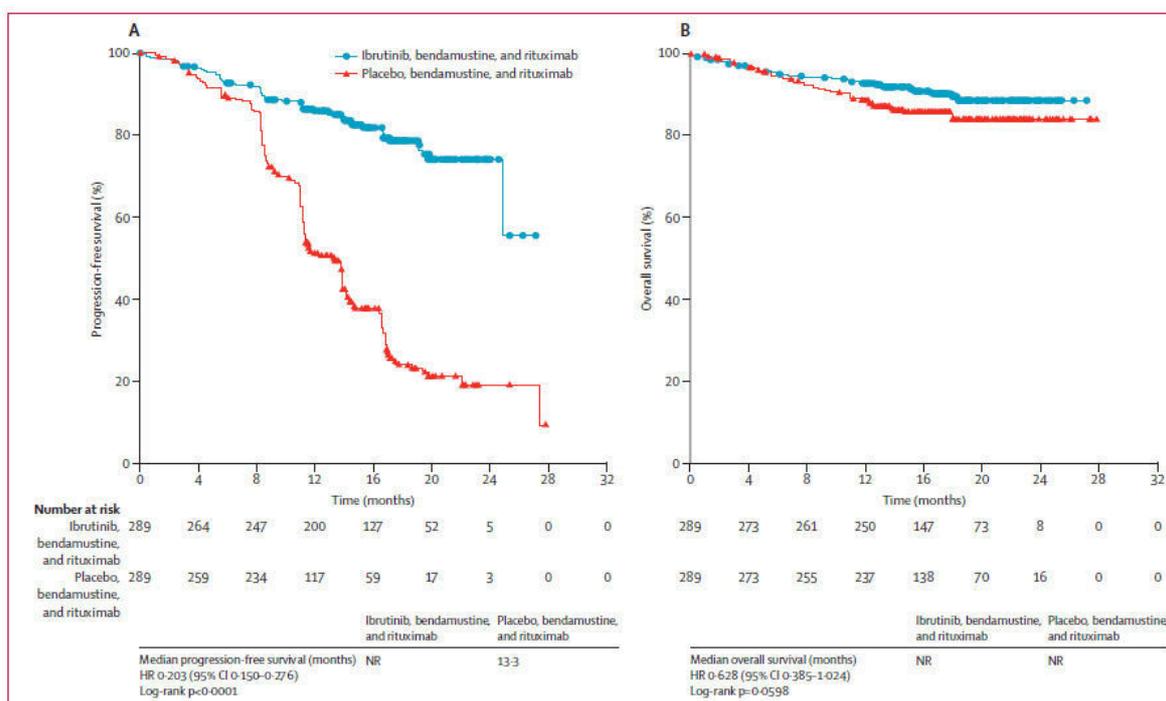


Figura 5: Curvas de Kaplan Meier de la SLP y SG. HELIOS.

La SG fue medida como una variable secundaria y no se pudo calcular en ninguno de los dos grupos. El HR fue 0,628 (IC95%: 0,385-1,024; p=0,0598), no habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos.

En relación a la variable de respuesta estudiada, cabe destacar la diferencia que se encontró en los resultados obtenidos entre el comité de investigación independiente y los investigadores del ensayo.

En el análisis realizado por el comité independiente, la TRG fue del 83% (n 239) en los pacientes tratados con Ibrutinib y del 68% (n 196) en los tratados con placebo. El 10% (n 30) de los pacientes del grupo experimental alcanzaron una respuesta completa, siendo del 3% (n 8) en el grupo control.

Sin embargo, los resultados de TRG obtenidos por los investigadores fueron del 86% (n 249) en el grupo de Ibrutinib y del 61% (n 199) en el grupo placebo. La tasa de respuesta completa fue del 21% (n 62) y del 6% (n 17), respectivamente.

En el análisis por subgrupos realizado se pudo observar que la SLP es superior y con significancia estadística en todos los subgrupos de pacientes tratados con Ibrutinib frente a los que habían recibido placebo. Se observaron mejores resultados de supervivencia entre los pacientes que presentaban del11q (HR:0,083 (IC95%: 0,043-0,163) vs. 0,274 (IC95%: 0,194-0,385)).

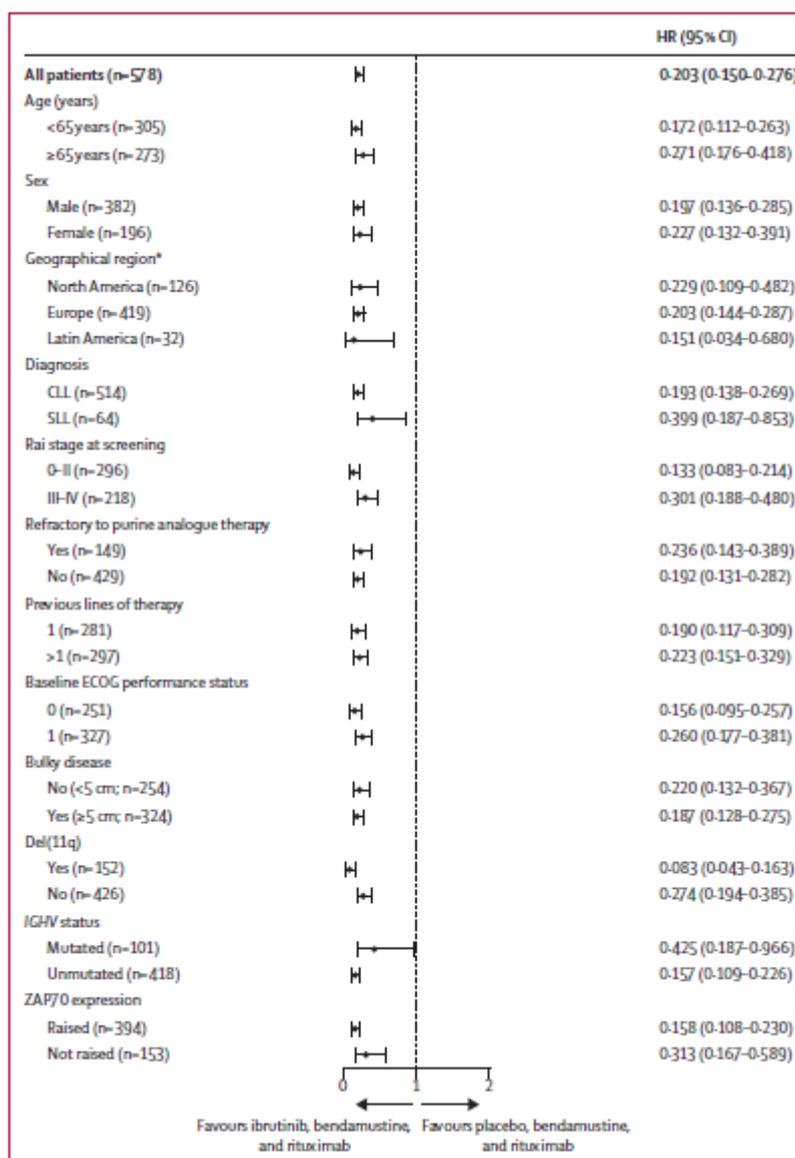


Figura 6: Análisis por subgrupos de la SLP. HELIOS.

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 clínico HELIOS, es un fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, por lo que el riesgo de sesgos es bajo. Los resultados se midieron por un análisis por intención de tratar.

La variable principal fue la SLP, una variable intermedia de supervivencia. Hubo un cruzamiento de 90 pacientes hacia el grupo de Ibrutinib tras confirmarse progresión de la enfermedad por un comité independiente. El tiempo de seguimiento no fue suficiente para poder medir la mediana de SLP en los pacientes que habían sido tratados con Ibrutinib, teniéndose que recurrir a estimaciones.

Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane: Ver anexos.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los comparadores más adecuados a la práctica clínica habitual en LLC refractaria o en recaída temprana podrían ser Ibrutinib en monoterapia o la combinación Idelalisib-Rituximab. En el ensayo clínico HELIOS, se compara Ibrutinib-R-Bendamustina con la combinación R-Bendamustina, la cual se puede considerar adecuada en pacientes con LLC en recaídas tardías.

Los pacientes presentaban una mediana de dos líneas previas de tratamiento, habiendo recibido el 95% agentes alquilantes, el 71% análogos de purinas y el 70% anticuerpos monoclonales anti-CD20.

En este estudio no se incluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado, para los cuales las opciones terapéuticas están muy limitadas. Tampoco se incluyen aquellos pacientes que ya han recibido ibrutinib o idelalisib previamente ni pacientes con recaída temprana tras R-Bendamustina o alotransplante. Los autores argumentan que la exclusión de pacientes con del(17p) o p53 mutado se realizó debido a que ya se conocía que la eficacia de BR en este subgrupo de pacientes es muy limitada. En relación a los pacientes con recaída temprana, se argumenta que tratar de nuevo con BR a aquellos pacientes que recaen de manera temprana a un tratamiento con R-Bendamustina no sería ético, es por ello que se limita el reclutamiento a aquellos pacientes que se considera que han respondido al tratamiento con BR.

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 R-Bendamustina. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la variable secundaria SG.

En el análisis por subgrupos realizado se pudo observar que la SLP es superior y con significancia estadística en todos los subgrupos de pacientes tratados con Ibrutinib frente a los que habían recibido placebo. Se observaron mejores resultados de supervivencia entre los pacientes que presentaban del11q (HR:0,083 (IC95%: 0,043-0,163) vs. 0,274 (IC95%: 0,194-0,385)).

Durante el periodo de alegaciones al borrador del presente informe, se presentaron en el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia los resultados del estudio de extensión del ensayo clínico HELIOS. Con un periodo de seguimiento de 34,8 meses se mantuvo la diferencia en SLP entre ambas ramas sin llegarse a alcanzar la mediana de SLP. Sin embargo, la evidencia a más largo plazo ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en Supervivencia Global (SG) a pesar de un crossover del 55,4% [HR 0,652; IC95% (0,454-0,935); $p = 0,0190$]. A los 36 meses, el porcentaje de pacientes vivos fue de 81,6% en la rama de ibrutinib-bendamustina-rituximab respecto al 72,9% del brazo placebo+BR.

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.

La superioridad de los resultados obtenidos en supervivencia y en respuesta en LLC refractaria o en recaída temprana de Ibrutinib en combinación con R-Bendamustina es de relevancia en una 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.

En la LLC refractaria o en recaída temprana está recomendado cambiar a otro esquema de tratamiento. Como se ha comentado anteriormente, Ibrutinib combinado con R-Bendamustina 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 (14):

- Enfermedad refractaria a inmunoterapia o recaída temprana (<24-36 meses): Ibrutinib en monoterapia o Idelalisib mas Rituximab.
- En recaída tras >24-36 meses de inmunoterapia: Cambiar el esquema de inmunoterapia (FCR, R-Bendamustina, R-Clorambucilo), la combinación de Idelalisib mas rituximab o Ibrutinib en monoterapia.

Para más información, consultar el apartado 3.2.b.

Tabla 8: Resultados de alternativas terapéuticas disponibles en LLC refractario o recaída					
Alternativa terapéutica	Características del ensayo	Pacientes	TRG	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
Ibrutinib-R-Bendamustina HELIOS(10)	Fase III	289	83%	NA	NA
R-Bendamustina HELIOS(10)	Fase III	289	10%	13,3	NA
Ibrutinib monoterapia RESONATE(15)	Fase III	195	63%	NA	NA
Idelalisib-Rituximab Furman et al.(16)	Fase III	110	81%	19,4	NA
FCR Badoux et al. (17)	Fase II	284	74%	21	47

Esta tabla resume los datos de estudios que difieren entre sí, con poblaciones y diseños heterogéneos, por lo que **no se trata de una comparación indirecta**.

En el ensayo clínico HELIOS donde se compara Ibrutinib-R-Bendamustina frente a R-Bendamustina con un periodo de seguimiento de 17 meses, la superioridad en el resultado de SLP es estadísticamente significativa para los pacientes que habían recibido el esquema con Ibrutinib.

En el caso del ensayo RESONATE donde se estudia Ibrutinib en monoterapia con una mediana de seguimiento de 9,4 meses, en el grupo de Ibrutinib no se llegó a medir la mediana de SLP ni la SG. 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) y el 32% presentaban delección 17p. En cambio en el ensayo HELIOS, la mediana fue de dos líneas previas de tratamiento recibida, 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. Según los resultados más actualizados del estudio RESONATE (18)(19), los pacientes tratados con Ibrutinib en segunda línea presentaron mejores resultados que los que recibieron Ibrutinib en líneas de tratamiento más avanzadas. Aunque el perfil de las poblaciones de estudio de ambos ensayos son diferentes, aparentemente los resultados de supervivencia alcanzados no difieren entre sí. En cambio, sí se puede observar diferencia en la superioridad del tratamiento combinado de Ibrutinib en TRG (83%) frente a Ibrutinib en monoterapia (63%).

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) frente a 6,5 meses en el grupo con placebo+rituximab (HR=0,15; IC95%: 0,09-0,25; p<0,0001)(20). Por otro lado, fueron pacientes de mal pronóstico debido a las alteraciones genéticas que presentaban: más del 80% de los pacientes no tenían hipermutaciones IgV_H y más del 40% tenían presencia de delección 17p o mutaciones TP53. Por tanto, se trataba de pacientes en los que las opciones terapéuticas son mínimas o prácticamente nulas.

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.

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.

Como se ha comentado con anterioridad la mutación del(17p) y p53 están asociadas a peor pronóstico por no responder a los tratamientos convencionales. La aprobación de la indicación de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina está realizada a partir de los resultados obtenidos en el ensayo clínico HELIOS, en el cual no se incluyeron pacientes con mutación del(17p). Por tanto, es de gran importancia conocer la presencia de esta mutación ya que no hay conocimiento de la eficacia del esquema estudiado en este tipo de pacientes.

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 (21) 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. Tras la revisión de esta comparación indirecta, se puede concluir que se trata de una CI no ajustada y con metodología inadecuada por lo que finalmente se decide no aceptarla.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No se pudieron realizar comparaciones indirectas debido a que las poblaciones de los estudios pivotaes fueron muy diferentes en base a los criterios de inclusión. Sería de gran utilidad disponer en un futuro de estudios que comparen directamente las alternativas terapéuticas comentadas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- Guía del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) de 2017 (11).
- Guía **ESMO** de 2015: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (22).
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK guidelines v2.2017 (**NCCN 2017**). (14)
- 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 (23): 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 para la indicación de Ibrutinib en combinación con Bendamustina-Rituximab en pacientes con LLC refractaria o en recaída.

Informe EPAR de la EMA: “The safety of ibrutinib as observed in the submitted studies is in line with the already known profile and no new or unexpected findings were revealed. The results of the pivotal study CLL3001, a placebo controlled add-on study to bendamustine + rituximab (BR) in patients with R/R CLL or SLL -which was part of the post-authorisation studies for Imbruvica- led to an extension of indication to add the combination of ibrutinib with bendamustine and rituximab to the CLL indications. These are of high clinical relevance to CLL patients, consistent across subgroups and supported by evidence as regards the activity and safety of ibrutinib as add-on to BR from supportive single arm data. The benefit – risk profile of adding ibrutinib to bendamustine + rituximab is considered favourable in patients with R/R CLL” (24).

5.4.3 Opiniones de expertos

Artículo de opinión: Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia (25)

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 (26)

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 anomalías citogenéticas [del(17p) (p13.1)]. Los estudios fase III sostienen la quimioterapia 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 más metilprednisolona o ibrutinib) parecen ser mejores que la inmunoterapia. El tratamiento de la LLC refractaria parece ser mejor con esquemas basados en ibrutinib.

Artículo de revisión: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) – Then and Now (27)

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.

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** (neutropenia, trombocitopenia y anemia) y **no hematológicos** (náuseas, diarrea, fiebre, fatiga). Las reacciones de grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) son la neutropenia, trombocitopenia, neumonía y neutropenia febril.

En la figura adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos del ensayo HELIOS que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del esquema de tratamiento ibrutinib-Rituximab-Bendamustina en 287 pacientes para la indicación LLC refractaria o en recaída con una mediana de tiempo de exposición de 14,7 meses (11,7 a 19,1) frente a Placebo-Rituximab-Bendamustina con una mediana de exposición de 12,8 meses (8,7 a 16,1).

Los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado fueron la neutropenia y náuseas. La diarrea fue más frecuente en los pacientes que recibieron ibrutinib, siendo mayoritariamente de grado 1. La frecuencia de aparición de diarrea grado 3 o superior fue baja y similar entre ambos grupos de tratamiento.

La proporción de pacientes con toxicidad grado 3-4 fue similar entre los dos grupos de tratamiento (grupo tratado con ibrutinib: n 222; 77% vs. grupo R-Bendamustina: n 212; 74%). Los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia y trombocitopenia.

Los eventos adversos de mayor gravedad ocurrieron en el 52% de los pacientes tratados con ibrutinib (n 150) y en el 44% de los pacientes del grupo control (n 125). El número de muertes

relacionadas con reacciones adversas por el tratamiento fueron similares entre ambos grupos (19 pacientes tratados con Ibrutinib y 18 pacientes del grupo control).

La anemia fue descrita en 65 pacientes (23%) del grupo de ibrutinib (grado 3-4: n 10; 3%) y en 83 pacientes (29%) del grupo placebo (grado 3-4: n 23; 8%). Los pacientes del grupo experimental precisaron menos transfusiones que los pacientes del grupo control (n 67; 23% vs. n 82; 29%). Una proporción similar de pacientes en ambos grupos requirieron factores de crecimiento (n 155; 54% vs. n 148; 52%).

La aparición de infecciones fue similar entre ambos grupos (n 202: 70% vs. n 201; 70%), sin embargo las de grado ≥ 3 fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con Ibrutinib (n 83; 29% vs. n 72; 25%).

Las hemorragias grado 1-2 también fueron mas frecuentes en los pacientes tratados con Ibrutinib. También fue más frecuente en el grupo experimental la aparición de hemorragia mayor (grado ≥ 3 , hemorragia del SNC o importantes hemorragias en cualquier grado), discontinuando el tratamiento por esta causa 2 pacientes y relacionándose con la muerte de otros dos pacientes.

En el 7% (n 21) de los pacientes tratados con Ibrutinib apareció fibrilación atrial frente al 2% (n 7) de los pacientes del grupo control, siendo la mayoría de grado 1-2. Cuatro pacientes del grupo de Ibrutinib discontinuaron el tratamiento por esta causa.

En ambos grupos, la mayoría de los pacientes no necesitaron reducciones de dosis a causa de los eventos adversos (n 243; 85% vs. n 261; 91%). En el grupo de Ibrutinib, 32 pacientes precisaron una reducción de dosis y 12 pacientes precisaron dos reducciones, frente a 16 y 10 pacientes respectivamente, del grupo control.

	Ibrutinib, bendamustine, and rituximab (n=287)				Placebo, bendamustine, and rituximab (n=287)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neutropenia	13 (5%)	52 (18%)	102 (36%)	0	12 (4%)	52 (18%)	93 (32%)	0
Nausea	104 (36%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	100 (35%)	1 (<1%)	0	0
Diarrhoea	96 (33%)	6 (2%)	0	0	63 (20%)	4 (1%)	0	0
Thrombocytopenia	45 (16%)	29 (10%)	14 (5%)	0	26 (9%)	28 (10%)	15 (5%)	0
Pyrexia	61 (21%)	10 (3%)	0	0	57 (20%)	5 (2%)	0	0
Anaemia	55 (19%)	10 (3%)	0	0	60 (21%)	22 (8%)	1 (<1%)	0
Fatigue	53 (18%)	9 (3%)	0	0	55 (19%)	10 (4%)	0	0
Cough	55 (19%)	0	0	0	68 (24%)	2 (<1%)	0	0
Constipation	52 (18%)	1 (<1%)	0	0	48 (17%)	2 (<1%)	0	0
Rash	49 (17%)	3 (1%)	0	0	29 (10%)	3 (1%)	0	0
Infusion-related reaction	44 (15%)	4 (1%)	0	0	58 (20%)	4 (1%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	40 (14%)	6 (2%)	0	0	49 (17%)	0	0	0
Headache	36 (13%)	5 (2%)	0	0	46 (16%)	0	0	0
Vomiting	37 (13%)	2 (<1%)	0	0	42 (15%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Bronchitis	30 (10%)	7 (2%)	0	0	19 (7%)	10 (4%)	0	0
Decreased appetite	34 (12%)	2 (<1%)	0	0	39 (14%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Pneumonia	15 (5%)	16 (6%)	5 (2%)	0	15 (5%)	17 (6%)	3 (1%)	1 (<1%)
Oedema (peripheral)	33 (11%)	2 (<1%)	0	0	30 (11%)	3 (1%)	0	0
Abdominal pain	32 (11%)	2 (<1%)	0	0	22 (8%)	1 (<1%)	0	0
Febrile neutropenia	0	22 (8%)	12 (4%)	0	0	10 (4%)	13 (5%)	1 (<1%)
Muscle spasms	33 (11%)	1 (<1%)	0	0	14 (5%)	0	0	0
Arthralgia	28 (10%)	3 (1%)	0	0	26 (9%)	0	0	0
Chills	30 (10%)	1 (<1%)	0	0	31 (11%)	1 (<1%)	0	0
Back pain	28 (10%)	2 (<1%)	0	0	21 (7%)	0	0	0
Hyperuricaemia	22 (8%)	3 (1%)	4 (1%)	0	18 (6%)	0	0	0
Pruritus	29 (10%)	0	0	0	32 (11%)	1 (<1%)	0	0
Dyspnoea	13 (5%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	26 (9%)	4 (1%)	1 (<1%)	0

Data are n (%).

Table 2: Treatment-emergent adverse events (>10% patients)

Figura 7: Reacciones adversas notificadas en mas del 10% de los pacientes. Ensayo HELIOS.

Tabla 9: Principales características de seguridad descritas en los ensayos clínicos

Nombre	Ibrutinib- Rituximab- Bendamustina HELIOS(10)	Rituximab- Bendamustina HELIOS(10)	Ibrutinib RESONATE(28)	FCR Badoux et al.(17)	Idelalisib- Rituximab Furman et al.(16)
Indicación evaluada	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída	LLC refractaria o en recaída
Características pacientes en el ensayo	-N: 287 pacientes (mediana de edad 64 años). -Todos los pacientes con ECOG PS 0-1. - El 27% recibieron ≥3 líneas previas y el 58% tuvieron masa bulky ≥5cm. -No se incluyen pacientes con del(17p). - Rai (3-4): 39%	-N: 287 pacientes (mediana de edad 63 años). -Todos los pacientes con ECOG PS 0-1. - El 25% recibieron ≥3 líneas previas y el 54% tuvieron masa bulky ≥5cm. -No se incluyen pacientes con del(17p).	-N: 185 pacientes (mediana edad 67 años , 61% ≥65 años). 32% con del(17p). -ECOG PS: 0-1 , 32% con CICr<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: 284pacientes (mediana de edad 60 años), WHO/ECOG PS ≤3 -Buena función renal y hepática (Crs<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 frecuentes: neutropenia, náuseas y diarrea. - Aparición de infecciones en el 70% de los pacientes.	- RAM más frecuentes: Neutropenia, náuseas, trombocitopenia. - Aparición de infecciones en el 70% de los pacientes.	- 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)	- 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.	- >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.
Toxicidades G3-4 más frecuentes (>10% pacientes)	- Neutropenia (grado 3: 18% y grado 4: 36%) y trombocitopenia (grado 3: 10% y grado 4: 5%)	-Neutropenia (grado 3: 18% y grado 4: 32%) y trombocitopenia (grado 3: 10% y grado 4: 5%).	- 51% toxicidad G3-4 (diarrea 4% y fibrilación atrial 3%). - 24% infecciones G3-4 , un 8% neumonía y 4% ITU. - 16% neutropenia G3-4 .	Toxicidad hematológica: neutropenia severa (34%G4) , trombocitopenia (7% G4). Toxicidad no hematológica: neumonía y sepsis (16%)	- 56% toxicidad G3-4: 34% neutropenia 10% trombocitopenia.
Otras consideraciones	- 6% RAM fatales -Fibrilación atrial en el 7% de los pacientes (n 21). -El 11% de los pacientes precisaron una reducción de dosis y el 4% dos reducciones.	- 6% RAM fatales -Fibrilación atrial en el 2% de los pacientes (n 7). -El 6% de los pacientes precisaron una reducción de dosis y el 3% dos reducciones.	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 .	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 .	Periodo de seguimiento fue muy corto (mediana 3,8 meses).

En el ensayo HELIOS donde se compara el esquema Rituximab-Bendamustina con y sin Ibrutinib en una población de pacientes con características bien balanceadas, la aparición de reacciones adversas es muy similar entre ambos grupos, pudiéndose considerar segura la adición de Ibrutinib al esquema R-Bendamustina. Sin embargo, cabe destacar la mayor frecuencia de aparición de diarrea, fibrilación atrial y eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con Ibrutinib, lo cual coincide con el perfil de seguridad ya conocido de Ibrutinib en monoterapia.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a Ibrutinib. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica.

Como se puede ver, la población de estudio difiere bastante entre los distintos esquemas. Ibrutinib en monoterapia se estudió en el ensayo RESONATE sobre una población de pacientes con edad avanzada (61% eran tenía 65 o más años) y muy pre-tratados (57% ≥ 3 líneas previas), mientras que en el ensayo HELIOS, Ibrutinib en combinación con R-Bendamustina se estudió en una población de pacientes menos pre-tratados (27% ≥ 3 líneas previas), sin del(17p) y con características de mejor pronóstico. La reacción adversa más frecuente con Ibrutinib en monoterapia fue la 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 (29) 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. Como se ha comentado, a pesar de las diferencias entre la población de los estudios RESONATE y HELIOS, el perfil de reacciones adversas de Ibrutinib en monoterapia es similar al de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina.

Por otro lado, en el ensayo con FCR ⁽¹⁷⁾ 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 RESONATE. 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.

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 en monoterapia y combinado con R-Bendamustina y el esquema con Rituximab mas Bendamustina parecen ser más seguros en pacientes mayores de 65-70 años, que además es la población mayoritaria con esta patología.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

La evaluación de la seguridad se ha basado en el ensayo clínico HELIOS donde se compara Ibrutinib-Rituximab-Bendamustina frente a R-Bendamustina. No se dispone de un ensayo clínico que compare directamente Ibrutinib en monoterapia con Ibrutinib-R-Bendamustina o con los esquemas de tratamiento R-Bendamustina, FCR o idelalisib-rituximab.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponible.

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. Para el coste de administración en hospital de día de los fármacos intravenosos, se dispone de datos muy dispares. Basándonos en 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), se han calculado los costes asociados considerando un coste aproximado de 100€ para la administración intravenosa.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m² 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 (FCR y R-Bendamustina).

En el ensayo HELIOS y el ensayo RESONATE no se dispone del dato de mediana de SLP de los pacientes tratados con Ibrutinib, pero actualmente disponemos de los resultados del estudio de extensión del ensayo RESONATE. 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 para Ibrutinib en monoterapia.

En el caso de Ibrutinib con R-Bendamustina, dado que en el ensayo clínico HELIOS la SLP a los 18 meses fue del 79% (IC95%:73-83) en el brazo experimental frente al 24% (IC95%:18-31) en el control, se estima como mínimo una mediana de SLP igual a la del ensayo RESONATE. Para 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 toma por tanto de referencia, una SLP de 19,4 meses para los esquemas de tratamiento con Ibrutinib-R-Bendamustina, Ibrutinib en monoterapia e Idelalisib-Rituximab.

Tabla 10: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

Medicamento					
	Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab Imbruvica® + Mabthera® + Levact®	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®	R-Bendamustina Mabthera® + Levact®	FCR Beneflur® + Genoxal® + Mabthera®
Precio unitario (PVL+IVA)	-Ibrutinib 140mg: 76,72€/cáps -Levact® vial 100mg: 284,76€/vial -Mabthera® vial 500mg: 1.283,9€	-Ibrutinib 140mg: 76,72€/cáps	-Idelalisib 150 mg: 72,8€/comp -Mabthera® vial 500mg: 1.283,9€	-Levact® vial 100mg: 284,76€/vial -Mabthera® vial 500mg: 1.283,9€	Beneflur® vial 50mg: 51,76€/vial Genoxal® 1g: 10,81€ Mabthera® vial 500mg: 1.283,9€
Posología	Ibrutinib 420 mg/día Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500mg/m ²	420mg/día	Rituximab: 375mg/m ² semana 0, seguido por 500mg/m ² semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375 mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500 mg/m ² D1 cada 28 días	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días2-4 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 4 semanas Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días1-3 + Rituximab 500mg/m ²

	D1 cada 28 días				D1 Cada 4 semanas
Coste día	258,71€	230,16€	176€	106,65€	86,88€
Coste tratamiento completo	Ibrutinib 420 mg/día: 133.953,12€ Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.637€ Total= 2.314,73€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =2.182,63€ Total= 2.860,36€ x 5 ciclos = 14.301,8€ TOTAL: 150.569,65€	TOTAL: 133.953,12€	TOTAL: 101.654,6€	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.637€ Total= 2.314,73€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =2.182,63€ Total= 2.860,36€ x 5 ciclos = 14.301,8€ TOTAL: 16.616,53€	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 13,78 € Rituximab 375mg/m ² =1.637€ Total: 1.782,78€ Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 13,78€ Rituximab 500mg/m ² = 1.855,24€ Total= 2.182,63€ x 5 ciclos = 10.913,15€ TOTAL = 12.695,93€ (6 ciclos)
Costes directos asociados	1.300€	---	800€	1.300€	1.900€
Coste global	151.869,65€	133.953,12€	102.454,60€	17.916,53€	14.595,93€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	133.953,12€	116.036,59€	84.538,07€	Referencia	-3.320,6€

Realizamos un análisis de sensibilidad considerando los descuentos por RD (Imbruvica: 4%, Mabthera: 15%, Zydelig: 7,5%, Genoxal: 7,5%) y posibles reducciones de precio estimadas en un 25%.

Tabla 11: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamento				
	Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab Imbruvica® + Mabthera® + Levact®	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Mabthera®	R-Bendamustina Mabthera® + Levact®	FCR Beneflur® + Genoxal® + Mabthera®
Precio unitario (PVL+IVA)	-Ibrutinib 140mg: 55,24€/cáps -Levact® vial 100mg: 213,57€/vial -Mabthera® vial 500mg: 818,48€	-Ibrutinib 140mg: 55,24€/cáps	-Idelalisib 150 mg: 50,51€/comp -Mabthera® vial 500mg: 818,48€	-Levact® vial 100mg: 213,57€/vial -Mabthera® vial 500mg: 818,48€	Beneflur® vial 50mg: 38,82€/vial Genoxal® 1g: 7,5€ Mabthera® vial 500mg: 818,48€
Posología	Ibrutinib 420 mg/día Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina	420mg/día	Rituximab: 375mg/m ² semana 0, seguido por 500mg/m ² semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h 10783,474	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375 mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500 mg/m ² D1 cada 28 días	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días2-4 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 4 semanas Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida

	70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500mg/m ² D1 cada 28 días				250mg/m ² Días1-3 + Rituximab 500mg/m ² D1 Cada 4 semanas
Coste día	186,45€	165,72€	121€	79,57€	64€
Coste tratamiento completo	Ibrutinib 420 mg/día: 96.449,04€ Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total= 1.721,3€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1391,42€ Total= 2.069,15€ x 5 ciclos = 10.345,73€ TOTAL: 150.569,65€	TOTAL: 96.449,04€	TOTAL: 69.577€	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total= 1.721,3€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1391,42€ Total= 2.069,15€ x 5 ciclos = 10.345,73€ TOTAL: 12.067,03€	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 9,56 € Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total: 1.185,12€ Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 9,56 € Rituximab 500mg/m ² = 1.391,42€ Total= 1.532,98€ x 5 ciclos = 7.664,9€ TOTAL = 8.850,02€ (6 ciclos)
Costes directos asociados	1.300€	---	800€	1.300€	1.900€
Coste global	108.516€	96.449€	70.377€	13.367€	10.750€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	95.149€	83.082€	57.010€	Referencia	-2.617€

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. A excepción del ensayo HELIOS con R-Bendamustina, actualmente no se dispone de ensayos con evidencia científica que comparen directamente otros esquemas de tratamiento con Ibrutinib-R-Bendamustina, por lo que en estos casos no es posible calcular un CEI que nos aporte alguna validez para la evaluación y comparación de costes.

Tabla 12: Coste Eficacia Incremental (CEI): Leucemia Linfocítica Crónica refractaria o en recaída

Referencia	Fármaco	Mediana SLP (meses)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Ensayo clínico HELIOS	Ibrutinib-R-Bendamustina	19,4 (*)	6,1	95.149€	15.598€/mes 187.176€/año
	R-Bendamustina	13,3	Referencia	Referencia	Referencia

(*) Mediana de SLP no alcanzada en el ensayo HELIOS. El dato con el que se calcula el CEI es un valor estimado ya comentado en el apartado anterior.

Para mantener un paciente con LLC refractaria o en recaída libre de progresión durante un mes más, con Ibrutinib-R-Bendamustina respecto a R-Bendamustina suponen 15.598€ y 187.176€ por año.

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 procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

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) y en Andalucía (8.390.723).

Los datos de Incidencia de Leucemia (6, 5/100.000hab/año) en España se obtuvieron de la base de datos de GLOBOCAN 2012 y se estimó que la tercera parte de las leucemias son LLC.

Tabla 13: 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
R-Bendamustina	1.007 (España)	95.149€	6,1	95.815.043€	6.142
	181 (Andalucía)			17.221.969€	1.104

A nivel nacional: Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.007 pacientes con ibrutinib. El coste anual adicional será de 95.815.043€.

En Andalucía: Se estima que durante un año serán tratados un total de 181 pacientes ibrutinib. El coste anual adicional será de 17.221.969€.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Ibrutinib es un fármaco de administración oral y de una única toma diaria (3 cápsulas de 140 mg en LLC). Una vez finalizados los 6 ciclos de R-Bendamustina, constituye un tratamiento en monoterapia sin necesidad de premedicación con resultados clínicos de relevancia.

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:

Este informe evalúa exclusivamente el uso de ibrutinib en combinación con Bendamustina y rituximab en LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

- ✓ En el ensayo clínico HELIOS (10), se comparó la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que han progresado a varias líneas de tratamiento. 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. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la variable secundaria SG. No se incluyen pacientes con del(17p) o p53 mutado, para los cuales las opciones terapéuticas están muy limitadas. Tampoco se incluyen aquellos pacientes que ya han recibido ibrutinib o idelalisib previamente ni pacientes con recaída temprana tras R-Bendamustina o alotransplante.
- ✓ Durante el periodo de alegaciones al borrador del presente informe, se presentaron en el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia los resultados del estudio de extensión del ensayo clínico HELIOS. Con un periodo de seguimiento de 34,8 meses se mantuvo la diferencia en SLP entre ambas ramas sin llegarse a alcanzar la mediana de SLP. Sin embargo, la evidencia a más largo plazo ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en Supervivencia Global (SG) a pesar de un crossover del 55,4% [HR 0,652; IC95% (0,454-0,935); $p = 0,0190$]. A los 36 meses, el porcentaje de pacientes vivos fue de 81,6% en la rama de ibrutinib-bendamustina-rituximab respecto al 72,9% del brazo placebo+BR.
- ✓ Según los resultados del ensayo HELIOS, Ibrutinib combinado con R-Bendamustina parece ser un fármaco seguro en pacientes tratados con una mediana de dos líneas previas de tratamiento y mediana de edad de 64 años. Sin embargo, cabe destacar la mayor frecuencia de aparición de diarrea, fibrilación atrial y eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con Ibrutinib, lo cual coincide con el perfil de seguridad ya conocido de Ibrutinib en monoterapia. El uso de Ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas puede aumentar el riesgo de hemorragia y se debe tener especial precaución cuando se utilice un tratamiento anticoagulante.
- ✓ En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) son hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia) y no hematológicos (náuseas, diarrea, fiebre, fatiga). Las reacciones de grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) son la neutropenia, trombocitopenia, neumonía y neutropenia febril.

- ✓ 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 en monoterapia y combinado con R-Bendamustina 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.
- ✓ Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina y el tratamiento con Ibrutinib en monoterapia 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. Dado que existen diferencias relevantes frente al perfil de seguridad de la combinación de Idelalisib con rituximab, en este caso para la elección del tratamiento se deben aplicar criterios de eficiencia y seguridad, así como considerar las características clínicas de los pacientes.

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 con R-Bendamustina.
- ✓ El esquema de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina en LLC refractaria o en recaída supone un CEI con respecto a R-Bendamustina calculado por supervivencia libre de progresión de 15.598€ por mes y 187.176€ por año.

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

-En el caso de pacientes con del(17p) o p53 mutado, las opciones terapéuticas recomendadas son Idelalisib mas rituximab o Ibrutinib en monoterapia. R-Bendamustina tiene peores resultados de eficacia en esta población de pacientes y en el ensayo HELIOS no se incluyeron a estos pacientes.

-La comparación indirecta con ibrutinib en monoterapia no es posible. No se dispone de evidencia que muestre diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina y el tratamiento con Ibrutinib en monoterapia 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.

-La eficacia de ibrutinib-BR, en términos de SLP y SG, muestra un mayor beneficio frente a BR. Sin embargo, dado el coste que supone, la combinación ibrutinib-BR resulta muy ineficiente.

-Por otra parte, existen diferencias relevantes frente al perfil de seguridad de la combinación de Idelalisib con rituximab, en este caso para la elección del tratamiento se deben aplicar criterios de eficiencia y seguridad, así como considerar las características clínicas de los pacientes.

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. 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.
4. 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.
5. Wierda WG. Making Advances in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3162–4.
6. 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.
7. 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.
8. [cited 2016 Mar 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf
9. 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.
10. 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.
11. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clínica*. 2017 Apr;148(8):381.e1-381.e9.
12. 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.
13. 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.
14. NCCN Guidelines. 2017 v2.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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>

19. John M. Pagel et al. Paper: Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATETM 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>
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. EMA. Informe EPAR de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab. 2016.
25. Robak P, Smolewski P, Robak T. Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Jul 3;20(3):423–47.
26. 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.
27. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now: Chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330–40.
28. 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.
29. 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.

ANEXOS

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo HELIOS			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: <i>"Patients were randomly assigned to one of two treatment groups in a 1:1 ratio on the basis of a computer-generated randomisation Schedule prepared by Bracket (Boston, MA, USA) before the study by an interactive web response system (IWRS)".</i>	Ensayo randomizado con método definido.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: <i>"The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided."</i>	Hubo cegamiento para los investigadores, pacientes y personal del estudio.	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: <i>"The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided."</i>	Hubo cegamiento para los investigadores, pacientes y personal del estudio.	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: <i>"The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided."</i>	Hubo cegamiento para los investigadores, pacientes y personal del estudio.	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: <i>"The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided."</i>	Hubo cegamiento para los investigadores, pacientes y personal del estudio.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: <i>"All randomised patients were included in the efficacy analyses (intention-to-treat population). All randomised patients who received at least one dose of study drug were included in the safety analyses."</i>	Para la eficacia se realiza un análisis por intención de tratar en el que se incluyen a todos los pacientes desde la aleatorización. En la seguridad se analizan los resultados de los pacientes que al menos recibieron una dosis.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Cita: <i>"The primary endpoint was IRC-assessed progression-free survival, defined as the interval between the date of randomisation and the date of disease progression or death, whichever was reported first."</i>		Bajo riesgo
Otros sesgos			

Tabla: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO
Ensayo HELIOS

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	La combinación Bendamustina-Rituximab es una adecuada opción terapéutica en este perfil de pacientes. Hubiera sido interesante una comparación entre Ibrutinib en monoterapia y la combinación con bendamustina-Rituximab.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	En los pacientes que recibieron Ibrutinib aumenta significativamente la SLP, pero no la 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	Aunque hubiera sido interesante estudiar esta combinación en los pacientes que presentan del 17p, para los cuales las opciones terapéuticas están muy limitadas.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	La administración oral de Ibrutinib junto con bendamustina y rituximab es factible para este tipo de pacientes.

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^a Belén Domínguez Aguado

1. FEA Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Clínica La Salud. Cádiz.

– **Institución en la que trabaja:**

1. Plataformas Sanitarias del Sur S.L.

– **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: M^a Belén Domínguez Aguado

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)

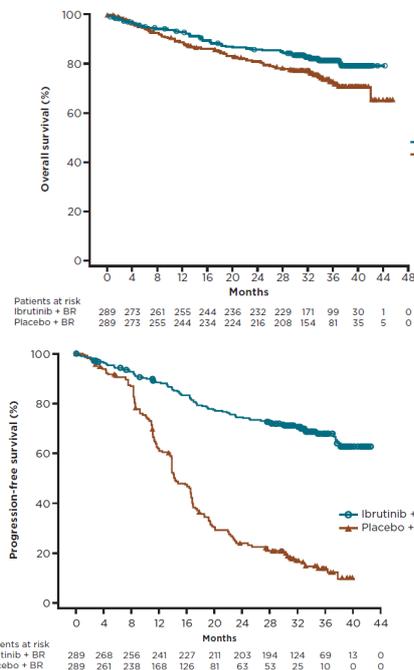
FECHA 15 de Abril de 2016

FIRMA

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES
TUTOR: M^aBelén Domínguez Aguado

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>Autor: Antonio Castro Cargo: Market Access Manager Empresa: Gilead Sciences</p>	<p>En el apartado 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental, en las tablas 10 y 11 se muestra el coste/comprimido de Zydelig (idelalisib) en base al precio financiado. Rogamos que se mantenga el mismo criterio que con ibrutinib y se realicen todos los cálculos a precio notificado: 67,34 €/comprimido.</p> <p>En los apartados 3.3 Características comparadas con alternativas similares, 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos y 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas, pedimos que considerem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los estudios realizados con ibrutinib: <ul style="list-style-type: none"> a) se realizaron en una población con edad media de 64 años (Ibrutinib+R+Bendamustina: HELIOS) y 67 años (Ibrutinib en monoterapia: RESONATE) mientras que en el estudio Fase III de Idelalisib los pacientes tenían una edad media de 71 años; b) incluyeron pacientes con un grado de gravedad inferior al grado de gravedad de los pacientes participantes en el estudio con Idelalisib (Idelalisib - Estadio Rai 3/4: 64% e Ibrutinib - Estadio Rai 3/4: (HELIOS) 39%); c) muestran que pacientes con comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, factores de riesgo cardíaco y antecedentes de fibrilación auricular - muy prevalentes en la población) presentan un riesgo aumentado de fibrilación y flutter auriculares; d) muestran un riesgo hemorrágico importante, de tal modo que se aconseja que a pacientes que requieren terapia anticoagulante o tratamiento con medicamentos que inhiben la función de las plaquetas se haga na evaluación exhaustiva de riesgo/beneficio y se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a Ibrutinib. - Las directrices de las guías de tratamiento de la LLC no valoran comparativamente los distintos tratamientos para la misma indicación aprobada y no existen datos que comparem la eficacia de Idelalisib/ Ibrutinib. - Los criterios de elección de fármacos se basan en características de eficacia y seguridad. - Idelalisib no presenta precauciones especiales en pacientes con comorbilidades cardiovasculares y necesidad de tratamiento con anticoagulación y/o antiagregación plaquetaria. <p>- Zydelig, Sumario de las Características del Medicamento. Disponible en: www.ema.europa.eu - Imbruvica, Sumario de las Características del Medicamento. Disponible en: www.ema.europa.eu - Asher Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016; 17: 200-11 - J.C. Byrd et al. N Engl J Med 2014; 371:213-23 - Furman RR et al. N Engl J Med. 2014 Mar 13; 370(11):997-1007</p>	<p>- En el apartado 7.1 Coste tratamiento: Se acepta y se modifica el precio al precio notificado.</p> <p>- En los apartados 3.3 Características comparadas con alternativas similares, 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos y 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas: Tras la revisión de los apartados comentados, se añade la información aportada que se considera de relevancia y que no estaba incluida en el borrador.</p>
<p>Autor: Blanca Gros Cargo: HEMAR Manager Empresa: Janssen Cilag S.A</p>	<p>Motivo de la alegación 1: Incorporación al informe de la evidencia publicada a largo plazo del ensayo HELIOS</p> <p>PÁRRAFO CON EL QUE SE ESTÁ EN DESACUERDO</p> <p>[Página 29] En el ensayo clínico HELIOS (10), se comparó la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que han progresado a varias líneas de tratamiento. 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. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la variable secundaria SG.</p> <p>También es necesario actualizar esta información en la Página 13 (5.2.a Resultados de los ensayos clínicos) la Página 15 (B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital) y la Página 35 (Tabla: Cuestionario sobre la aplicabilidad de un ensayo clínico)</p> <p>JUSTIFICACIÓN</p> <p>En el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia que se ha celebrado en Nueva York entre los días 12 y 15 de Mayo del 2017 se han presentado los resultados actualizados a 3 años (34,8 meses) de seguimiento del estudio. Esta publicación confirma una diferencia estadísticamente significativa en Supervivencia Global (SG) entre ambas ramas, a pesar de un crossover del 55,4% [HR 0,652; IC95% (0,454-0,935); p = 0,0190]. Este hallazgo pone de manifiesto la eficacia diferencial de ibrutinib-bendamustina-rituximab respecto a bendamustina-rituximab (BR) también en la supervivencia a largo plazo, convirtiendo en desactualizados los comentarios que aparecen en este informe acerca de la no significancia estadística en términos de SG.</p> <p>La diferencia en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) entre ambas ramas se mantiene [HR 0,206;</p>	<p>Motivo de la alegación 1: Incorporación al informe de la evidencia publicada a largo plazo del ensayo HELIOS: Estos resultados han sido publicados durante el periodo de alegaciones al borrador del informe, motivo por el cual no fueron expuestos en el mismo. Se ha añadido esta información en la Página 15 (B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital) y en las Conclusiones.</p>

IC95% (0,159-0,265); $p < 0,0001$], a los 36 meses el 68,0% de los pacientes tratados con ibrutinib + BR están vivos y sin progresar comparado con el 13,9% de la rama de BR.



Asimismo, la SLP 2 es superior en la rama de ibrutinib-bendamustina-rituximab [HR 0,627; IC95% (0,445-0,881); $p = 0,0067$]

Por otro lado, se ha demostrado que el porcentaje de respuestas completas y enfermedad mínima residual siguen mejorando según aumenta el tiempo de seguimiento únicamente en la rama de ibrutinib-bendamustina-rituximab, hasta alcanzar un porcentaje del 38,1% y un 26,3% respectivamente a los 36 meses.

PROPUESTA

En el ensayo clínico HELIOS (10), se comparó la combinación de Ibrutinib-Bendamustina-Rituximab frente a placebo-Bendamustina-Rituximab en 578 pacientes que han progresado a varias líneas de tratamiento. Con un periodo de seguimiento de 17 34,8 meses, la SLP fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con la combinación con ibrutinib (HR: 0,206; 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 14,3 meses (11,3-13,9) en los pacientes tratados con placebo. Asimismo, la evidencia a más largo plazo ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en Supervivencia Global (SG) a pesar de un crossover del 55,4% [HR 0,652; IC95% (0,454-0,935); $p = 0,0190$]. A los 36 meses, el porcentaje de pacientes vivos fue de 81,6% en la rama de ibrutinib-bendamustina-rituximab respecto al 72,9% del brazo placebo+BR. Con la publicación de los resultados a largo plazo, ibrutinib-bendamustina-rituximab ha demostrado ser superior a bendamustina rituximab, con diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de eficacia: Supervivencia Libre de Progresión, Supervivencia Global, Respuestas Completas (38,1%) y Enfermedad Mínima Residual Negativa (26,3%).

Referencias: 1 Fraser et al. IWCLL.2017

Motivo de la alegación 2: Punto "5.4.1. Guías de práctica clínica"

PÁRRAFO CON EL QUE SE ESTÁ EN DESACUERDO

Se solicita incorporar la última versión de las guías clínicas nacionales (Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica, GELLC) como internacionales (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) en el Punto 5.4.1. Asimismo, para que el documento sea coherente con estas guías se solicita modificar los siguientes párrafos:

[Página 5] 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.

[Página 15] Las opciones terapéuticas con las que sería más adecuada su comparación son (C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica):

- Enfermedad refractaria a inmunoterapia o recaída temprana (<24-36 meses): Ibrutinib en monoterapia o Idelalisib mas Rituximab.
- En recaída tras >24-36 meses de inmunoterapia: Repetir o cambiar el esquema de inmunoterapia (FCR, R-Bendamustina, R-Clorambucilo), la combinación de Idelalisib mas rituximab o Ibrutinib en monoterapia.

Motivo de la alegación 2: Punto "5.4.1. Guías de práctica clínica": Se acepta y se añaden las modificaciones propuestas.

JUSTIFICACIÓN

En las guías clínicas españolas (GELLC) actualizadas en mayo de 2017 se recomienda de manera específica no retratar a los pacientes1:

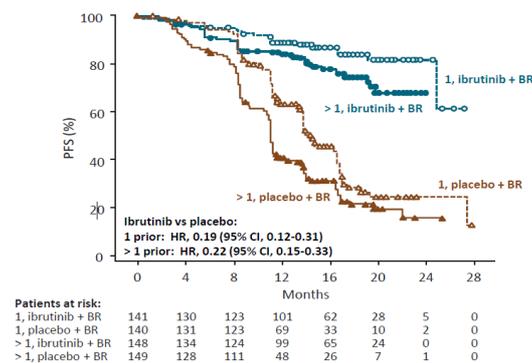
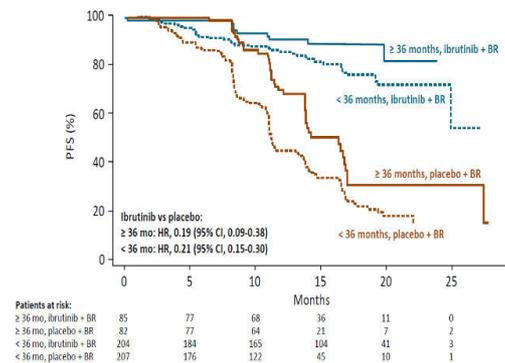
Recientemente, la European Society for Medical Oncology ha recomendado repetir el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que hayan presentado recaída o progresión al menos 24-36 meses después de la inmunoterapia, independientemente de su comorbilidad y sin la presencia de del(17p)/mutTP53 (nivel de evidencia iii)39,40. Sin embargo, nuestro grupo de consenso ha establecido que bajo esta situación la recomendación debería incluir el cambio a una segunda línea de tratamiento, como ibrutinib, rituximab-idelalisib y antagonistas deBcl-2 (nivel de evidencia iii)27,28

En estas mismas guías, ibrutinib en monoterapia aparece recomendado para todos los pacientes en recaída/refractario, independientemente del tiempo desde la recaída y sus características basales. En el momento de la publicación de estas guías, la combinación de ibrutinib con bendamustina-rituximab no tenía la indicación aprobada.

En el caso de la última versión de las guías NCCN (v2.2017) ibrutinib-bendamustina-rituximab aparece recomendado para todos los pacientes, independientemente del tiempo desde el último tratamiento2.

Por otro lado, desde el punto de vista de la evidencia, existe un subanálisis del ensayo HELIOS3 que fue publicado en el IWCLL 2016 donde se evaluaba la eficacia de ibrutinib-bendamustina-rituximab en pacientes que habían recaído antes y después de los 36 meses (mediana de seguimiento 17 meses). En este subanálisis ibrutinib-bendamustina-rituximab demuestra obtener mejores resultados en los pacientes que han recaído después de los 36 meses. [≥36 meses HR 0,19 IC95% (0,09-0,38); <36 meses HR 0,21 IC95% (0,15-0,30)] Por lo tanto, no parecería ético restringir precisamente el acceso de aquellos pacientes que más se van a poder beneficiar del fármaco.

De la misma manera, en esta misma publicación se incluye un subanálisis que no aparece recogido en este informe en el que se evalúa la eficacia de ibrutinib-bendamustina-rituximab en función de las líneas de tratamiento que confirma que la eficacia es superior en la primera recaída respecto a recaídas posteriores [1línea previa HR 0,19 IC95% (0,12-0,31); >1 línea previa HR 0,22 IC95% (0,15-0,33)]



En base a la evidencia publicada y de tal manera que el informe GHEMA sea coherente con las guías clínicas vigentes en España se solicita modificar el documento según lo siguiente:

PROPUESTA

[Página 5] Las guías clínicas españolas (GELLC) no recomiendan retratar con el mismo esquema independiente del tiempo desde fin de la respuesta.

[Página 15] Las opciones terapéuticas con las que sería más adecuada su comparación son (C.2 La

	<p>evidencia de equivalencia terapéutica):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad refractaria a inmunoterapia o recaída temprana (<24-36 meses) : Ibrutinib en monoterapia o Idelalisib mas Rituximab. - En recaída tras >24-36 meses de inmunoterapia: Repetir o Cambiar el esquema de inmunoterapia (FCR, R-Bendamustina, R-Clorambucilo), la combinación de Idelalisib mas rituximab o Ibrutinib en monoterapia. <p>Referencias: 1García-Marco,et al. Med Clin (Barc).2017. 2NCCN Guidelines. 2017 v2. 3Fraser et al.IWCLL. 2016.</p>	
	<p><u>Motivo de la alegación 3: Revisión de las afirmaciones acerca de la comparabilidad de los fármacos</u></p> <p><u>PÁRRAFO CON EL QUE SE ESTÁ EN DESACUERDO</u></p> <p>[página 29] Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina y alternativas como Ibrutinib en monoterapia y la combinación de Idelalisib-Rituximab 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</p> <p>JUSTIFICACIÓN</p> <p>Se considera que a día de hoy existe evidencia publicada con ibrutinib tanto en monoterapia como en combinación que contradice esta información.</p> <p>En el congreso de American Society of Hematology (ASH) en 2016 se publicó la actualización de seguimiento a 5 años del ensayo fase II (PCYC-1102-03) donde el subgrupo de pacientes en recaída se alcanza la mediana de SLP a los 52 meses¹. Esta es la mediana más amplia publicada en esta población hasta el día de hoy en Leucemia Linfocítica Crónica, a diferencia de idelalisib-rituximab (19,4 meses)², BR (14,7 meses)³ o incluso FCR (30 meses)⁴. En este sentido y a la luz de la población incluida en estos ensayos, en principio nada parece indicar que en combinación con BR los resultados no vayan a ser comparables.</p> <p>Respecto a la evidencia publicada en práctica clínica habitual, en este mismo congreso de ASH se publicaron los resultados de un estudio independiente de 683 pacientes con LLC. Ibrutinib demostró una diferencia estadísticamente significativa respecto a idelalisib-rituximab en SLP en todos los subgrupos analizados: primera línea [HR 2,8, IC95% (1,3–6,3)], recaída/refractario [HR 2,8, IC95% (1,9–4,1)], del17p [HR 2,0, IC95% (1,2–3,4)], y cariotipo complejo [HR 2,5, IC95% (1,2 –5,2)].</p> <p>En relación al perfil de seguridad, se ha demostrado que en la inmunoterapia clásica la toxicidad de los tratamientos aumenta proporcionalmente respecto a la eficacia⁵. Esta toxicidad se mantiene una vez que ha finalizado el tratamiento⁶.</p> <p>Respecto a la seguridad en los fármacos innovadores, en marzo de 2016 la EMA paró 3 ensayos clínicos con idelalisib-rituximab, como consecuencia de aumento del número de muertes por infecciones graves, publicó una alerta de seguridad y abrió un proceso de revisión por el Comité de farmacovigilancia (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)⁷. Al mismo tiempo, la AEMPS hizo llegar una carta a todos los profesionales sanitarios restringiendo el inicio de nuevos tratamientos, recomendando administrar profilaxis respecto a <i>Pneumocystis jirovecii</i> y un seguimiento estrecho con el fin de detectar neutropenia, alternaciones respiratorias o citomegalovirus⁸. Por último, Gilead también circuló una carta en la que instaba a informar a los pacientes sobre el riesgo de infecciones graves y/o mortales⁹.</p> <p>Finalmente, la indicación ha sido restringida en primera línea únicamente a los pacientes que no son candidatos a ningún otro tratamiento y se han incorporado numerosos cambios en la ficha técnica respecto a la profilaxis y las precauciones a considerar antes de iniciar un tratamiento con idelalisib-rituximab¹⁰. En el congreso IWCLL de 2017 también se ha presentado durante uno de los simposios educacionales una revisión de la toxicidad de los inhibidores pi3K (duvelisib e idelalisib). En ella se concluye que es una toxicidad inmunomediada que aumenta en líneas previas de tratamiento, pacientes jóvenes y de buen pronóstico (IgVH mutada). Parece que tiene que ver con el propio mecanismo de acción de estos fármacos que desregula el balance de los linfocitos T reguladores¹¹.</p> <p>Ibrutinib teniendo datos de seguridad publicados hasta 5 años de seguimiento, a diferencia de los 19,4 meses de idelalisib-rituximab no ha tenido ninguna alerta de este tipo por lo que con la información disponible no puede concluirse que sean fármacos comparables en términos de seguridad. Además, es el único de los fármacos innovadores que no tiene ningún black box por la FDA¹²: rituximab tiene black box por síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas, leucoencefalopatía multifocal progresiva; obinutuzumab y ofatumumab tienen black box por reactivación virus de la hepatitis B (HBV), leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por último, idelalisib tiene black box por hepatotoxicidad, diarrea o colitis, perforación intestinal grave y neumonitis.</p> <p>Por último, durante el tratamiento con ibrutinib se ha demostrado que la incidencia de efectos adversos tanto en monoterapia como en combinación disminuyen con el tiempo y su papel relevante en cuanto a la reconstitución inmunológica^{13,14}.</p> <p>PROPUESTA</p> <p>A día de hoy ibrutinib es el tratamiento que ha alcanzado una mediana de PFS superior (52 meses) al resto de alternativas disponibles para el tratamiento de los pacientes en recaída/refractariedad, con un perfil de seguridad tolerable, diferencial respecto al resto de alternativas en cuanto a la toxicidad hematológica. La elección del tratamiento deberá llevarse a cabo según el criterio clínico considerando las características de los pacientes.</p>	<p><u>Motivo de la alegación 3: Revisión de las afirmaciones acerca de la comparabilidad de los fármacos:</u> No se incluyen los resultados de SLP expuestos debido a que son extraídos de un ensayo fase II y en la actualidad se dispone de ensayos clínicos de mayor relevancia. Se acepta la modificación respecto al perfil de seguridad frente a Idelalisib-rituximab.</p>

	<p>Se solicita asimismo modificar la Tabla 9 con la información actualizada sobre la toxicidad de los tratamientos.</p> <p>Referencias: 1O'Brien et al. ASH. 2016. 2 Sharman et al. ASH. 2014. 3Fischer K et al. J Clin Oncol.2011. 4Robak et al. Clin Oncol.2010. 5Strati et al. Cancer. 2013. 6Shanafelt et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.2013. 7Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 8Nota informativa AEMPS. 9Carta Gilead. 10Ficha técnica ZYDELIG®. 11Brown et al.IWCLL.2017. 12Label IMBRUVICA®. 13Pagel et al. iwCLL 2015. 14Fraser et al. EHA 2015.</p>	
<p>Nombre: Natacha Bolaños Cargo que ocupa: Patient and Public Affairs Manager Centro, sociedad o empresa: AEAL</p>	<p>Se considera que el siguiente párrafo recogido en el apartado de conclusiones podría dar lugar a error.</p> <p>Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad de Ibrutinib combinado con R-Bendamustina y alternativas como Ibrutinib en monoterapia y la combinación de Idelalisib-Rituximab 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 (9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas [página 31])</p> <p>Nuestro argumento: Todas las guías clínicas reconocen que el tratamiento de la LLC está determinado por el perfil clínico del paciente pues coincide que muchos de los fármacos con mejores perfiles de eficacia son también los más tóxicos¹. Es por ello que es difícil concluir acerca de la comparabilidad entre tratamientos en cuanto a eficacia y seguridad pues frecuentemente los diseños de los estudios son muy diferentes entre sí.</p> <p>Sin embargo, si existe evidencia publicada en pacientes en recaída refractario que confirma que la mayor mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) alcanzada a día de hoy es en los pacientes tratados con ibrutinib en el ensayo PCYC-1102 a los 52 meses². Esta población incluía pacientes mayores (>65 años) y de mal pronóstico (del17p). En pacientes más jóvenes y en mejores condiciones físicas (candidatos a fludarabina) FCR alcanza una mediana de 30 meses³ y BR de 14,7 meses⁴. Pero, pensamos que salvando las diferencias en los diseños de los ensayos, no parece que sean resultados comparables.</p> <p>En cuanto al perfil de seguridad se identifican también numerosas diferencias, algunas de ellas aparecen recogidas en este informe.</p> <p>En primer lugar, conocemos que la toxicidad de la inmunoterapia provoca que en ocasiones no se considere al paciente candidato a los tratamientos que pudieran ofrecerle mejores resultados potenciales de eficacia⁵. También se ha demostrado que esta toxicidad podría mantener aun cuando el paciente haya finalizado el tratamiento, incluso llegando a causar la muerte⁵.</p> <p>Por otro lado, respecto a los fármacos innovadores, en marzo del año pasado llegó a conocimiento de AEAL la alerta de seguridad publicada sobre idelalisib-rituximab, derivada de un aumento de muertes por infección⁶. Como consecuencia de esta alerta se suspendieron tres ensayos clínicos y se modificó la ficha técnica incorporando información sobre la profilaxis y el seguimiento necesario con los pacientes tratados con esta combinación. Finalmente, la indicación se ha restringido para los pacientes en primera línea del17p en el caso de que tengan otras opciones terapéuticas⁷.</p> <p>Ibrutinib a pesar de tener evidencia publicada con un seguimiento a 5 años no ha tenido hasta el presente ninguna alerta de seguridad publicada que conozcamos. A día de hoy es el único fármaco innovador que no tiene ningún black box, a diferencia de rituximab, idelalisib, y obinutuzumab. Ha demostrado tener un perfil de seguridad muy distinto al resto de fármacos disponibles a día de hoy, reduciendo la incidencia de efectos adversos hematológicos graves tales como la neutropenia febril y apareciendo otros efectos adversos como la diarrea. Ibrutinib también ha demostrado que la incidencia de efectos adversos disminuye con el tiempo de seguimiento (en monoterapia y en combinación)^{8,9}.</p> <p>Por lo tanto, desde AEAL consideramos inadecuada la afirmación de que los tratamientos son comparables en términos de seguridad, sino que precisamente pensamos que serán esas diferencias las que ayuden a adecuar el tratamiento al paciente de manera que se consiga la mayor eficacia causando el menor número de efectos secundarios posible.</p> <p>Por las razones anteriormente descritas AEAL considera que la elección del tratamiento debería basarse en criterios clínicos y en ningún caso en criterios basados en la comparación de eficiencia puesto que no son alternativas comparables ni desde el punto de vista de la eficacia ni de la seguridad. Por lo tanto, deberá escogerse el tratamiento que según el balance riesgo-beneficio sea más adecuado para cada paciente. La eficiencia en este caso, está fuera de cuestión.</p> <p>Propuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> Dado que en la evidencia publicada existe una gran variabilidad acerca de las poblaciones incluidas en cada ensayo clínico, la elección del tratamiento deberá basarse en el balance beneficio-riesgo según criterio clínico. <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p>	<p>Se modifica este párrafo atendiendo a las diferencias de seguridad existentes entre los distintos tratamientos. No se incluyen los resultados de SLP expuestos debido a que son extraídos de un ensayo fase II y en la actualidad se dispone de ensayos clínicos de mayor relevancia. En la elección del tratamiento es necesario tener en consideración criterios de eficiencia, seguridad y las características clínicas del paciente.</p>

	<p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la alegación:</p> <ol style="list-style-type: none">1 Strati P, Cancer. 2013 Nov 1;119(21):3805-112 O'Brien et al. ASH 20163 Robak et al. Clin Oncol 20104 Fischer K et al. J Clin Oncol.20115 Shanafelt et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.2013;2013:158-676 Nota informativa AEMPS7 Ficha Técnica ZYDELIG®8 Pagel et al. iwCLL 20159 Fraser et al. EHA 2016	
--	---	--

6.- IXEKIZUMAB en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave

AUTORAS

Cristina Palomo Palomo
Silvia Fénix Caballero

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

IXEKIZUMAB en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2016

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	11
4.1 Mecanismo de acción.....	11
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.....	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	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	21
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	28
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	28
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	28
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	30
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	30
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	35
Comparación indirecta mixta	51
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	52
5.4.1 Guías de Práctica clínica	52
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	53
5.4.3 Opiniones de expertos	54
5.4.4 Otras fuentes.....	54
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	54
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	54
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	54
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	57
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	60
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	60
7. AREA ECONÓMICA	62

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	62
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	64
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	64
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	66
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	68
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	68
8.1 Descripción de la conveniencia	68
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	68
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	68
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	68
9.2 Decisión	70
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	70
9.4 Plan de seguimiento	70
10. BIBLIOGRAFÍA	71

Glosario:

ATE:	Alternativas Terapéuticas Equivalentes
BSA:	“body surface area” (área de superficie corporal afectada).
CEI:	Coste Eficacia Incremental
CCII:	Comparaciones indirectas
DLQI:	“Dermatology Life Quality Index” (índice de Calidad de Vida dermatológica).
IL:	interleucinas
PGA:	“Physician’s Global Assessment” (evaluación global del médico).
PASI:	“Psoriasis Area and Severity Index” (índice de gravedad y área afectada de psoriasis).
PUVA:	psoralenos + UVA
TNF- α :	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:

Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 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: Ixekizumab

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica.

Autores / Revisores: Cristina Palomo Palomo, 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: Ixekizumab.

Nombre comercial: Taltz®.

Laboratorio: Eli Lilly and Company Limited.

Grupo terapéutico. Denominación: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina.

Código ATC: L04AC13

Vía de administración: Subcutánea.

Tipo de dispensación: Diagnóstico hospitalario.

Información de registro: Procedimiento centralizado.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL-7,5%	Coste por unidad PVL (notificado) -7,5% + IVA
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	1 JERINGA PRECARGADA	711213	934,25	971,62
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	2 JERINGAS PRECARGADAS	711214	1868,5	1.943,24
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA	1 PLUMA PRECARGADA	711211	934,25	971,62
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA	2 PLUMAS PRECARGADAS	711212	1868,5	1.943,24

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición [1]	<p>Es una enfermedad cutánea crónica y recidivante. Hoy en día se considera como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Su curso clínico es variable y la historia natural poco conocida. Algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento intermitente, sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente. En aproximadamente el 25 % de los casos se asocia a enfermedad articular, conocida como artritis psoriásica. La etiología no es del todo conocida, pero se sabe que en el desarrollo de la psoriasis participan factores tanto genéticos como ambientales. La descamación, las placas engrosadas y el eritema pueden atribuirse a una hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos y a fallos en la regulación de la relación epidermis-dermis, microvascularización cutánea y el sistema inmunitario. Las células T y las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas (IL), juegan un importante papel. Existe una predisposición genética para el desarrollo de la psoriasis, observándose una mayor incidencia cuando existen pacientes afectados de primer y segundo grado. Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares de psoriasis. Entre los factores ambientales que pueden favorecer la aparición o exacerbación de la psoriasis figuran el estrés, infecciones bacterianas y víricas, consumo de alcohol o tabaco y ciertos fármacos como litio, AINES (indometacina), antihipertensivos (IECAs, betabloqueantes, calcioantagonistas).</p>
Principales manifestaciones clínicas [2]	<p>En la mayoría de los pacientes se manifiesta de forma benigna, con sintomatología moderada, pero en algunos puede llegar a producir discapacidad física, social o psicológica.</p> <p>Su forma más habitual (Psoriasis vulgaris, crónica estacionaria o en placas) se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematosas de diferentes tamaños, bien definidas y cubiertas por varias capas de escamas finas y nacaradas. En general, el prurito es escaso, siendo la aparición y distribución de la erupción variable. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son el cuero cabelludo, la región lumbosacra, los codos, las rodillas y las uñas; y, en menor medida, las palmas de las manos y las plantas de los pies.</p> <p>En su etiopatogenia, aún no bien conocida, intervienen mecanismos complejos que dependen de la interacción de varios factores que determinen finalmente una replicación acelerada y pérdida de diferenciación de los queratinocitos, proliferación vascular e inflamación de la dermis y de la epidermis.</p>
Incidencia y prevalencia [3]	<p>Según Ferrándiz et al. la prevalencia de psoriasis en España es de 2,3%, lo que indica que alrededor de 1.080.000 personas en España han sido diagnosticadas de psoriasis.</p>
Evolución / Pronóstico [2]	<p>La psoriasis es una dermatosis de causa desconocida que cursa de forma crónica y recurrente que afecta al 1%-3% de la población en los países desarrollados. Su desarrollo es imprevisible y su pronóstico variable.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje [1]	<p>La gravedad de la psoriasis viene definida por la forma clínica y la proporción de superficie corporal afectada.</p> <p>En condiciones ideales la clasificación de la gravedad de la psoriasis se basa en el BSA y el PASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis leve a moderada: BSA<10% o PASI <10 • Psoriasis moderada: BSA>10% o PASI\geq10 • Psoriasis moderada a grave: BSA>10% o PASI= 10-20 • Psoriasis grave: BSA>20% o PASI>20

Carga de la enfermedad* [1]	El número medio de pacientes semanales que visita un dermatólogo en España es de 146,2 (IC 95%86,6–205,8), de los cuales, un 13,9% lo hacen a causa de su psoriasis y alrededor del 6,8% por psoriasis moderada-grave. Según Moreno Ramírez et al. en el original “Realidad terapéutica de la psoriasis moderada-grave en España. Encuesta de opinión”, el 59,5% de los dermatólogos encuestados afirmaron visitar a pacientes con psoriasis con una periodicidad trimestral, mientras que un 36,8% lo hacían con una periodicidad superior (mensual o bimensual). Según Grillo E. et al. en el original “Urgencias dermatológicas: análisis descriptivo de 861 pacientes en un hospital terciario”, la psoriasis fue una de las afecciones dermatológicas más frecuentes atendidas en el Servicio de Urgencias (16 pacientes de 591 atendidos, lo que supone un 1,9% sobre el total de pacientes asistidos).
--------------------------------	---

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

La psoriasis es una enfermedad crónica, para la cual aún no existe un tratamiento curativo. Sin embargo, existen diversos tratamientos, capaces de mantener al paciente con psoriasis sin lesiones.

Se recomienda en todos los pacientes conservar una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias y evitar frotarse de forma áspera, ya que podría irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad.

Existen diferentes tratamientos tópicos y sistémicos indicados para la psoriasis. La elección de uno u otro depende de la gravedad, extensión, perfil beneficio/riesgo y de la respuesta al tratamiento. Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa suele requerir tratamiento sistémico. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de fármacos sistémicos.

Se considera respuesta adecuada al tratamiento la reducción del 75% de PASI comparada con PASI inicial (PASI 75) o bien una reducción $\geq 50\%$ de PASI (PASI 50) (o % BSA donde PASI no es aplicable) y una mejora ≥ 5 puntos en DLQI.

Instrumentos de medida de la intensidad y gravedad de la psoriasis: [4]

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico, por visualización de las lesiones, y el diagnóstico diferencial incluye distintas enfermedades como eccema, tiña, liquen plano y lupus eritematoso.

Ante un paciente con psoriasis se debe evaluar la gravedad de la enfermedad, el impacto sobre el bienestar físico, psicológico y social, la existencia de artritis psoriásica y la presencia de comorbilidades.

La EMA recomienda que se deberían utilizar dos variables para valorar la eficacia: una puntuación estandarizada global validada (ej. Evaluación global por el médico-PGA-) y el PASI. Consideran que el PASI solo no es suficiente para evaluar la gravedad de la psoriasis en los valores basales y en el tratamiento.

- BSA, *body surface area* (área de superficie corporal afectada), para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada, considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie. Según esto se considera psoriasis leve si afecta a menos del 5% del BSA, moderada entre 5-10%, y grave si afecta a más del 10%.
- PGA *Physician's Global Assessment* (evaluación global del médico), es una escala simple que proporciona una valoración subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Se emplea una puntuación comprendida entre 0-5. La psoriasis del paciente se valora como

aclaramiento (0), mínima (1), leve (2), moderada (3), grave (4), severa (5), en base a la induración, eritema y descamación.

- DLQI, *Dermatology Life Quality Index* (índice de Calidad de Vida dermatológica). Se trata de una herramienta validada y muy utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con psoriasis. Es un método simple y sensible para valorar cambios en la calidad de vida durante el tratamiento. Se determina con un cuestionario de 10 ítems, valorados por el paciente desde 0, cuando la psoriasis no afecta nada, a 30, cuando afecta mucho. Una puntuación >10 se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida.

A nivel de Atención especializada y en los ensayos clínicos se utilizan otros índices como:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index), Índice de Gravedad y Área afectada de psoriasis, que valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. La puntuación puede variar desde 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave). La FDA estableció el PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75 % del PASI basal) como parámetro de medida de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos. Las tasas de respuesta PASI 50 y PASI 90 corresponden a un 50% y 90% respectivamente de los parámetros definidos. Los criterios de derivación al especialista son: diagnóstico incierto, psoriasis grave o extensa (BSA > 10%), falta de control con tratamiento tópico, psoriasis gutata que requiera fototerapia, enfermedad ungueal con alto impacto funcional o estético y cualquier tipo de psoriasis con gran impacto en la calidad de vida.

Las opciones de tratamiento para la psoriasis tienen como objetivo reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Los tratamientos tópicos se ofrecen generalmente como terapia de primera línea, seguido de la fototerapia y/o terapias sistémicas como tratamiento de segunda línea, y las terapias biológicas como los regímenes de tratamiento de tercera línea. La mayoría de los casos de psoriasis se gestionan a nivel de atención primaria, aunque hasta el 60% de los pacientes pueden requerir la derivación a un especialista. [5]

Las opciones actuales de tratamiento para la psoriasis en placas incluyen: [5]

Tópicos (solos o en combinación)

- Emolientes y queratolíticos.
- Corticosteroides: ej. dipropionato de betametasona
- Análogos de la vitamina D: calcipotriol, calcitriol, tacalcitol (con o sin fototerapia).
- Alquitranes (con o sin fototerapia).
- Retinoides: tazaroteno.
- Ditranol (con o sin fototerapia).
- Ácido salicílico.
- Pomada de tacrolimus (no autorizado para esta indicación)

En la siguiente tabla se muestran las características diferenciales de los tratamientos tópicos, disponible en el Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha de Flor García et al: Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Año 2013.

Tabla 1. Características diferenciales de los tratamientos tópicos.

Tratamiento	Eficacia	Adecuado para inducir remisión	Adecuados como tratamiento de mantenimiento	Aceptación por el paciente
Corticosteroides*	////	///	✓	✓✓
Análogos de vitamina D	///	///	///	✓✓
Tazaroteno	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
Ditranol	✓✓	✓✓	-	-
Brea de hulla	✓	✓	-	-

*potentes o muy potentes, asociados o no con análogos de vitamina D

Adaptado del SIGN guidance⁴.

Fototerapia [6]

Utilización de radiaciones ultravioleta B (UVB) y A (UVA).
 No efectivo en las formas pustulosas y eritrodérmica. Precaución: cáncer de piel, melanoma.
 Fotoquimioterapia: PUVA (psoralenos + UVA) o luz UVB con alquitrán o antralina.

Tratamientos sistémicos convencionales (para el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave o refractaria)

- Retinoide oral: acitretina (con o sin fototerapia).
- Ciclosporina.
- Metotrexato.

En la siguiente tabla se muestran las características de las terapias sistémicas, disponible en el Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha de Flor García et al: Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Año 2013.

Tabla 4. Características de las terapias sistémicas disponibles.

	Posología	Vía	Efectos adversos
Ciclosporina (Sandimmun®)	2,5 mg/kg/día inicial repartidos en 2 tomas diarias e ir aumentando cada 2 semanas si es necesario hasta dosis máx. 5 mg/kg/día.	Oral	Nefrotoxicidad hipertensión
Metotrexato (Metotrexato EFG, Metoject®)	Dosis inicial 7,5 mg/sem aumentando en 2,5 mg cada 4-6 sem. Dosis máx. 25 mg/sem.	Oral SC IM	Hepatotoxicidad, tox. hematológica, fibrosis pulmonar. Teratogenia
Acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC)	Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 sem. Dosis de mantenimiento ajustada a la mínima dosis eficaz. Dosis máx. 75 mg/día durante máx. 6 meses	Oral	Alteración de los niveles de transaminasas, colesterol y TG. Teratogenia

Grupo sistémicos con actividad inmunomoduladora:

- Apremilast.

Terapias biológicas (para el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a severa que son candidatos para terapias sistémicas)

- Secukinumab (inhibidor IL-17A).

Terapias biológicas (para el tratamiento de los pacientes con intolerancia, refractarios o que tienen contraindicado otros tratamientos sistémicos convencionales modificadores de la enfermedad y / o fototerapia)

- Adalimumab (anti-TNF α).
- Etanercept (anti-TNF α).
- Infliximab (anti-TNF α).
- Ustekinumab (inhibidor IL-12/IL-23)

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares [1]

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares								
Nombre	IXEKIZUMAB [5]	SECUKINUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB	APREMILAST	
Presentación	80 mg/ml jeringas plumas precargadas	150 mg/ml jeringas, plumas precargadas, vial	25mg, 50mg jeringas prec. 10 mg (uso pediátrico) 50 mg plumas prec. Actualmente, también existe biosimilar de etanercept: 50mg jeringa prec.	Vial 100 mg Actualmente, también existe biosimilar de infliximab: Vial 100 mg	40 mg jeringas y plumas precargadas	Vial 45 mg/ 0.5 mL	10 mg, 20 mg, 30 mg comprimidos recubiertos	
Posología	Semana 0: 160 mg Semana 2-12: 80 mg cada 2 semanas Después 80 mg /4 semanas	300 mg semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Después 300 mg cada mes	25 mg 2 veces por semana o 50 mg semanales Puede administrarse 50 mg 2 veces/semana durante las primeras 12 semanas Autorizado uso intermitente	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6 después cada 8 semanas	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg / 2 semanas	Peso < 100 kg: 45 mg Peso > 100 kg: 90 mg Administrar semanas 0 y 4, después cada 12 semanas	30 mg 2 veces al día Es necesario un programa inicial de escalado de dosis como se muestra en la Tabla 1	
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica		Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia (PUVA: psoraleno más luz ultravioleta A)					
			Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada					Artritis psoriásica activa, solo o en combinación con FAME, en adultos con respuesta inadecuada/intolerancia a FAME
			Íd. psoriasis a partir de los 6 años de edad	-	-	-	-	
Efectos adversos	Infecciones vías respiratorias altas, nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgias, reacción en el sitio de inyección	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea y síndrome pseudogripal	Reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea, alergia, autoanticuerpos	Reacción infusional. Cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea	Reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea	Infección respiratoria de vías altas. Celulitis, faringolaringitis, congestión nasal, depresión, mareos, diarrea, cefalea, prurito, exantema, urticaria, autoanticuerpos	Diarrea, náuseas, infección tracto respiratorio superior, bronquitis, dolor de espalda, nasofaringitis, migraña, cefalea, tos, vómitos	
Utilización de recursos	Permite la auto-administración			Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital	Permite la auto-administración		Administración oral que permite la toma en domicilio	
Conveniencia	Administración SC			Perfusión IV (2h) Administración en hospital de día	Administración SC		Administración oral Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis.	

Otras características diferenciales	Administración cada 4 semanas Diana terapéutica: IL-17A	Administración cada semana Diana terapéutica: TNF α	Administración cada 8 semanas Diana terapéutica: TNF α	Administración cada 2 semanas Diana terapéutica: TNF α	Administración cada 12 semanas Diana terapéutica: IL-12/IL-23	Administración diaria. Diana terapéutica: Fosfodiesterasa 4 (PDE 4)
-------------------------------------	---	--	---	---	---	---

En relación a la posología, cabe destacar los resultados en el re-tratamiento con adalimumab y etanercept. Según ficha técnica, un 76,5% (218/285) de los pacientes con adalimumab, alcanzaron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de re-tratamiento, con un perfil de seguridad y una tasa de anticuerpos similar al de antes de la retirada. En el caso de etanercept, también existen estudios que avalan el beneficio del re-tratamiento en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento. Asimismo, la pauta intermitente de etanercept obtiene mejoría clínica con una menor exposición del paciente al fármaco, por lo que, en cada caso, se podrá seleccionar entre terapia intermitente o continua de etanercept.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, que se une con alta afinidad y especificidad a ambas formas de la interleucina 17A (IL-17Ae IL-17A/F). Ixekizumab actúa neutralizando la IL-17A e inhibe la proliferación y activación de queratinocitos que están implicados en la patogénesis de la psoriasis. [5,7]

La IL-17A es una citoquina natural que está involucrada en las respuestas inflamatorias e inmunes normales. Ixekizumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas. [8]

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos. (Fecha de aprobación: 25 de Abril de 2016)

AEMPS: Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos. (Fecha de aprobación: 15 de Junio de 2016) [9]

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. (Fecha de aprobación: 22 Marzo 2016) [8]

4.3 Posología, forma de preparación y administración. [8]

Presentación: Hay 2 presentaciones para Taltz® según la ficha técnica: plumas precargadas y jeringas precargadas de administración subcutánea.

Conservación: Refrigerado 2-8 °C. Proteger de la luz. No congelar. No usar si ha sido congelado. No agitar. No está fabricado de látex de caucho natural. Autoinyector y jeringa precargada de un solo uso.

Administración: Inyección subcutánea.

Posología: La dosis recomendada es de 160 mg (2 inyecciones subcutáneas de 80 mg) de ixekizumab inicialmente en la semana 0 (dosis de inducción), seguido por 80 mg (una inyección) las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12, y luego, cada 4 semanas a partir de la semana 12 (dosis de mantenimiento).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta después de 16 a 20 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta parcial inicialmente pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de 20 semanas. [9]

4.4 Utilización en poblaciones especiales. [8]

Pediatría: La seguridad y la eficacia de ixekizumab en pacientes pediátricos (< 18 años) no ha sido evaluada.

Embarazo: No hay datos disponibles sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. La IgG humana puede atravesar la barrera placentaria; Por lo tanto, ixekizumab puede ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

Mayores de 65 años: De los 4204 sujetos con psoriasis que recibieron ixekizumab en los ensayos clínicos, un total de 301 eran mayores de 65 años, y 36 sujetos eran mayores de 75 años. A pesar de que no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre los sujetos de mayor edad y los más jóvenes, el número de sujetos mayores de 65 años y más, no fue suficiente para determinar si responden diferente a los más jóvenes.

Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática: Ixekizumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

4.5 Farmacocinética. [9]

Absorción y biodisponibilidad:

La biodisponibilidad media de ixekizumab tras la administración subcutánea fue de 54 % a 90 % en todos los análisis.

Distribución:

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, el volumen total medio de distribución en el estado estacionario fue 7,11 l.

Biotransformación:

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que como tal se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos siguiendo vías catabólicas de la misma forma que una inmunoglobulina endógena.

Eliminación:

En los análisis PK poblacionales, el aclaramiento sérico medio fue 0,0161 l/h. El aclaramiento es independiente de la dosis. El análisis farmacocinético de la población estimó que la media de la semivida de eliminación es 13 días en pacientes con psoriasis en placas.

Linealidad/No linealidad:

La exposición (AUC) aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 5 a 160 mg administrados como una inyección subcutánea.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para la evaluación de la eficacia de ixekizumab en psoriasis en placas de moderada a grave se dispone de tres ensayos clínicos en fase III (**UNCOVER-1**, **UNCOVER-2** y **UNCOVER-3**). Se espera que los resultados definitivos se completen en 2019.

UNCOVER-1 comparó la seguridad y eficacia de los diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab frente a placebo después de 12 semanas y 60 semanas de tratamiento. **UNCOVER-2** y **UNCOVER-3** evaluaron diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab en comparación con placebo o etanercept durante 12 semanas.

Se incluyeron un total de 3.866 pacientes en estos estudios, de los cuales el 64% habían recibido terapia sistémica previa (con agentes biológicos o inmunosupresores tradicionales, psoralenos y PUVA), 43.5% había recibido fototerapia previa, 49.3% terapia sistémica convencional y 26.4% había sido tratado con agentes biológicos. El 23.4% de los pacientes tenía historia de artritis psoriásica en el momento de su inclusión en los estudios. La mediana basal de puntuación en la escala PASI estaba entre 17.4 y 18.3; entre el 48.3% y el 51.2% de los pacientes tenían una puntuación entre grave y muy grave en el sPGA en la basal; y la mediana basal de puntuación de la escala itch NRS estaba entre 6,3 y 7,1 en el momento de inclusión en los estudios. [9]

Se dispone del informe de la FDA CDER [10] (Marzo de 2016) y del EPAR [11] (Febrero de 2016) de la EMA de ixekizumab, en el que se describen tres ensayos pivotaes para la psoriasis en placas de moderada a grave.

Además, en el momento de realizar este informe estaba en desarrollo un ensayo clínico fase III comparativo de ixekizumab 80 mg frente a ustekinumab a las dosis aprobadas para dicha indicación (ustekinumab 45 mg o 90 mg), ensayo **IXORA-S**, no publicado actualmente. Se trata de un estudio de 52 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que evalúa la eficacia y

seguridad a largo plazo de ixekizumab frente a ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave. [12]

En dicho estudio, la eficacia se evaluó con la variable principal PASI 90 en la semana 12, y como variables secundarias, se midió el PASI 75 y PASI 100 a la semana 12. Los resultados preliminares estarán disponibles a partir de Julio de 2016. [12]

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 5.1.b Variables empleadas en los ensayos clínicos UNCOVER-1, UNCOVER-2 Y UNCOVER-3. [5] [9] [13] [14]			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	% pacientes que alcanzan PASI 75	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora en el PASI de al menos un 75% a la semana 12 respecto al valor basal.	Variable final
Co-Variable principal	% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo" (sPGA 0-1)	Valoración global del médico con aclaramiento completo o mínimo aclaramiento: valores 0-1, a la semana 12. Conseguir una mejora mayor o igual a 2 puntos a la semana 12 con respecto al valor basal.	Variable final
Variable secundaria	% pacientes que alcanzan PASI 90	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora en el PASI de al menos un 90% a la semana 12 respecto al valor basal.	Variable final
Variable secundaria	% pacientes que alcanzan PASI 100	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora en el PASI de al menos un 100% a la semana 12 respecto al valor basal.	Variable final
Variable secundaria	% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	Valoración global del médico con aclaramiento completo: valor 0 a la semana 12.	Variable final
Variable secundaria	Puntuaciones medias DLQI semana 12	Cambios en la calidad de vida de los sujetos según DLQI en la semana 12 con respecto a su DLQI basal.	Variable final
Variable secundaria	% pacientes con DLQI 0-1	Porcentaje de pacientes sin deterioro en la calidad de vida a la semana 12	Variable final
Variable secundaria	%pacientes con Itch NRS reduction ≥ 4	Porcentaje de pacientes con mejoría mayor o igual a 4 puntos en la escala itch NRS a la semana 12 respecto al valor basal	Variable final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	TEAE	% eventos adversos del tratamiento más comunes	Variable final
Variable secundaria	% pacientes con eventos adversos graves		Variable final

- **PASI: Psoriasis Area and Severity Index.** El PASI evalúa la gravedad de la psoriasis en una escala que va de 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave), valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.
- **sPGA: Physician's Global Assessment** (evaluación global del médico). La sPGA es una escala de 5 categorías: blanqueamiento completo total (0), blanqueamiento prácticamente completo (1), leve (2), moderado (3), grave (4) y muy grave (5), que indica la evaluación global del médico sobre la intensidad de la psoriasis en función de la induración, el eritema y la descamación. Se definió como éxito terapéutico, remisión total, o remisión casi total, la ausencia de signos de psoriasis o bien una coloración normal o rosada de las lesiones cutáneas, ausencia de induración de la placa y ninguna o una mínima descamación focal.
- **DLQI: Dermatology Life Quality Index** (índice de calidad de vida en dermatología). El DLQI consiste en un cuestionario de 10 ítems que determina si la psoriasis afecta a la calidad de vida descrita por el paciente, con unas puntuaciones que van de 0 (en absoluto) a 30 (muchísimo).
- **Itch NRS: Theitch numeric rating scale** (escala numérica del picor). La itch NRS es una escala que evalúa la intensidad del picor. La NRS consiste en una escala de 11 ítems, que determina el grado de picor de las lesiones descrito por el paciente, con unas puntuaciones que van de 0 (no pican) a 10 (peor picor posible).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1). [9] [13]

En el estudio se evaluó la seguridad y eficacia de ixekizumab en comparación con placebo en los pacientes con psoriasis moderada a grave.

-Nº de pacientes: 1296.

-Diseño: Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos. El ensayo pivotal **UNCOVER-1** se dividía en dos fases: **fase de inducción** (hasta la semana 12) y **fase de mantenimiento** (hasta la semana 60). Además, incluyó una **fase de extensión a largo plazo** hasta la semana 264.

Los pacientes aleatorizados al grupo de ixekizumab que respondían (sPGA 0-1) en la semana 12 fueron de nuevo aleatorizados para recibir placebo o ixekizumab (ixekizumab 80 mg cada 4 semanas o ixekizumab 80 mg cada 12 semanas) durante 48 semanas adicionales (**UNCOVER-1 y UNCOVER-2**); los pacientes aleatorizados a recibir placebo o ixekizumab no respondedores (sPGA >1) o quienes recaían (sPGA ≥3) en la semana 12 recibieron ixekizumab cada 4 semanas hasta la semana 48 (**UNCOVER-1 y UNCOVER-2**).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron randomizados (3 brazos) a recibir en proporción 1:1:1, Ixekizumab (Ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160 mg), o placebo, durante 12 semanas: **Fase de inducción**.

-Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA ≥ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas.

-Criterios de exclusión: Fundamentalmente, tratamiento previo con biológicos dirigidos a IL-17A o IL-12/IL-23.

-Pérdidas: No se describen las pérdidas en la bibliografía disponible en el momento de la realización del informe.

-Tipo de análisis: Intención de tratar.

- Cálculo de tamaño muestral:

Resultados a la SEMANA 12								
Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=433)	Ixekizumab 80 mg cada 4 semanas (n=432)	Placebo (n=431)	Significación (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	Ixekizumab 80 mg cada 4 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	386 (89.1%)	357 (82.6%)	17 (3.9%)	p<0,0001	85.2%(81.7-88.7)	78.7%(74.7-82.7)	1(1.1-1.2)	1(1.2-1.3)
Resultado principal: % pacientes con sPGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo"	354 (81.8%)	330 (76.4%)	14 (3.2%)	p<0,0001	78.5%(74.5-82.5)	73.1%(68.8-77.5)	1(1.2-1.3)	1(1.3-1.5)
Resultados secundarios de interés								
% pacientes que alcanzan PASI 90	307 (70.9%)	279 (64.6%)	2 (0.5%)	p<0,0001	70.4%(66.1-74.8)	64.1%(59.6-68.7)	1(1.3-1.5)	2(1.5-1.7)
% pacientes que alcanzan PASI 100	153 (35.3%)	145 (33.6%)	0 (0.0%)	p<0,0001	35.3%(30.8-39.8)	33.6%(29.1-38.0)	3(2.5-3.2)	3(2.6-3.4)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	160 (37%)	149 (34.5%)	0 (0.0%)	p<0,0001	37.0%(32.4-41.5)	34.5%(30.0-39.0)	3(2.4-3.1)	3(2.6-3.3)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥4	*336 (85.9%)	*305 (80.5%)	*58 (15.5%)	p<0,0001	70.4%(65.4-75.5)	65%(59.5-70.4)	1(1.3-1.5)	2(1.4-1.7)

*Porcentaje de pacientes con Itch NRS reduction ≥4: placebo (N=374), ixekizumab cada 2 semanas (N=391) e ixekizumab cada 4 semanas (N=379).

Tabla 2. Griffiths et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. The Lancet. 2015;386:541-51. [5][9]

[14]

Ambos estudios (**UNCOVER-1 y UNCOVER-2**) evaluaron la eficacia después de **12 semanas** de tratamiento con ixekizumab subcutáneo, a una dosis de 80 mg cada 2 o 4 semanas, con una dosis inicial de ixekizumab de 160 mg, comparado con placebo o etanercept, y evaluar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de ambos estudios fue demostrar la superioridad de ixekizumab cada 2 o 4 semanas comparado con placebo y no inferior o superior a etanercept en sujetos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave con respecto a las respuestas PASI 75 e sPGA 0/1 (covariables principales) en la semana 12.

UNCOVER-2: 1224 pacientes.

UNCOVER-3:1346 pacientes.

-Diseño: Ambos estudios son fase III, prospectivos, multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y con un grupo activo (etanercept).

El ensayo pivotal UNCOVER-2 se dividía en dos fases: fase de inducción (hasta la semana 12) y fase de mantenimiento (hasta la semana 60). Además, incluyó una fase de extensión a largo plazo hasta la semana 264.

Los pacientes aleatorizados al grupo de ixekizumab que respondían (sPGA 0-1) en la semana 12 fueron de nuevo aleatorizados para recibir placebo o ixekizumab (ixekizumab 80 mg cada 4 semanas o ixekizumab 80 mg cada 12 semanas) durante 48 semanas adicionales (UNCOVER-1 y UNCOVER-2); los pacientes aleatorizados a recibir placebo, etanercept o ixekizumab no respondedores (sPGA >1) o quienes recaían (sPGA ≥3) en la semana 12 recibieron ixekizumab cada 4 semanas hasta la semana 48 (UNCOVER-1 y UNCOVER-2).

EL ensayo UNCOVER-3 incluyó dos fases: fase de inducción (hasta la semana 12) y una fase de extensión a largo plazo desde la semana 12 hasta la semana 264, en la cual los pacientes eran asignados a recibir ixekizumab 80 mg cada 4 semanas.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: UNCOVER-2 Y 3: Los pacientes fueron randomizados (4 brazos) a recibir en proporción 2:2:2:1, Ixekizumab (Ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160 mg), etanercept 50 mg 2 veces por semana o placebo, durante 12 semanas: Fase de inducción.

-Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave diagnosticada al menos 6 meses antes de la aleatorización, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos ≥10% de superficie corporal afectada; candidatos a fototerapia, terapia sistémica o ambos.

-Criterios de exclusión: Pacientes con psoriasis pustulosa, eritrodérmica, y / o guttata. Historia de psoriasis inducida por fármacos. Haber tenido un brote clínicamente significativo de psoriasis durante las 12 semanas anteriores al inicio del estudio. Tratamiento previo con etanercept. Haber recibido terapia sistémica convencional (incluyendo, pero no limitado a los psoralenos orales y luz ultravioleta A [PUVA], ciclosporina, corticosteroides, metotrexato, retinoides orales, micofenolato de mofetilo, tioguanina, hidroxiurea, sirolimus, azatioprina, derivados del ácido fumárico, o 1,25 dihidroxi vitamina D3 y análogos) o fototerapia 4 semanas previas al inicio del estudio. Tratamiento con terapia tópica (incluyendo,

pero no limitado a, los corticosteroides, antralina, calcipotriol, derivados tópicos de la vitamina D, retinoides, tazaroteno, emolientes y otros productos tópicos sin receta que contienen urea, >3% de ácido salicílico, o alfa o beta hidroxi

ácidos y champús [por ejemplo, aquellos que contienen >3% de ácido salicílico, corticoesteroides, alquitrán, o vitamina D3 análogos]) 2 semanas previas al inicio del estudio. Terapia previa con biológicos inhibidores de IL-17A, incluyendo ixekizumab. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

-Pérdidas: En el estudio UNCOVER-2, 9 y 19 en ixekizumab cada 2 semanas y ixekizumab cada 4 semanas, respectivamente, 25 en el brazo de etanercept y 10 pacientes en el brazo de placebo. En el estudio UNCOVER-3 22 y 26 en ixekizumab cada 2 semanas y ixekizumab cada 4 semanas, respectivamente, 13 en el brazo de etanercept y 10 pacientes en el brazo de placebo.

-Tipo de análisis: intención de tratar.

- Cálculo de tamaño muestral:

Resultados UNCOVER-2 semana 12

Variable evaluada en el estudio	Ixekizu mab 80 mg cada 2 semanas (n=351)	Ixekizu mab 80 mg cada 4 semanas (n=347)	Etaner cept 50 mg 2 veces/s emana (n=358)	Placeb o (n=168)	Significac ión (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	Ixekizumab 80 mg cada 4 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	315 (89.7%)	269 (77.5%)	149 (41.6%)	4 (2.4%)	p<0,0001	¶87.4%(83.4-91.3) †48.1%(42.1-54.1)	¶75.1%(70.2-80.1) †35.9%(29.2-42.6)	¶1(1.1-1.2) †2(1.9-2.4)	¶1(1.3-1.4) †3(2.4-3.4)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0/1	292 (83.2%)	253 (72.9%)	129 (36.0%)	4 (2.4%)	p<0,0001	¶80.8%(76.3-85.4) †47.2%(40.8-53.5)	¶70.5%(65.3-75.7) †36.9%(30.1-43.7)	¶1(1.2-1.3) †2(1.9-2.5)	¶1(1.3-1.5) †3(2.3-3.3)
Resultados secundarios de interés % pacientes que alcanzan PASI 90	248 (70.7%)	207 (59.7%)	67 (18.7%)	1 (0.6%)	p<0,0001	¶70.1%(65.2-75.0) †51.9%(45.7-58.2)	¶59.1%(53.8-64.4) †40.9%(34.4-47.5)	¶1(1.3-1.5) †2(2.1-2.9)	¶2(1.6-1.9) †2(1.7-2.2)

% pacientes que alcanzan PASI 100	142 (40.5%)	107 (30.8%)	19 (5.3%)	1 (0.6%)	$p < 0,0001$	¶39.9%(34.6-45.1) †35.2%(29.5-40.8)	¶30.2%(25.2-35.2) †25.5%(20.1-30.9)	¶3(2.2-2.9) †3(2.5-3.4)	¶3(2.8-4.0) †4(3.2-5.0)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	147 (41.9%)	112 (32.3%)	21 (5.9%)	1 (0.6%)	$p < 0,0001$	¶41.3%(36.0-46.6) †36.0%(30.3-41.7)	¶31.7%(26.6-36.7) †26.4%(20.9-31.9)	¶2(2.2-2.8) †3(2.4-3.3)	¶3(2.7-3.8) †4(3.1-4.8)
% pacientes con DLQI 0/1	225 (64.1%)	208 (59.9%)	121 (33.8%)	10 (6%)	$p < 0,0001$	¶58.2%(52.0-64.3) †30.3%(23.3-37.3)	¶54.0%(47.7-60.3) †26.1%(19.0-33.3)	¶2(1.6-1.9) †3(2.7-4.3)	¶2(1.72.1) †4(3.0-5.3)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥4	258* (85.1%)	225* (76.8%)	177* (57.8%)	19* (14.1%)	$p < 0,0001$	¶71.1%(64.0-78.2) †27.3%(20.5-34.1)	¶62.7%(55.1-70.3) †18.9%(11.6-26.3)	¶1(1.3-1.6) †4(2.9-4.9)	¶2(1.4-1.8) †5(3.8-8.6)

Resultados UNCOVER-3 semana 12

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=385)	Ixekizumab 80 mg cada 4 semanas (n=386)	Etanercept 50 mg 2 veces/semana (n=382)	Placebo (n=193)	Significación (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	Ixekizumab 80 mg cada 4 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	336 (87.3%)	325 (84.2%)	204 (53.4%)	14 (7.3%)	$p < 0,0001$	¶80.0%(75.1-85.0) †33.9%(27.9-39.9)	¶76.9%(71.8-82.1) †30.8%(24.6-37.0)	¶1(1.2-1.3) †3(2.5-3.6)	¶1(1.2-1.4) †3(2.7-4.1)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0-1	310 (80.5%)	291 (75.4%)	159 (41.6%)	13 (6.7%)	$p < 0,0001$	¶73.8%(68.5-79.1) †38.9%(32.6-45.2)	¶68.7%(63.1-74.2) †33.8%(27.2-40.3)	¶1(1.3-1.5) †3(2.2-3.1)	¶1(1.3-1.6) †3(2.5-3.7)
Resultados secundarios de interés									
% pacientes que alcanzan PASI 90	262 (68.1%)	252 (65.3%)	98 (25.7%)	6 (3.1%)	$p < 0,0001$	¶64.9%(59.7-70.2) †42.4%(36-48.8)	¶62.2%(56.8-67.5) †39.6%(33.2-46.1)	¶2(1.4-1.7) †2(2.1-2.8)	¶2(1.5-1.8) †3(2.2-3.0)
% pacientes que alcanzan PASI 100	145 (37.7%)	135 (35.0%)	28 (7.3%)	0 (0%)	$p < 0,0001$	¶37.7%(32.8-42.5) †30.3%(24.8-35.8)	¶35.0%(30.2-39.7) †27.6%(22.2-33.1)	¶3(2.4-3.1) †3(2.8-4.0)	¶3(2.5-3.3) †4(3.0-4.5)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo"	155 (40.3%)	139 (36.0%)	33 (8.6%)	0 (0%)	$p < 0,0001$	¶40.3%(35.4-45.2) †31.6%(26.0-37.3)	¶36.0%(31.2-40.8) †27.4%(21.8-32.9)	¶2(2.2-2.8) †3(2.7-3.1)	¶3(2.5-3.2) †4(3.0-3.4)

(sPGA 0)								3.9)	4.6)
% pacientes con DLQI 0-1	249 (64.7%)	246 (63.7%)	167 (43.7%)	15 (7.8%)	$p < 0,0001$	¶56.9%(50.8-63.0) †21.0%(14.1-27.9)	¶56.0%(49.9-62.1) †20.0%(13.1-26.9)	¶2(1.6-2.0) †5(3.6-7.1)	¶2(1.6-2.0) †5(3.7-7.6)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥4	*264 (82.5%)	*250 (79.9%)	*200 (64.1%)	*33 (20.9%)	$p < 0,0001$	¶61.6%(54.0-69.2) †18.4%(11.6-25.2)	¶59.0%(51.3-66.7) †15.8%(8.8-22.7)	¶2(1.5-1.9) †5(4.0-8.6)	¶2(1.5-1.9) †6(4.4-11.3)

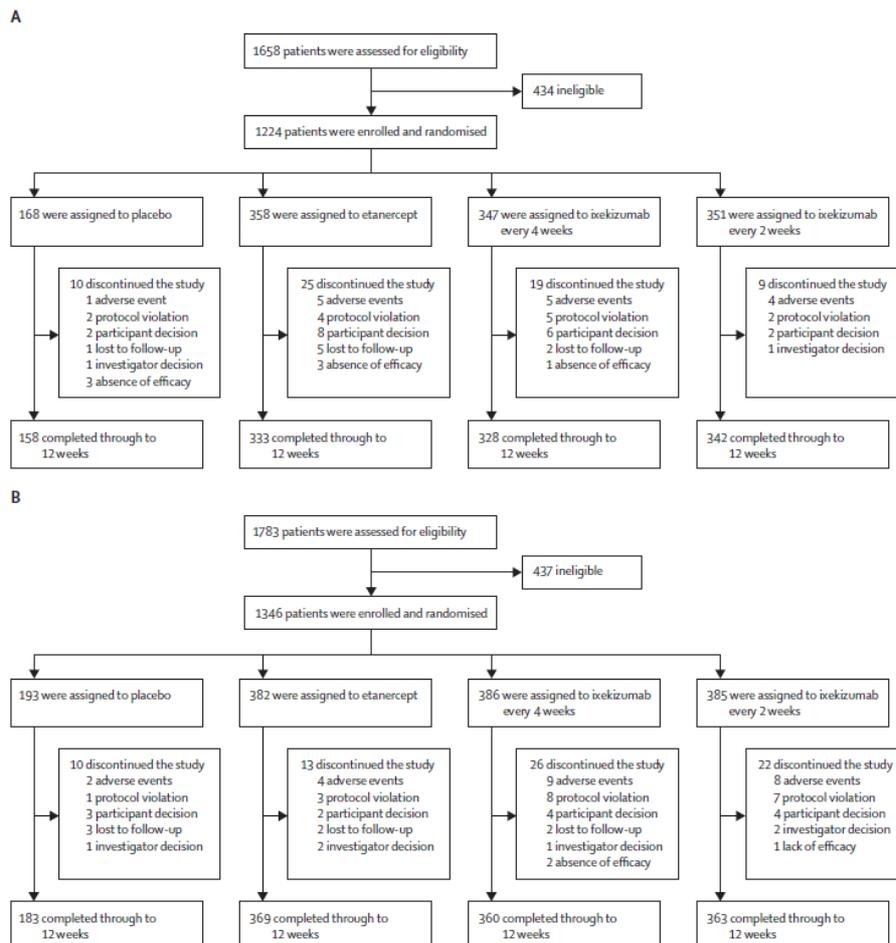
¶ Diferencia Riesgo absoluto de ixekizumab con placebo.

† Diferencia Riesgo absoluto de ixekizumab con etanercept.

*Porcentaje de pacientes con Itch NRS reduction ≥4: Placebo (N=135), ixekizumab cada 2 semanas (N=303), ixekizumab cada 4 semanas (N=293) y etanercept (N=306) en el estudio UNCOVER-2. Placebo (N=158), ixekizumab cada 2 semanas (N=320), ixekizumab cada 4 semanas (N=313) y etanercept (N=312) en el estudio UNCOVER-3.

Se valoró la superioridad y la no inferioridad de ixekizumab sobre etanercept y placebo.

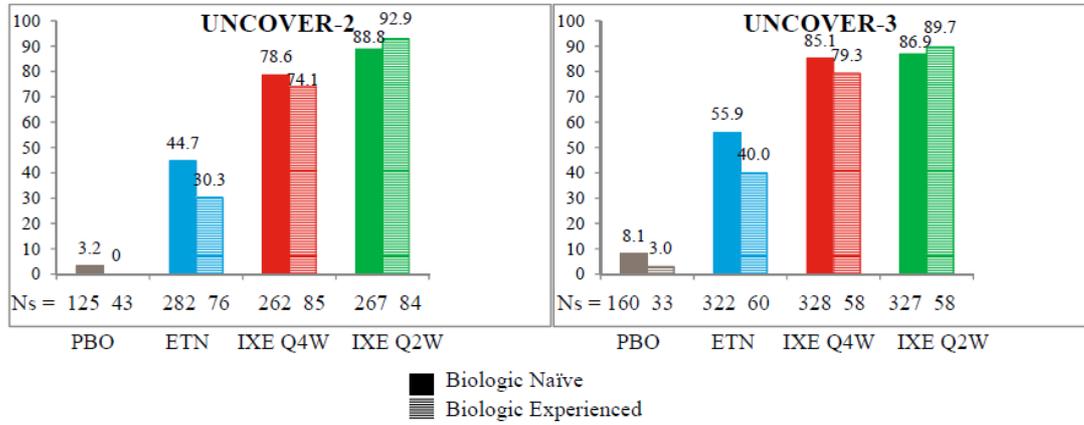
En la siguiente figura se muestra el diseño de los estudios UNCOVER-2 (A) y UNCOVER-3 (B), disponible en el artículo de Griffiths et al. [14]



En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados con fármacos biológicos. Se realizó un análisis por subgrupos predefinido previamente y se valoró la respuesta PASI 75 en la semana 12 en

pacientes naive o previamente tratados. Los resultados se muestran en la figura 3 suplementaria del apéndice del ensayo. [14]

Supplemental Figure 3: PASI 75 response by prior biologic use in UNCOVER-2 and UNCOVER-3.



P<0.0001 for each ixekizumab group vs. placebo and etanercept and for etanercept vs. placebo in either biologic naïve or biologic experienced subgroups.

Resultados UNCOVER-2														
Pacientes naïve														
Variable	Placebo	ETN	IXE 4sem	IXE 2sem	IXE c/4S vs placebo		IXE c/4S vs ETN		IXE c/2S vs placebo		IXE c/2S vs ETN		IXE c/4S vs IXE c/2S	
	N=125	N=282	N=262	N=267	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)						
% pacientes que alcanzan PASI 75	3,2	44,7	78,6	88,8	75,4 (69,55 a 81,25)	1 (1,23 a 1,44)	33,9 (26,26 a 41,54)	3 (2,41 a 3,81)	85,6 (80,72 a 90,48)	1 (1,11 a 1,24)	44,1 (37,17 a 51,03)	2 (1,96 a 2,69)	10,2 (3,96 a 16,44)	10 (6,08a 25,27)
Pacientes pretratados														
Variable	Placebo	ETN	IXE 4sem	IXE 2sem	IXE c/4S vs placebo		IXE c/4S vs ETN		IXE c/2S vs placebo		IXE c/2S vs ETN		IXE c/4S vs IXE c/2S	
	N=43	N=76	N=85	N=84	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)						
% pacientes que alcanzan PASI 75	0,0	30,3	74,1	92,9	74,1 (64,79 a 83,41)	1 (1,2 a 1,54)	43,8 (29,89 a 57,71)	2 (1,73 a 3,35)	92,9 (87,41 a 98,39)	1 (1,02 a 1,14)	62,6 (50,9 a 74,3)	2 (1,35 a 1,96)	18,8 (7,9 a 29,61)	5 (3,38 a 12,52)
Resultados UNCOVER-3														
Pacientes naïve														
Variable	Placebo	ETN	IXE 4sem	IXE 2sem	IXE c/4S vs placebo		IXE c/4S vs ETN		IXE c/2S vs placebo		IXE c/2S vs ETN		IXE c/4S vs IXE c/2S	
	N=160	N=322	N=328	N=327	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)						
% pacientes que alcanzan PASI 75	8,1	55,9	85,1	86,9	77,0 (71,28 a 82,72)	1 (1,21 a 1,4)	29,2 (22,55 a 35,85)	3 (2,79 a 4,44)	78,8 (73,21 a 84,39)	1 (1,18 a 1,37)	31,0 (24,46 a 37,54)	3 (2,66 a 4,09)	1,8 (-3,51 a 7,11) NS	-
Pacientes pretratados														
Variable	Placebo	ETN	IXE 4sem	IXE 2sem	IXE c/4S vs placebo		IXE c/4S vs ETN		IXE c/2S vs placebo		IXE c/2S vs ETN		IXE c/4S vs IXE c/2S	
	N=33	N=60	N=58	N=58	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)						
% pacientes que alcanzan PASI 75	3,0	40,0	79,3	89,7	76,3 (64,36 a 88,24)	1 (1,13 a 1,55)	39,3 (23,1 a 55,5)	3 (1,8 a 4,33)	86,7 (76,95 a 96,45)	1 (1,04 a 1,3)	49,7 (35,04 a 64,36)	2 (1,55 a 2,85)	10,4 (-2,64 a 23,44) NS	-

En rojo: resultado a favor de IXE cada 2 semanas

Resultados UNCOVER-2 semana 12					
Variable evaluada en el estudio	Etanercept 50 mg 2 veces/semana (n=358)	Placebo (n=168)	Significación (p)	Etanercept 50 mg 2 veces/semana RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	149 (41.6%)	4 (2.4%)	$p < 0,0001$	39.2%(33.6-44.8)	3 (2.2-3.0)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0-1	129 (36.0%)	4 (2.4%)	$p < 0,0001$	33.7%(28.2-39.1)	3 (2.6-3.6)
Resultados secundarios de interés					
% pacientes que alcanzan PASI 90	67 (18.7%)	1 (0.6%)	$p < 0,0001$	18.1%(13.9-22.3)	6 (4.5-7.2)
% pacientes que alcanzan PASI 100	19 (5.3%)	1 (0.6%)	$P = 0,0082$	4.7%(2.1-7.3)	21 (13.7-47.3)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	21 (5.9%)	1 (0.6%)	$P = 0,0049$	5.3%(2.6-8.0)	19 (12.6-38.9)
% pacientes con DLQI 0-1	121 (33.8%)	10 (6%)	$p < 0,0001$	27.8%(21.8-33.9)	4 (3.0-4.6)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥ 4	177* (57.8%)	19* (14.1%)	$p < 0,0001$	43.8%(35.7-51.8)	2 (1.9-2.8)
Resultados UNCOVER-3 semana 12					
Variable evaluada en el estudio	Etanercept 50 mg 2 veces/semana (n=382)	Placebo (n=193)	Significación (p)	Etanercept 50 mg 2 veces/semana RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	204 (53.4%)	14 (7.3%)	$p < 0,0001$	46.1%(39.9-52.3)	2 (1.9-2.5)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0-1	159 (41.6%)	13 (6.7%)	$p < 0,0001$	34.9%(28.8-41.0)	3 (2.4-3.5)

Resultados secundarios de interés					
% pacientes que alcanzan PASI 90	98 (25.7%)	6 (3.1%)	$p < 0,0001$	22.5%(17.5-27.6)	4 (3.6-5.7)
% pacientes que alcanzan PASI 100	28 (7.3%)	0 (0%)	$p < 0,0001$	7.3%(4.7-9.9)	14 (10.1-21.2)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	33 (8.6%)	0 (0%)	$p < 0,0001$	8.6%(5.8-11.5)	12 (8.7-17.2)
% pacientes con DLQI 0-1	167 (43.7%)	15 (7.8%)	$p < 0,0001$	35.9%(29.7-42.2)	3 (2.4-3.4)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥ 4	*200 (64.1%)	*33 (20.9%)	$p < 0,0001$	43.2%(34.9-51.5)	2 (1.9-2.9)
*Porcentaje de pacientes con Itch NRS reduction ≥ 4 : Placebo (N=135) y etanercept (N=306) en el estudio UNCOVER-2. Placebo (N=158) y etanercept (N=312) en el estudio UNCOVER-3.					

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 estudios UNCOVER tienen diseños muy similares, fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo (UNCOVER-2 y 3 controlados con un cuarto brazo, etanercept), aleatorizados en una proporción 1:1:1 (UNCOVER-1) o 2:2:1:2 (UNCOVER-2 y 3) para recibir ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas o placebo (se añade un cuarto brazo con etanercept 50 mg 2 veces por semana en UNCOVER-2 y 3). La aleatorización se estratificó según el centro asignado. Las características basales (UNCOVER-2 y 3) de los pacientes fueron similares en los grupos de tratamiento siendo estos comparables. Sin embargo, una posible limitación a la hora de comparar los resultados entre los estudios sería que incluye pacientes tanto pretratados con terapias biológicas como naive.

Se realizó un análisis por subgrupos predefinido previamente (pacientes naive o previamente tratados con fármacos biológicos), en la respuesta PASI 75 en la semana 12 en pacientes que fueron asignados a ixekizumab.

La duración del ciego fue durante todo el periodo de estudio.

El análisis de las variables principales de eficacia fue realizado por intención de tratar (ITT). El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio asignado. Son estudios de superioridad y con análisis de eficacia por ITT, todo lo cual es adecuado. El grupo control elegido (placebo) no es el más adecuado cuando existe la posibilidad de comparar frente a tratamiento activo.

En los tres estudios las variables de eficacia principales fueron adecuadas (PASI 75 e IGA 0/1).

Los resultados de los tres ensayos fueron a las 12 semanas de tratamiento y el UNCOVER-1 y 2 además incluyó resultados de eficacia concluyentes en el periodo de mantenimiento hasta la semana 60. Sería necesario esperar a la finalización de los estudios (periodo de extensión), para poder obtener resultados de eficacia concluyentes a largo plazo.

**Tabla 5.2. b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
 Evaluaciones del riesgo de sesgo de los ensayos UNCOVER-2 y 3**

Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "During the 12-week placebo-controlled and active-controlled period in each trial, patients were randomly assigned (2:2:2:1) and stratified by centre to receive either of two regimens of ixekizumab, etanercept, or placebo". "Categorical efficacy and quality-of-life measures were compared with Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by pooled centre".	Se asignaron de forma aleatorizada. Se describió el método de aleatorización de los pacientes.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: "All eligible subjects were randomized via interactive response technology to one of the treatment arms. Randomization numbers were generated by the interactive response technology provider using a validated system that automated the random assignment of subject numbers to randomization numbers". "In these two prospective, double-blind, multicentre, phase 3 studies".	Asignación aleatorizada 2:2:2:1	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "Patients, investigators, and study personnel were masked to the treatment allocation. A double-dummy design was used, in which the appearance of placebo was identical to that of ixekizumab and etanercept to maintain blinding."	Doble ciego controlado con placebo y etanercept	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: "Patients, investigators, and study personnel were masked to the treatment allocation. A double-dummy design was used, in which the appearance of placebo was identical to that of ixekizumab and etanercept to maintain blinding."	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "Patients, investigators, and study personnel were masked to the treatment allocation. A double-dummy design was used, in which the appearance of placebo was identical to that of ixekizumab and etanercept to maintain blinding."	Doble ciego	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos. (Hasta la semana 12)	Cita: "1161 patients (95%) in UNCOVER-2 and 1275 patients (95%) in UNCOVER-3 completed the study through to 12 weeks. In both studies, no significant differences were noted between percentages of patients discontinuing ixekizumab compared with placebo. Some differences in discontinuation rates were noted between ixekizumab and etanercept: in UNCOVER-2, 25 (7%) of 358 patients discontinued etanercept compared with nine (3%) of 351 patients given ixekizumab every 2 weeks ($p=0.008$), and in UNCOVER-3, 26 (7%) of 386 patients discontinued ixekizumab given every 4 weeks compared with 13 (3%) of 382 patients given etanercept ($p=0.047$). No significant differences were noted between treatment groups for any one specific discontinuation reason, except absence of efficacy in UNCOVER-2 (higher in placebo vs ixekizumab every 2 weeks; $p=0.034$) and lost to follow-up in UNCOVER-3 (higher in placebo vs ixekizumab every 2 weeks; $p=0.037$)".	De los 1224 pacientes incluidos en el ensayo UNCOVER-2, hubo 63 pérdidas. En los grupos de intervención 19/347 y 9/351 (1 por falta de eficacia) y en los grupos control 10/168 y 25/358 (6 por falta de eficacia). De los 1346 pacientes incluidos en el ensayo UNCOVER-3, hubo 71 pacientes. En los grupos de intervención 26/386 y 22/385 (2 por falta de eficacia y 1 pérdida de eficacia) y en los grupos control 10/193 y 13/382 (0 por falta de eficacia). A largo plazo (>12 semanas) no proporcionan datos de pérdidas.	Bajo riesgo

Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Cita: "In a prespecified subgroup analysis, PASI 75 response rates with ixekizumab were comparable in patients who were naive to biological therapy or who had previous biological exposure (appendix p 29)".	Los resultados de PASI 75 por subgrupos solo se proporcionaron en el apéndice y no se especificó cuándo se mide PASI 75.	Riesgo poco claro.
Otros sesgos			
		No se encuentran	

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

**5.2.b.2 Tabla 1
 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS ENSAYOS CLINICOS UNCOVER-1, 2 Y 3.**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	El comparador en los tres ensayos es placebo. Sería adecuado como comparador una de las alternativas activas disponibles para la indicación estudiada. Aunque en los ensayos UNCOVER-2 y 3 uno de los brazos es un grupo activo (etanercept), y resulta adecuado como comparador.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados son estadísticamente significativos a las 12 semanas (periodo de inducción) de tratamiento en las co-variables principales (PASI 75 e IGA 0/1), y en las variables secundarias de eficacia (PASI 90, PASI 100) con respecto a placebo y etanercept. En UNCOVER-1 y 2 los pacientes respondedores aleatorizados en la fase de inducción a ixekizumab, fueron de nuevo aleatorizados a recibir ixekizumab cada 4 o 12 semanas o placebo en la fase de mantenimiento desde la semana 12-60. El mantenimiento de las respuestas en las variables principales y secundarias de eficacia fue estadística y clínicamente significativo a favor de ixekizumab frente a placebo, en los pacientes naive a biológicos y terapias sistémicas convencionales, tratados previamente con biológicos o anti-TNF y no respondedores a terapia biológica. En el análisis de subgrupos predefinido, las tasas de respuestas en PASI 75 fueron comparables en los pacientes tanto naive como previamente tratados con biológicos o anti-TNF que recibieron ixekizumab en la fase de inducción (UNCOVER-2 y 3), sin diferencia relevante entre ambos grupos de pacientes. En la fase de inducción el porcentaje de pacientes con respuestas en DLQI 0-1 (no hay deterioro en la calidad de vida de los sujetos) fue relevante con respecto a placebo y etanercept.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se han empleado como variables principales PASI 75 e IGA 0/1, que son variables finales que suelen usarse en la práctica clínica para evaluar la evolución y la gravedad de los pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave. Además, se evalúan los resultados frente a etanercept en la fase de mantenimiento. La variable utilizada para evaluar la calidad de vida (DLQI) de los pacientes es la utilizada en la práctica clínica.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Criterios habituales en los ensayos clínicos de psoriasis en placa de moderada a grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los tres estudios incluyen pacientes naive a tratamiento sistémico convencional o biológico, previamente tratados con biológicos, así como aquellos que no han respondido a éstos. Son estudios multicéntricos.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Sesgo: En UNCOVER-1 y 2 los pacientes del grupo placebo que no responden en la semana 12 fueron asignados a recibir ixekizumab 80 mg cada 4 semanas. En UNCOVER-3 a partir de la semana 12 (fase de extensión desde la semana 12-264) todos los pacientes fueron asignados a recibir ixekizumab 80 mg cada 4 semanas.

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 ixekizumab se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas convencionales y biológicos, como pacientes previamente tratados con inmunosupresores convencionales (agentes biológicos e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa), así como aquellos que no han respondido a éstos. Se analizó por subgrupos la respuesta PASI 75, en los estudios UNCOVER-2 y 3, en los pacientes que recibieron ixekizumab tanto naive como previamente tratados con biológicos (excluyendo secukinumab y etanercept). En el ensayo UNCOVER-2 y 3, como uno de los comparadores fue etanercept, se excluyeron los pacientes que habían recibido etanercept previamente a la aleatorización. No se permitió haber recibido previamente un biológico con el mismo mecanismo que ixekizumab (anti-IL17A, secukinumab).

Las variables principales de respuesta utilizadas para medir la magnitud del efecto son las mismas en todos los ensayos: PASI 75, sPGA mod 2011 “aclaramiento completo” o “prácticamente completo” en la semana 12, lo que permite hacer una comparación indirecta ajustada con otras alternativas disponibles.

Los ensayos UNCOVER-2 y 3 que comparan ixekizumab frente a etanercept son estudios de no inferioridad que establecen para la variable PASI 75 un valor delta del 12%, y que se transforma tras el resultado en un estudio de superioridad. Se consideró ixekizumab no inferior a etanercept si el límite inferior para la diferencia del IC97,5% de los que recibieron ixekizumab menos los que recibieron etanercept fue menor al margen fijo de no inferioridad del 12%. [14]

En todos los ensayos de ixekizumab al hacer el cálculo muestral, se establece una potencia mayor del 99% para detectar una diferencia del 50% en la respuesta PASI 75 y sPGA entre ambos regímenes de ixekizumab 80 mg y placebo, y, mayor al 93% para detectar una diferencia del 50% en la respuesta PASI 75 y sPGA entre ambos regímenes de ixekizumab 80 mg y etanercept. Los resultados obtenidos en los tres estudios en la variable principal de eficacia (PASI 75) en cuanto al RAR (IC 95%) entre ixekizumab 80 mg cada 2 semanas e ixekizumab 80 mg cada 4 semanas con placebo fueron ($p < 0,0001$):

UNCOVER-1: 85.2% (81.7-88.7) y 78.7% (74.7-82.7)
UNCOVER-2: 87.4%(83.4-91.3) y 75.1%(70.2-80.1)
UNCOVER-3: 80.0%(75.1-85.0) y 76.9%(71.8-82.1)

Los resultados fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de ixekizumab a ambas pautas.

En el estudio UNCOVER-2, cuando comparan ixekizumab 80 mg cada 2 semanas e ixekizumab 80 mg cada 4 semanas con etanercept 50 mg/2 veces semana, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 75 en la semana 12 fue 48.1%(42.1-54.1) y 35.9%(29.2-42.6) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. En el estudio UNCOVER-3, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 75 en la semana 12 fue 33.9%(27.9-39.9) y 30.8%(24.6-37.0) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. Podemos concluir que la superioridad de ixekizumab a ambas pautas es también clínicamente relevante, ya que el valor del RAR de los ensayos y su intervalo de confianza al 95% es superior al delta del 12% establecido para no inferioridad y que podríamos considerar también como límite de superioridad clínica.

Los resultados obtenidos en los tres estudios en la variable secundaria PASI 90 en la semana 12 (RAR (IC 95%)) entre ixekizumab 80 mg cada 2 semanas e ixekizumab 80 mg cada 4 semanas con placebo fueron ($p < 0,0001$):

UNCOVER-1: 70.4% (66.1-74.8) y 64.1% (59.6-68.7)
UNCOVER-2: 70.1% (65.2-75.0) y 59.1% (53.8-64.4)
UNCOVER-3: 64.9% (59.7-70.2) y 62.2% (56.8-67.5)

Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de ixekizumab 80 mg cada 2 semanas e ixekizumab 80 mg cada 4 semanas.

En el estudio UNCOVER-2, cuando comparan ixekizumab 80 mg cada 2 semanas e ixekizumab 80 mg cada 4 semanas con etanercept 50 mg/2 veces semana, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 90 en la semana 12 fue 51.9% (45.7-58.2) y 40.9% (34.4-47.5) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. En el estudio UNCOVER-3, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 90 en la semana 12 fue 42.4%(36-48.8) y 39.6%(33.2-46.1) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. Podemos concluir que la superioridad de ixekizumab a ambas pautas es también clínicamente relevante, ya que el valor del RAR de los ensayos y su intervalo de confianza al 95% es superior al delta del 12% establecido para no inferioridad y que podríamos considerar también como límite de superioridad clínica.

Los resultados en la co-variable de eficacia sPGA 0/1 en los tres estudios en la semana 12, fueron también estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de ixekizumab a ambas pautas.

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, en los tres ensayos se evalúa mediante el cuestionario DLQI, una puntuación superior a 10 se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida. En el ensayo UNCOVER-2 el porcentaje de pacientes con DLQI 0/1 en la semana 12 fueron 64.1%, 59.9%, 33.8% y 6% en el grupo de ixekizumab 80 mg/2 semanas, ixekizumab 80 mg/4 semanas, etanercept 50mg/2veces semana y placebo respectivamente, con una $p < 0,0001$, y la diferencia fue clínicamente relevante. En el ensayo UNCOVER-3 el porcentaje de pacientes con DLQI 0/1 en la semana 12 fueron 64.7%, 63.7%, 43.7% y 7.8% en el grupo de ixekizumab 80 mg/2 semanas, ixekizumab 80 mg/4 semanas, etanercept 50mg/2veces semana y placebo respectivamente, con una $p < 0,0001$ para ixekizumab 80 mg/2 semanas e ixekizumab 80 mg/4 semanas, con cada comparador, siendo esta diferencia clínicamente relevante.

El comparador usado en los ensayos no fue el adecuado (placebo), ya que, existen alternativas eficaces disponibles para la psoriasis en placas de moderada a grave. UNCOVER-2 y 3 usaron comparador activo, y en este caso es el anti-TNF (etanercept) que parece mostrar menor actividad en psoriasis.

El estudio IXORA-S, usa como comparador ustekinumab, que es un biológico con una eficacia similar a otros biológicos como secukinumab, adalimumab e infliximab. En el momento de realizar el informe no se disponía de los resultados de las variables de eficacia para evaluar su relevancia clínica en psoriasis.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Salvo en los estudios UNCOVER-2 y 3, que muestran no equivalencia de ixekizumab frente a etanercept (superioridad) no existen ensayos clínicos de equivalencia con las demás alternativas disponibles.

Realizamos una comparación indirecta de elaboración propia que comentamos en el apartado 5.3. b.2.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) [15]

Se elige como variable principal para la evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) el PASI75, por considerar el 75% de la reducción del valor PASI como una reducción suficiente para considerar el éxito del tratamiento y por su relevancia clínica. Además, es la variable principal medida en los estudios de los siete fármacos.

En los estudios UNCOVER-2 y 3, publicados por Griffiths et al., que tienen como objetivo demostrar la no inferioridad y superioridad de ixekizumab 80 mg/2 semanas e ixekizumab 80 mg/4 semanas frente a etanercept 50 mg/2 veces semana, en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave utilizando como co-variable de eficacia principal el PASI 75 en la semana 12, se escogió como margen fijo de no inferioridad un 12%. [14]

El estudio ACCEPT, publicado por Christopher E.M. Griffiths et al., comparó ustekinumab y etanercept. En este estudio, aunque no se estableció un valor delta, el cálculo de la muestra se realizó sobre una diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ustekinumab y etanercept del 14%. [16]

En el ensayo SCULPTURE, que tiene como objetivo demostrar la no inferioridad de secukinumab 150 mg y secukinumab 300 mg, en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave que habían determinado el PASI 75 en la semana 12, se escogió como margen de no inferioridad un 15%, lo que apoya la relevancia de utilizar un valor de ese orden como adecuado para comparar las distintas alternativas terapéuticas biológicas. [17]

En el ensayo FIXTURE se establece un margen de no inferioridad menor (10%) en la variable PASI 75 en la semana 12 entre secukinumab y etanercept. [18]

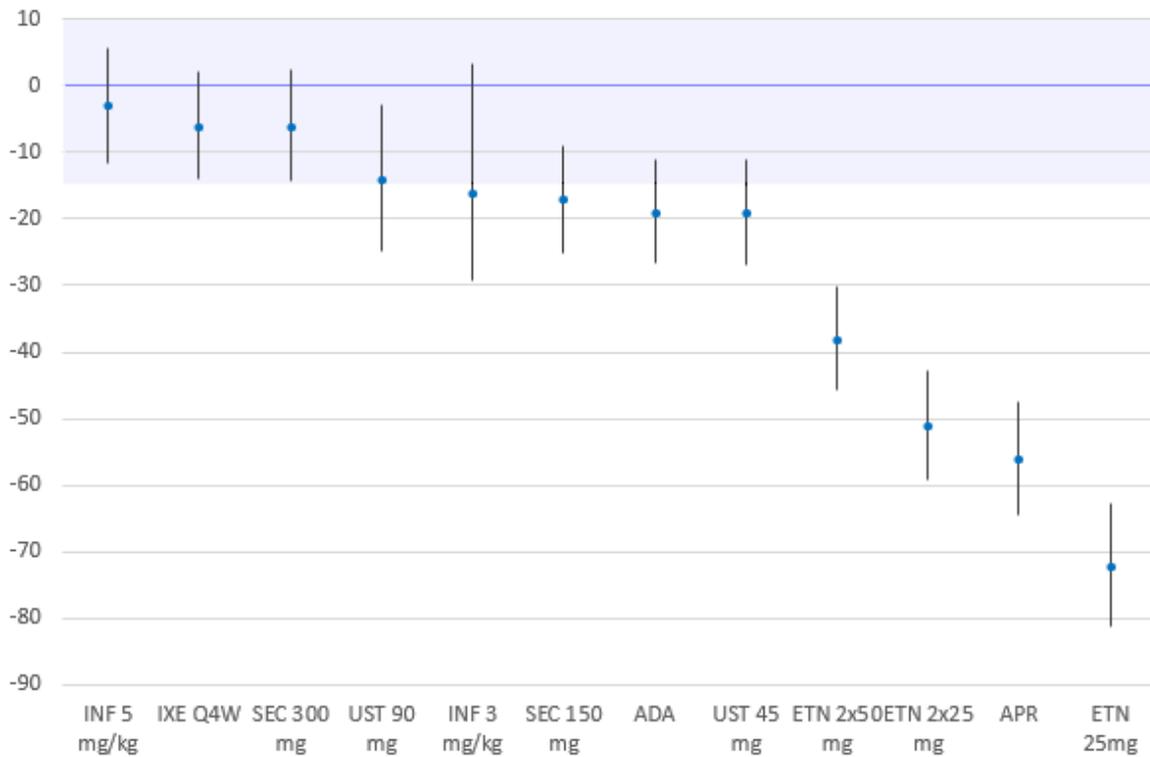
Una publicación reciente de Xavier Calvet et al. consideró cómo comparar fármacos biológicos, y los autores concluyen que, cuando se utiliza la respuesta PASI 75 como variable principal de evaluación en psoriasis, los escasos datos disponibles indican que un valor delta apropiado debería moverse entre el 5 y el 15%. [19]

Con las consideraciones previas y basándonos en la declaración de ATE de fármacos biológicos en psoriasis en placas de moderada a grave, del informe de evaluación de secukinumab [1], consideramos que un **delta del 14%** para la variable PASI 75 en la semana 12, sería adecuado para establecer una diferencia clínicamente relevante entre fármacos biológicos.

Para la toma de decisiones en situaciones dudosas, es necesario considerar previamente si el fracaso inicial en este tratamiento supone un perjuicio grave/irreversible para el paciente. Se consideró que no, puesto que existen segundas líneas eficaces, y el fracaso inicial de los distintos fármacos se puede evidenciar en las primeras 12 semanas.

Al no existir comparación directa de los siete 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 mediante metanálisis clásicos para aplicar el algoritmo recogido en la Guía ATE. Sin embargo, existen dos comparaciones directas del fármaco evaluado, ixekizumab, frente a un control activo para la variable principal PASI75, una de ellas compara ixekizumab frente a etanercept, y otra de ellas frente a ustekinumab. Se dispone de otra comparación directa de ustekinumab frente a etanercept.

En el gráfico siguiente se presentan los valores de eficacia relativa (PASI 75 en la semana 12) de ixekizumab Q2W frente a cada uno de los fármacos evaluados, **en pacientes naive**:

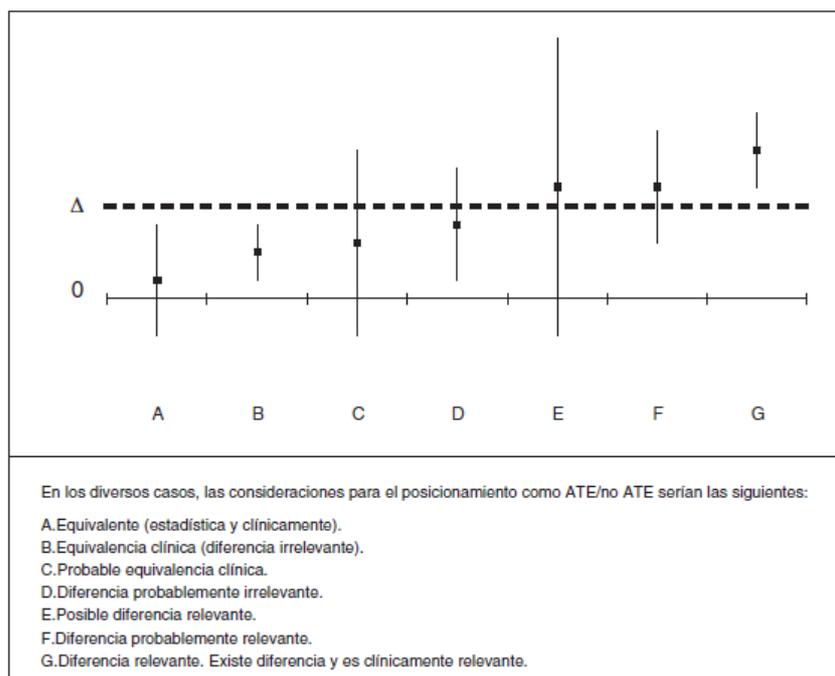


Con estos resultados, podríamos considerar a IXE Q2W ATE en eficacia a INF 5mg/Kg, IXE Q4W, SEC 300mg, con un posicionamiento A, según la Guía ATE, con equivalencia tanto clínica como estadística.

En el caso de UST 90mg e INF 3mg/Kg, con posicionamientos D (Diferencia probablemente irrelevante) y E (Posible diferencia relevante), respectivamente, dada la posibilidad de segundas líneas eficaces, podríamos considerarlos ATEs en eficacia a IXE Q2W.

En el resto de los fármacos evaluados, sin embargo, existe diferencias claramente relevantes y no podrían ser considerados ATEs.

E.J. Alegre del Rey et al/ Med Clín (Barc). 2014;143(2):85-90



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

Llevamos a cabo una búsqueda en PubMed el día 8 de Abril de 2016 con los siguientes términos: "psoriasis AND systematic review AND ixekizumab". Las revisiones sistemáticas encontradas no incluyen los siete fármacos aprobados para psoriasis en placas de moderada a grave.

1. Campa M, Mansouri B, Warren R. Alan Menter. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)* (Marzo 2016) 6:1-12.

Revisión que tiene como objetivo resumir los datos de eficacia y seguridad de ensayos clínicos aleatorizados fase II y III que incluyan fármacos antagonistas de la IL-17 (brodalumab, secukinumab e ixekizumab) y fármacos antagonistas de la IL-12/23 (briakinumab, guselkumab, tildrakizumab, y ustekinumab), para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave.

Concluyen que todos los fármacos lograron ser eficaces y seguros en comparación con otros biológicos aprobados para la indicación, no solo en la variable de eficacia PASI 75, sino también en PASI 90 y PASI 100.

En 2011, los ensayos clínicos fase III de briakinumab, se suspendieron y con ello la solicitud de aprobación del fármaco, debido a un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares graves (MACES) durante el desarrollo de los estudios fase III. En la fecha actual no existen estudios en desarrollo de briakinumab.

Concluyen que es importante el seguimiento del perfil de seguridad de estos fármacos tanto en los ensayos clínicos y en los registros posteriores a la comercialización para garantizar su seguridad a largo plazo.

2. Chandrakumar SF, Yeung J. Interleukin-17 Antagonists in the Treatment of Psoriasis. Canadian Dermatology Association. J Cutan Med Surg. 2015 Mar 5.

Revisión que tiene como objetivo resumir los datos de eficacia de ensayos clínicos aleatorizados fase II que incluyan fármacos antagonistas de la IL-17: brodalumab, secukinumab e ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave.

Concluyen que los tres fármacos lograron buenas tasas de respuestas, con reducción del PASI 75. Brodalumab e ixekizumab consiguieron buenos resultados en el PASI 90.

Table 1. Response Rates of Brodalumab, Ixekizumab, and Secukinumab in Phase II Clinical Trials in Terms of Percent Improvement in PASI Score at 12 Weeks

	PASI 50		PASI 75		PASI 90		PASI 100	
	Treatment (%)	Control (%)						
Brodalumab								
70 mg	51	16	33	0	18	0	10	0
140 mg	90	16	77	0	72	0	38	0
210 mg	90	16	82	0	75	0	62	0
280 mg	81	16	67	0	57	0	29	0
Ixekizumab								
10 mg	N/A	N/A	29	8	18	0	0	0
25 mg	N/A	N/A	77	8	50	0	17	0
75 mg	N/A	N/A	83	8	59	0	38	0
150 mg	N/A	N/A	82	8	71	0	39	0
Secukinumab (dose-finding study)								
25 mg × 1	15*	18	4*	9	4*	4	N/A	N/A
25 mg × 3	58	18	19*	9	7*	4	N/A	N/A
75 mg × 3	81	18	57	9	19*	4	N/A	N/A
150 mg × 3	85	18	82	9	52	4	N/A	N/A
Secukinumab (regimen-finding study)								
150 mg, single dosing	N/A	N/A	10.6	1.5	3.0	1.5	N/A	N/A
150 mg, early dosing	N/A	N/A	54.5	1.5	31.8	1.5	N/A	N/A
150 mg, monthly dosing	N/A	N/A	42.0	1.5	17.4	1.5	N/A	N/A

N/A = not applicable; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

*Values not explicitly stated in manuscripts but that were instead represented in figures and are thus reported here as approximations.

3. Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014 Sep 15;7:251-9.

Revisión que incluye tres fármacos que tienen como diana terapéutica la IL-17 (brodalumab, secukinumab y ixekizumab). Secukinumab e ixekizumab neutralizan la IL-17, mientras que brodalumab bloquea su receptor. Es una revisión de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brodalumab, secukinumab y ixekizumab para el tratamiento de psoriasis, y posibles diferencias entre los mecanismos de acción. En la búsqueda que realizaron en pubmed incluyeron ensayos clínicos fase I y II. Concluyen que los tres fármacos parecen tener la misma eficiencia utilizados a las dosis correctas. No parece haber diferencias entre actuar sobre el receptor de IL-17 o sobre el ligando IL-17, aunque harían falta más estudios para llegar a una conclusión. No incluyen los estudios fase III que están publicados en pubmed (clinicaltrials.gov) de seguridad y eficacia de secukinumab en psoriasis.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad concluyen que hacen falta más estudios a largo plazo.

4. Yasaman Mansouri, MD, MRCP; Gary Goldenberg, MD. New Systemic Therapies for Psoriasis. Cutis. 2015;95:155-160.

Al igual que las revisiones anteriores, incluye los nuevos fármacos que tienen como diana terapéutica la IL-17 (brodalumab, secukinumab y ixekizumab) y la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab), apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa PDE-4) e inhibidores de la Janus kinasa como son el ruxolitinib y tofacitinib. Revisa los estudios pivotaes en fase III de todos, menos de ruxolitinib que revisa el estudio en fase II disponible para psoriasis.

Concluyen que algunas de estas opciones presentan alta eficacia, y aumentan las opciones del tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave, pero en cuanto a la seguridad hacen falta más estudios a largo plazo.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 03/10/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de una comparación indirecta publicada y varios network metanálisis o MTC.

Búsqueda de comparaciones indirectas:

Se realizó una búsqueda en pubmed con los siguientes términos: *indirect comparison AND psoriasis*. Se obtuvieron 27 resultados, se excluyeron siete publicaciones por tratarse de comparaciones indirectas en artritis psoriásica y una en espondiloartritis, dos publicaciones con comparaciones indirectas de tratamiento tópicos en psoriasis, cuatro por ser análisis de costes, y once publicaciones no relacionadas con comparaciones indirectas. Uno de los resultados fue un network metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados, que incluiremos en la búsqueda de metanálisis publicados.

- No existe una comparación indirecta publicada que incluya todos los fármacos aprobados para la misma indicación (secukinumab, ixekizumab, adalimumab, etanercept, apremilast, infliximab, ustekinumab).
- Obtuvimos una publicación que incluía etanercept, adalimumab, ustekinumab e infliximab. No incluye secukinumab, apremilast ni ixekizumab.

Galván-Banqueri M et al. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. J Clin Pharm Ther. 2013 Apr;38(2):121-30.

Los resultados de esta comparación indirecta muestran que ustekinumab, adalimumab e infliximab fueron estadísticamente superiores a etanercept con un RAR IC95% para la variable principal PASI 75 de un 12% (95% CI = 5.9-18%), 11% (95% CI = 5.3-16.7%) y 24% (29.7-18.3%) respectivamente. Sin embargo, en todos el IC95% de la medida de riesgo queda incluido en el margen de equivalencia previamente establecido (delta 25%), y no hay una diferencia clínicamente relevante entre los fármacos comparados.

Búsqueda de meta-análisis en red:

La búsqueda en *Pubmed* con la estrategia "network meta-analysis AND psoriasis AND treatment", obtuvo 19 resultados, se excluyeron 12 publicaciones por no tratarse de metanálisis y 2 por no tener como objetivo la eficacia en psoriasis.

- No existen network metanálisis publicados que incluyan todos los fármacos aprobados para la misma indicación (secukinumab, ixekizumab, adalimumab, etanercept, apremilast, infliximab, ustekinumab).
- Se encontraron tres publicaciones de network meta-análisis que compararon ustekinumab, adalimumab, etanercept, efalizumab e infliximab. No incluyen secukinumab, ixekizumab ni apremilast en el meta-análisis.

Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biologic agents targeting IL-23/Th17 pathway for moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Jun 13.

Este estudio evaluó la eficacia y seguridad a corto plazo de fármacos biológicos mediante un meta-análisis en red, que incluyó 27 ensayos (seis de los cuales eran comparaciones directas fármaco-fármaco). Los resultados a las semanas 10-16 se compararon empleando un meta-análisis en red de efectos aleatorios y modelo frecuentista. Las comparaciones directas e indirectas presentaban alto grado de consistencia.

Infliximab 5mg/kg c/8sem y secukinumab 300mg c/4sem fueron los fármacos con mayor eficacia a corto plazo, con OR 118,89 (IC95% 60,91-232,04) y OR 87,07 (IC95% 55,01-137,82), respectivamente. Sin embargo, se identificaron como los fármacos con mayor probabilidad de producir cualquier evento adverso (incluidas infecciones). Ustekinumab 90mg c/12sem, con un OR 73,67 (IC95% 46,97-115,56), fue el tercer tratamiento más eficaz, y no mostró un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con placebo.

Los autores concluyen que infliximab y secukinumab son los fármacos más eficaces, pero con mayor riesgo de eventos adversos, mientras que ustekinumab presenta un mejor perfil de eficacia / seguridad. Las recomendaciones de tratamiento deben considerar tanto los resultados a largo plazo como los costes asociados.

Vincent W. Lin et al. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. A Bayesian Network Meta-analysis. Arch Dermatol. 2012;148(12):1403-1410.

Para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave ustekinumab consigue una reducción del 75% en la variable principal PASI 75 estadísticamente significativa comparado con adalimumab, etanercept y alefacept, pero no superior a infliximab. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en las variables de eficacia en cada fármaco.

Table 4. Odds Ratios for 50%, 75%, and 90% Reductions in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and Rankings by Food and Drug Administration–Approved Dosing of Biological Agents

Active Biological Agent	Median Odds Ratio (95% Credible Interval)			Ranking
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	
	By Biological Agent			
Placebo	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	...
Infliximab (5 mg/kg)	94.26 (45.93-200.50)	155.70 (77.93-348.60)	90.55 (35.40-301.10)	1
Ustekinumab (90 mg) at 0 wk and 4 wk	65.33 (39.27-109.50)	61.44 (40.77-96.03)	70.40 (32.99-160.30)	2
Ustekinumab (45 mg) at 0 wk and 4 wk	48.07 (29.22-79.48)	48.19 (32.08-75.94)	59.95 (27.74-143.60)	...
Adalimumab (40 mg) every other wk	22.67 (13.72-33.75)	30.85 (18.93-48.61)	27.74 (12.40-59.17)	3
Etanercept (50 mg) twice weekly	21.31 (14.23-33.29)	27.11 (18.50-41.91)	27.29 (13.28-60.90)	4
Alefacept (15 mg) once weekly	2.69 (1.01-7.94)	5.48 (2.24-15.27)	Not reported	5
	By Therapeutic Class			
IL-12/23 antagonist ustekinumab	56.07 (26.82-119.50)	69.48 (36.89-136.46)	77.09 (38.30-153.20)	1
TNF inhibitors adalimumab, etanercept, and infliximab	28.61 (19.11-45.05)	42.22 (27.94-69.34)	34.55 (21.93-57.99)	2
T-cell inhibitor alefacept	2.70 (0.67-11.48)	5.63 (1.35-24.24)	Not reported	3

Abbreviations: IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

Se concluye que ustekinumab obtiene probabilidades estadísticamente significativas mayores para lograr PASI 75 comparado con adalimumab (OR,1.84%; IC95%, 1.01-3.54), alefacept (10.38;9.44-27.62), y etanercept (2.07; 1.42-3.06). Sin embargo, infliximab obtiene mejores resultados en el PASI 75 comparado con adalimumab (5.04; 2.40-14.09), etanercept (5.67; 2.70-14.98), alefacept (28.33; 8.24-94.05) y ustekinumab (2.77; 1.28-7.14). Ustekinumab obtuvo Odds inferiores con respecto a la respuesta PASI 75 comparado con infliximab (OR, 0.36; 95% CrI, 0.14-0.82).

Este estudio tiene el grave problema de considerar el OR como modelo para comparaciones indirectas en psoriasis ($OR(AC)=OR(AB)/OR(BC)$). Creemos que, debido a la escasa proporción de respondedores en la rama de placebo, no es un modelo correcto, y que resulta mucho más adecuado el modelo del RAR ($RAR(AC)=RAR(AB)-RAR(BC)$). Esto se entiende si se tiene en cuenta que dos fármacos A y B con una respuesta del 70% en los que el placebo obtuviera una respuesta del 2% en el estudio de A vs, placebo y un 4% en el de B vs. placebo, tendrían una eficacia parecida, y así quedaría manifiesto con el modelo del RAR ($RAR(AB)=2\%$), mientras que el modelo de OR estimaría una eficacia dos veces superior ($OR(AB)= 2,03$). Los resultados son absolutamente distintos, debido a que las medidas relativas no son buen modelo cuando se emplean grupos controles con eficacia próxima a 0 y cuya eficacia medida en términos relativos presenta diferencias numéricamente relevantes, pero clínicamente irrelevantes (la relación de 4% frente a 2% de eficacia en el placebo es del doble, pero la diferencia es totalmente irrelevante).

K. Reich et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology. 2012 Jan;166(1):179-88.

Se incluyeron en el metanálisis todos los fármacos biológicos aprobados hasta la fecha de publicación en la indicación psoriasis en placas de moderada a grave (ustekinumab, etanercept, adalimumab, infliximab, efalizumab). Se concluyó que infliximab alcanzó la mayor probabilidad de respuesta o riesgo relativo en cuanto a la variable PASI 75, seguido de ustekinumab 90 mg, ustekinumab 45 mg, adalimumab, etanercept 50 mg, etanercept 25 mg, efalizumab y placebo.

Table 5 Results of evidence synthesis (split by weight according to the dosing recommendations listed in the ustekinumab Summary of Product Characteristics)

	PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)
Estimated probabilities of response			
Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)
Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)
Etanercept 25 mg	64% (56–71)	38% (30–45)	14% (10–19)
Etanercept 50 mg	77% (71–81)	52% (46–59)	24% (19–30)
Adalimumab	81% (75–87)	59% (50–68)	30% (22–39)
Ustekinumab 90 mg	88% (83–92)	69% (61–77)	39% (32–49)
Ustekinumab 45 mg	91% (88–94)	75% (69–81)	46% (39–55)
Infliximab	94% (90–96)	80% (73–86)	54% (44–63)
Relative risks			
Placebo	1·0 (–)	1·0 (–)	1·0 (–)
Efalizumab	4·0 (3·5–4·5)	7·4 (6·1–9·0)	15·9 (11·9–21·0)
Etanercept 25 mg	5·0 (4·4–5·7)	10·8 (8·6–13·1)	28·4 (19·9–37·7)
Etanercept 50 mg	6·0 (5·4–6·6)	14·9 (12·7–17·5)	47·8 (37·2–60·0)
Adalimumab	6·4 (5·7–7·1)	16·8 (13·9–20·1)	58·6 (43·1–78·6)
Ustekinumab 90 mg	6·9 (6·2–7·6)	19·7 (16·7–23·1)	78·2 (60·6–101·1)
Ustekinumab 45 mg	7·1 (6·5–7·8)	21·4 (18·4–24·7)	91·9 (72·7–114·6)
Infliximab	7·3 (6·6–8·1)	23·0 (19·6–26·7)	107·4 (82·8–135·4)

CrI, credible interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Ranking	1	2	3	4	5	6	7	8
Treatment								
Infliximab	0.93	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ustekinumab 90 mg	0.06	0.81	0.11	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
Ustekinumab 45 mg	0.01	0.12	0.79	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00
Adalimumab	0.00	0.02	0.09	0.80	0.09	0.00	0.00	0.00
Etanercept 50 mg	0.00	0.00	0.00	0.10	0.90	0.00	0.00	0.00
Etanercept 25 mg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.98	0.01	0.00
Efalizumab	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.99	0.00
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00

Fig 2. Probabilities of treatment rankings, first, second, third, etc. by efficacy according to PASI 75 response.

Signorovitch JE et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response.

British Journal of Dermatology. 2015 Feb;172(2):504-12.

El modelo de network metanálisis fue similar a los dos metanálisis publicados. Todos los biológicos comparados fueron significativamente más eficaces que placebo. Infliximab fue el que obtuvo mejores resultados en la respuesta PASI 75 comparado con el resto de biológicos. Adalimumab, ustekinumab 45 mg y ustekinumab 90 mg registraron mejores tasas de respuestas PASI 75 que etanercept 25 mg y etanercept 50 mg. No hay diferencias estadísticamente significativas entre adalimumab y ustekinumab 45 mg (RR 0.98; 95%CI 0.83–1.13), adalimumab y ustekinumab 90 mg (RR 0.91; 95% CI 0.78–1.04), y ustekinumab 45 mg y ustekinumab 90 mg (RR 0.93; 95% CI 0.85–1.01).

Table 6 Estimated probabilities of response from the second sensitivity analysis: ordinal network meta-analysis including efalizumab trials and using weight-based ustekinumab dosing

Treatment	PASI 50, posterior mean (95% CI)	PASI 75, posterior mean (95% CI)	PASI 90, posterior mean (95% CI)
Supportive care	13.1 (9.6–17.0)	4.0 (2.6–5.7)	0.6 (0.3–1.0)
Adalimumab 40 mg EOW	85.9 (82.2–88.6)	67.2 (61.4–71.5)	37.9 (32.1–42.6)
Ustekinumab 45 mg	89.8 (87.3–92.1)	73.9 (69.4–78.2)	45.5 (40.3–50.9)
Ustekinumab 90 mg	86.0 (82.4–89.4)	67.4 (61.7–73.0)	38.1 (32.4–44.4)
Infliximab 5 mg kg ⁻¹	93.5 (91.4–95.5)	81.1 (76.7–85.6)	55.1 (49.0–61.9)
Etanercept 25 mg BIW	62.3 (57.1–67.8)	37.5 (32.5–43.1)	14.2 (11.3–17.7)
Etanercept 50 mg BIW	75.1 (71.2–79.0)	51.8 (47.0–56.9)	23.9 (20.3–28.1)
Efalizumab 1 mg kg ⁻¹	52.3 (47.9–56.4)	28.2 (24.6–31.8)	9.2 (7.4–11.1)

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 50, 75, 90, a 50%, 75% or 90% decrease, respectively, from baseline PASI; CI, confidence interval; EOW, every other week; BIW, twice a week.

Schmitt et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology 2014; 170: 274-303.

Realizaron una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos aprobados (ciclosporina, metotrexato, ésteres del ácido fumárico, retinoides sistémicos, alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab) para psoriasis en placas de moderada-grave.

En los ensayos controlados con placebo, infliximab fue el más eficaz [RD 76%, IC95% 73-79%]. Adalimumab [61%, IC95% 56-67%], y ustekinumab 45 mg [63%, IC95% 59-66%] y ustekinumab 90 mg [67%, IC95% 60-74%], tenían una eficacia similar. Estos fármacos biológicos fueron más eficaces que etanercept y todos los tratamientos convencionales. En los ensayos head-to-head etanercept 50 mg/2 veces a la semana fue menos eficaz que ustekinumab 90 mg (17%, IC95% 10-24%) y ustekinumab 45 mg (RD 11%, IC95% 3-19%), y más eficaz que acitretina.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Tabla comparativa características de los ensayos pivotaes de los fármacos objeto de estudio. [1]							
	FEATURE (Secukinumab) [20]	JUNCTURE (Secukinumab) [21]	FIXTURE Y ERASURE (Secukinumab) [18]	REVEAL (Adalimumab) [22]	CHAMPION (Adalimumab) [23]	PHOENIX 1 (Ustekinumab) [24]	PHOENIX 2 (Ustekinumab) [25]
Número pacientes totales	177	182	738 (ERASURE) 1306 (FIXTURE)	1212	271	766	1230
Tratamiento previo con biológico	-Secukinumab 300 mg (N=59): 23 (39%) -Secukinumab 150 mg (N=59): 28 (47,5%) -Placebo (N=59): 26(44,1%)	-Secukinumab 300 mg (N= 60): 15 (25%) -Secukinumab 150 mg (N= 61): 15 (24,6%) -Placebo (N=61): 29 (47,5%)	ERASURE: -Secukinumab 300 mg (N=245): 70 (28,6%) -Secukinumab 150 mg (N=245): 73 (29,8%) -Placebo (N=248): 73 (29,4%) FIXTURE: -Secukinumab 300 mg (N=327): 38 (11,6%) -Secukinumab 150 mg (N=327): 45 (13,8%) -Etanercept (N= 326): 45 (13,8%) -Placebo (N=326): 35 (10,7%)	-Adalimumab (N=814): 97 (11,9%) -Placebo (N=398): 53 (13,3%)	-Adalimumab (N=108): 82,2% -Placebo (N=53): 90,4% *Terapia sistémica previa (biológicos y no biológicos)	-Ustekinumab 45mg (N=255): 134 (52,5%) -Ustekinumab 90 mg (N=256): 130 (50,8%) -Placebo (N=255): 128 (50,2%)	-Ustekinumab 45mg (N=409): 157 (38,4%) -Ustekinumab 90 mg (N=411): 150 (36,5%) -Placebo (N=410): 159 (38,8%)
Tipo de análisis	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
Brazos de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab 150 mg • Secukinumab 300 mg • Placebo Semanas 0,1,2,3 y desde semana 4 una vez al mes	<ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab 150 mg • Secukinumab 300 mg • Placebo Semanas 0,1,2,3 y desde semana 4 una vez al mes	ERASURE Y FIXTURE: <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab 150 mg • Secukinumab 300 mg • Placebo Semanas 0,1,2,3 y desde semana 4 una vez al mes FIXTURE: Además, un brazo con Etanercept 2x50 mg /semana, hasta la semana 12, y luego 50mg/ semana hasta la semana 51	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab 80 mg semana 0, 40 mg semana 2, luego cada 2 semanas • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab 80 mg semana 0, 40 mg semana 2, luego cada 2 semanas • Metotrexato 2,5 mg hasta 25 mg semanal, según tolerancia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 45 mg semana 0 y 4, luego cada 12 semanas • Ustekinumab 90 mg semana 0 y 4, luego cada 12 semanas • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 45 mg semana 0 y 4, luego cada 12 semanas • Ustekinumab 90 mg semana 0 y 4, luego cada 12 semanas • Placebo

<p>Criterios de inclusión</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA ≥ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Pacientes con psoriasis, pero no en placas (con excepción de la psoriasis palmoplantar).</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos $\geq 10\%$ de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Incluye pacientes con artritis psoriásica.</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave diagnosticada al menos 6 meses antes de la aleatorización, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos $\geq 10\%$ de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas o combinación de estas terapias. Incluye pacientes con artritis psoriásica</p>	<p>Edad >18 años, diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, psoriasis en placas estable al menos 2 meses antes, con un índice de PASI ≥ 12, y con al menos 10% de superficie corporal afectada y con una PGA moderada a severa en la visita basal</p>	<p>Edad >18 años, diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 1 año y estable al menos 2 meses, candidatos a fototerapia o terapia sistémica y con psoriasis activa a pesar del tratamiento con agentes tópicos, con un índice de PASI ≥ 10, y con al menos 10% de superficie corporal afectada.</p>	<p>Edad >18 años, diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12, y con al menos 10% de superficie corporal afectada. Incluye pacientes con artritis psoriásica. Pacientes con psoriasis, pero no en placas</p>	<p>Edad >18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12, y con al menos 10% de superficie corporal afectada. Incluye pacientes con artritis psoriásica. Pacientes con psoriasis, pero no en placas</p>
<p>Terapias previas tópicas, fototerapia, sistémicas convencionales y agentes biológicos</p>	<p>Citado como criterio de exclusión exposición previa a secukinumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17 y no limitar el uso de luz ultravioleta (tomar el sol, aparatos de bronceado) durante el estudio</p>	<p>Citado como criterio de exclusión exposición previa a secukinumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17 en las últimas 4 semanas</p>	<p>Citado como criterio de exclusión exposición previa a secukinumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17. Tratamientos prohibidos para la psoriasis (por ejemplo, corticoides tópicos o sistémicos, fototerapia). No limitar el uso de luz ultravioleta (tomar el sol, aparatos de bronceado) durante el estudio</p>	<p>Como criterios de exclusión tratados previamente con un tratamiento tópico para la psoriasis o fototerapia UVB en las últimas 2 semanas, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia (PUVA) en las últimas 4 semanas, con uso de efalizumab en las últimas 6 semanas y con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio. Naive a anti-TNF.</p>	<p>Como criterios de exclusión tratados previamente con un tratamiento tópico para la psoriasis o fototerapia en las últimas 2 semanas, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia en las últimas 4 semanas y con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio. Naive a anti-TNF y metotrexato.</p>	<p>Citado como criterio de exclusión tratados previamente con algún agente frente a IL-12 o 23, con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia en las últimas 4 semanas o con un tratamiento tópico para la psoriasis en las últimas 2 semanas.</p>	<p>Citado como criterio de exclusión tratados previamente con algún agente frente a IL-12 o 23, con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia en las últimas 4 semanas o con un tratamiento tópico para la psoriasis en las últimas 2 semanas.</p>

Tratamiento concomitante aceptado					Corticosteroides de potencia media-baja. Incluye a pacientes con artritis psoriásica	Champú libre de corticoides, emolientes y corticosteroides tópicos de baja potencia en palmas de manos, plantas de pies, cara, ingles y áreas inframamarias (no permitidas 24 horas antes de la visita del estudio). Incluye a pacientes con artritis psoriásica		
EFICACIA	Principal	PASI 75 e IGA en semana 12	PASI 75 e IGA en semana 12	PASI 75 e IGA en semana 12	PASI 75 en semana 12	PASI 75 en semana 12	PASI 75 en semana 12 y 28	PASI 75 en semana 12 y 28
	Secundaria	PASI 90, PASI 100 en semana 12, éxito en la autoadministración de la jeringa precargada en semana basal y 1	PASI 90, PASI 100 en semana 12, éxito en la autoadministración de la jeringa precargada en semana basal y 1	PASI 90, PASI 100 en semana 12, DLQI semana 12 y 52, mantenimiento PASI 75 e IGA desde semana 12-52	PASI 90, PASI 100 en semana 16	PASI 50, PASI 90, PASI 100, PGA en semana 16	PASI 50, PASI 90, PASI 100 en semanas 12 y 28. PGA en semana 12 y 28. DQLI basal en semana 12 y 28	PASI 50, PASI 90, PASI 100 en semanas 12 y 28. PGA en semana 12 y 28. DQLI basal en semana 12 y 28
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos
	Secundaria	Suspensión de tratamiento	Suspensión de tratamiento	Infecciones, suspensión de tratamiento, inmunogenicidad, parámetros de laboratorio	Infecciones, Pruebas de laboratorio, electrocardiogramas, radiografías	Pruebas de laboratorio	Infecciones, pruebas de laboratorio	Infecciones, pruebas de laboratorio
Seguimiento		12 semanas	12 semanas	52 semanas	52 semanas	16 semanas	76 semanas	52 semanas

Tabla comparativa características de los ensayos pivotaes de los fármacos objeto de estudio.

	ESTEEM 1 Y ESTEEM 2 (Apremilast) [26]	ESTUDIO Craig L. Leonardi (Etanercept) [27]	EPAR (Etanercept) [28]	Estudio Van de Kerkhof (Etanercept) [29]	SPIRIT (Infliximab) [30]	EXPRESS (Infliximab) [31]
Número pacientes totales	1257 (ESTEEM 1 844 pacientes y ESTEEM 2 413 pacientes)	652	583	142	249	378
Tratamiento previo con biológico	<u>ESTEEM 1</u> -Apremilast (N=562): 28,8% -Placebo (N=282): 28,4% <u>ESTEEM 2</u> Entorno a un 30%	Pacientes naive a etanercept, otros anti-TNF.	Pacientes naive (el 28% recibió un producto en investigación)	-Etanercept 50mg/semanales (N=96): 49% -Placebo (N=46): 47,8% *Terapia sistémica previa (biológicos y no biológicos)	-Infliximab 3mg/Kg (N=99): 32 (32,3%) -Infliximab 5mg/kg (N=99): 33 (33,3%) -Placebo (N=51): 16 (31,4%)	Pacientes naive a biológicos
Tipo de análisis	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
Brazos de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Apremilast 2x30 mg/ día Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25 mg /semana Etanercept 2x25 mg /semana Etanercept 2x50 mg /semana Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 2x25 mg /semana Etanercept 2x50 mg /semana Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 50 mg /semana Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5mg/kg semana 0, 2 y 6 Infliximab 3mg/kg semana 0, 2 y 6 Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5mg/kg semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas hasta la semana 46 Placebo
Criterios de inclusión	Pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con PASI ≥ 12 , con al menos 10% de superficie corporal afectada y con PGA ≥ 3 (moderada o grave). Incluye pacientes con antecedentes de psoriasis de cuero cabelludo y ungueal.	Edad >18 años, con psoriasis en placa estable con un índice de PASI ≥ 10 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada, candidatos o haber recibido previamente terapia sistémica o fototerapia. Se excluyeron pacientes con psoriasis eritrodérmica, guttata o pustulosa. Incluye pacientes con artritis psoriásica	Psoriasis en placa con un índice de PASI ≥ 10 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada, candidatos o haber recibido previamente terapia sistémica. Incluye pacientes con artritis psoriásica.	Psoriasis en placa con un índice de PASI ≥ 10 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada, que no hayan respondido, tenían contraindicado, o eran intolerantes al menos a una terapia sistémica o fototerapia. Se excluyeron pacientes con psoriasis eritrodérmica, guttata, o pustulosa. Incluye pacientes con artritis psoriásica.	Edad >18 años, diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, previamente tratados con fototerapia PUVA o otras terapias sistémicas, con PASI ≥ 12 , y al menos 10% de superficie corporal afectada. Citado como criterio de exclusión pacientes con psoriasis pero no en placas. Incluye pacientes con artritis psoriásica	Diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada. Incluye pacientes con artritis psoriásica
Terapias previas tópicas, fototerapia, sistémicas convencionales y agentes biológicos	Citado como criterio de inclusión pacientes naive o previamente tratados con fototerapia o terapias	Citado como criterio de exclusión haber recibido previamente Etanercept u otro anti-TNF,	Los pacientes habían recibido previamente fototerapia, terapia sistémica convencional,	Como criterio de exclusión los pacientes no habían recibido etanercept y anti-TNF. Alefacept,	Como criterio de exclusión desde un mes antes y durante el ensayo no	Citado como criterio de exclusión tratados previamente con infliximab u otro anti-

		sistémicas o biológicos.	tratamiento con terapias sistémicas convencionales, corticoides sistémicos, biológicos o fototerapia (PUVA) las últimas 4 semanas, con corticoides tópicos, fototerapia (UVA), análogos de vitamina D y vitamina A, antralina las últimas 2 semanas	corticoides tópicos, retinoides orales, fármacos en investigación	efalizumab, agentes anti-CD4, interleukina-2 en los últimos 6 meses. Fototerapia UVB o UVA, PUVA, terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina, acitretin o fumaratos), o corticoides orales o sistémicos en los meses anteriores a la aleatorización. Corticoides tópicos, análogos de vitamina D y vitamina A tópicos, ditranol o inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus o tacrolimus) en las últimas 2 semanas	permitidas terapias sistémicas convencionales, terapias biológicas, fototerapia ni terapias tópicas	TNF. No permitidas las terapias sistémicas y fototerapia desde un mes antes del ensayo, y las terapias tópicas 2 semanas antes
Tratamiento concomitante aceptado		Corticoides de baja potencia para cara, axilas e ingles. Champú de alquitrán de hulla y preparaciones de ácido salicílico para cuero cabelludo, y humectantes sin medicamentos para lesiones corporales (no permitidas 24 horas antes de la visita del estudio)	Corticoides tópicos de potencia baja o media en cuero cabelludo, axilas, ingles		Corticoides tópicos de potencia baja o media en cuero cabelludo, axilas, ingles	Champú con alquitrán o ácido salicílico y emolientes.	Hidrocortisona 2-5% tópica o equivalente en cara e ingles, o ambos después de la semana 10
EFICACIA	Principal	PASI 75 en semana 16	PASI 75 en semana 12	PASI 75 en semana 12	PASI 75 en semana 12	PASI 75 en semana 10	PASI 75 en semana 10
	Secundaria	PASI 50, PASI 90, PGA, DLQI, SF-36-MCS, EVA en semana 16	PASI 50, PASI 90, PGA, DLQI en semanas 12 y 24. PASI 75 en semana 24	PASI 50, PASI 90, PGA, DLQI, SF-36	PASI, DLQI, SF-36 en semana 12 y 24	PASI 50, PASI 90, PGA en semana 10	PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA, NAPSI en semanas 10, 24 y 50
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos y tolerancia	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos

	Secundaria	Eventos cardiovasculares graves (MACES), suspensión de tratamiento	Pruebas de laboratorio		Infecciones, suspensión del tratamiento	Infecciones, reacciones de infusión	Pruebas de laboratorio, Infecciones, reacciones de infusión
Seguimiento		52 semanas	24 semanas	12 semanas	24 semanas	30 semanas	50 semanas

Tabla comparativa características de los ensayos pivotaes de los fármacos objeto de estudio.

	UNCOVER-1 [13](clinicaltrials.gov) (Ixezumab)	UNCOVER-2 [14] (Ixezumab y etanercept)	UNCOVER-3 [14] (Ixezumab y etanercept)
Número pacientes totales	1296	1224	1346
Tratamiento previo con biológico	Datos no disponibles en clinicaltrials.gov. Aunque los datos acumulados de los 3 ensayos, de 3.866 pacientes, el 26.4% había sido tratado con agentes biológicos.	-Ixezumab 80 mg/2semanas (N=351): 84 (23,9%) - Ixezumab 80 mg/4semanas (N=347): 84 (24,2%) -Etanercept 2x50/semana (N=358): 76 (21,2%) -Placebo (N=168): 43 (25,6%)	-Ixezumab 80 mg/2semanas (N=385): 58 (15,1%) - Ixezumab 80 mg/4semanas (N=386): 58(15,0%) -Etanercept 2x50/semana (N=382): 60 (15,7%) -Placebo (N=193): 33 (17,1%)
Tipo de análisis	ITT	ITT	ITT
Brazos de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Ixezumab 80 mg/2semanas Ixezumab 80 mg/4 semanas Placebo, durante 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ixezumab 80 mg/ 2semanas Ixezumab 80 mg/4 semanas Etanercept 2x50 mg/ semana Placebo, durante 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ixezumab 80 mg/ 2semanas Ixezumab 80 mg/4 semanas Etanercept 2x50 mg/ semana Placebo, durante 12 semanas
Criterios de inclusión	Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos ≥10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Incluye pacientes con artritis psoriásica.	Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos ≥10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Incluye pacientes con artritis psoriásica.	Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos ≥10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Incluye pacientes con artritis psoriásica.

Terapias previas tópicas, fototerapia, sistémicas convencionales y agentes biológicos	Citado como criterio de exclusión exposición previa a ixekizumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17. Tratamientos prohibidos para la psoriasis (por ejemplo, corticoides tópicos o sistémicos, fototerapia). No limitar el uso de luz ultravioleta (tomar el sol, aparatos de bronceado) durante el estudio.		Citado como criterio de exclusión exposición previa a ixekizumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17. Tratamientos prohibidos para la psoriasis (por ejemplo, corticoides tópicos o sistémicos, fototerapia). No limitar el uso de luz ultravioleta (tomar el sol, aparatos de bronceado) durante el estudio. No haber recibido previamente etanercept.	Citado como criterio de exclusión exposición previa a ixekizumab u otro fármaco biológico dirigido contra la IL-17 o el receptor de la IL-17. Tratamientos prohibidos para la psoriasis (por ejemplo, corticoides tópicos o sistémicos, fototerapia). No limitar el uso de luz ultravioleta (tomar el sol, aparatos de bronceado) durante el estudio. No haber recibido previamente etanercept.
Tratamiento concomitante aceptado	-		-	-
EFICACIA	Principal	PASI 75 y sPGA 0/1 en semana 12	PASI 75 y sPGA 0/1 en semana 12	PASI 75 y sPGA 0/1 en semana 12
	Secundaria	sPGA0, PASI90/100, Itch NRS reduction ≥ 4 en la semana 12. PRO. Mantenimiento de la eficacia semana 12-60	sPGA 0, PASI90/100, DLQI 0/1, Itch NRS reduction ≥ 4 en la semana 12. Mantenimiento de la eficacia semana 12-60	sPGA 0, PASI90/100, DLQI 0/1, Itch NRS reduction ≥ 4 en la semana 12
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos	Eventos adversos mas comunes (TEAE)	Eventos adversos mas comunes (TEAE)
	Secundaria	-	Infecciones, suspensión de tratamiento, inmunogenicidad	Infecciones, suspensión de tratamiento, inmunogenicidad
Seguimiento	60 semanas (Fase extensión hasta la semana 264)		60 semanas (Fase extensión hasta la semana 264)	12 semanas (Fase extensión hasta la semana 264)

En la siguiente figura se muestra el número y porcentaje de pacientes previamente tratados con biológicos en los estudios UNCOVER-2 y 3, y la razón por la cual discontinuaron el tratamiento.

Supplemental Table 3: Prior Biologics Used by Patients enrolled in UNCOVER-2 and 3 and Reasons for Discontinuation

	UNCOVER-2				UNCOVER-3			
	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE Q4W (N=347) n (%)	IXE Q2W (N=351) n (%)	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE Q4W (N=386) n (%)	IXE Q2W (N=385) n (%)
Biologic Agent	43 (25.6)	76 (21.2)	84 (24.2)	84 (23.9)	33 (17.1)	60 (15.7)	58 (15.0)	58 (15.1)
efalizumab	3 (1.8)	3 (0.8)	4 (1.2)	4 (1.1)	0	4 (1.0)	5 (1.3)	4 (1.0)
ustekinumab	9 (5.4)	25 (7.0)	36 (10.4)	32 (9.1)	10 (5.2)	18 (4.7)	26 (6.7)	20 (5.2)
infliximab	5 (3.0)	16 (4.5)	18 (5.2)	16 (4.6)	1 (0.5)	9 (2.4)	9 (2.3)	9 (2.3)
etanercept	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
alefacept	4 (2.4)	3 (0.8)	1 (0.3)	8 (2.3)	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
adalimumab	9 (5.4)	27 (7.5)	30 (8.6)	35 (10.0)	14 (7.3)	23 (6.0)	19 (4.9)	21 (5.5)
golimumab	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0	0
Other	21 (12.5)	28 (7.8)	22 (6.3)	24 (6.8)	12 (6.2)	17 (4.5)	17 (4.4)	22 (5.7)
Reason for discontinuing biologic agent								
Inadequate response	15 (8.9)	24 (6.7)	32 (9.2)	37 (10.5)	8 (4.1)	17 (4.5)	15 (3.9)	24 (6.2)
Completed scheduled treatment	15 (8.9)	29 (8.1)	29 (8.4)	34 (9.7)	15 (7.8)	19 (5.0)	18 (4.7)	14 (3.6)
Treatment availability	10 (6.0)	12 (3.4)	10 (2.9)	11 (3.1)	6 (3.1)	6 (1.6)	12 (3.1)	13 (3.4)
Inability to afford medication	4 (2.4)	7 (2.0)	17 (4.9)	6 (1.7)	6 (3.1)	13 (3.4)	11 (2.8)	7 (1.8)
Subject decision	4 (2.4)	7 (2.0)	9 (2.6)	8 (2.3)	1 (0.5)	7 (1.8)	6 (1.6)	4 (1.0)
Adverse event	3 (1.8)	7 (2.0)	4 (1.2)	7 (2.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.8)
Contraindication	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0

Tabla. Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas).

Variables medidas en semana 12	FEATURE [20]			JUNCTURE [21]			ERASURE [18]			FIXTURE [18]				REVEAL [22]	
	S 150 mg N=59	P N=59	S 300 mg N=58	S 150 mg N=60	P N=61	S 300 mg N=60	S 150 mg N=243	P N=246	S 300 mg N=245	S 150 mg N=327	P N=324	S 300 mg N=323	E2x50 mg N=323	Ad N=814	P N=398
PASI 75	69.5% 41/59	0% 0/59	75.9% 44/58	71.7% 43/60	3.3% 2/ 61	86.7% 52/60	71.6% 174/243	4.5% 11/246	81.6% 200/245	67% 219/327	4.9% 16/324	77.1% 249/323	44% 142/323	68% 553/814	5% 20/398
RAR IC 95%	69.5% (57.7-81.2)		74.58% (63.4-85.6)	68.4% (56.1-80.6)	83.4 (73.7-93.1)		67.1% (60.8-73.3)		77.1% (71.6-82.6)	*62.1%(56.4-67.7) †23%(15.5-30.4)		*72.2%(67-77.3) †33.1%(26-40.1)		63%(59.1-66.8)	

Ix: Ixekizumab, S: Secukinumab, Ad: Adalimumab, U: Ustekinumab, A: Apremilast, E: Etanercept, I: Infliximab, M: Metotrexato

* Diferencia Riesgo absoluto de secukinumab con placebo.

† Diferencia Riesgo absoluto de secukinumab con etanercept.

Tabla. Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas).

Variables medidas en semana 12 (excepto A medida en semana 16)	CHAMPION [23]			PHOENIX 1 [24]			PHOENIX 2 [25]			ESTEEM 1 [26]		ESTEEM 2 [26]		Estudio Craig L. Leonardi et al Etanercept [27]			
	Ad N=108	P N=53	M N=110	U 45mg N=255	P N=255	U 90mg N=256	U 45mg N=409	P N=410	U 90mg N=411	A 2x30mg N=562	P N=282	A 2x30 mg N=274	P N=137	E 25 mg N=160	E 2x25mg N=162	P N=166	E 2x50mg N=164
PASI 75	76.9% 83/108	15.1% 8/53	24.5% 27/110	67.1% 171/255	3.1% 8/255	66.4% 170/256	66.7% 273/409	3.7% 15/410	75.7% 311/411	33.1% 186/562	5.3% 15/282	28.8% 79/274	5.8% 8/137	14% 23/160	34% 55/162	4% 6/166	49% 81/164
RAR IC 95%	61.8% (49.3-74.3)		52.4% (41.1-63.7)	64% (57.8-70.1)	63.3% (57.1-69.4)		63.1% (58.2-68)	72% (67.5-76.5)		27.8% (23.1-32.5)		23% (16.3-29.6)		10% (3.8-16.1)	30% (22.1-37.9)		45% (36.8-53.2)

Tabla. Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas).

Variables medidas en semana 12 (excepto I medida en semana 10)	Estudio van de Kerkhof et al. Etanercept [28]		EPAR 20021642 Etanercept [29]			SPIRIT Infliximab [30]			EXPRESS Infliximab [31]		UNCOVER-1 Ixekizumab [13]			UNCOVER-2 Ixekizumab [14]			
	E50mg N=96	P N=46	E 2x25mg N=196	P N=193	E 2x50mg N=196	I 3mg/Kg N=99	P N=51	I 5mg/Kg N=99	I5mg/ Kg N=301	P N=77	Ix 80mg/ Q2W N=433	P N=431	Ix 80mg/ Q4W N=432	Ix 80mg/Q2 W N=351	P N=168	Ix 80mg/Q4W N=347	
PASI 75	37.5% N=36/96	2.2% N=1/46	34% N=66/196	3% N=6/193	49% N=96/196	71.7% N=71/99	5.9% N=3/51	87.9% N=87/99	80% N=242/301	3% N=2/77	89.1% N=386/433	3.9% N=17/431	82.6% N=357/432	89.7% N=315/351	2.4% N=4/168	77.5% N=269/347	
RAR IC 95%	35.3%(24.7-45.9)		31%(23.9-38)		45.9% (38.5-53.3)	65.8%(54.8-76.8)		82%(72.9-91.1)		77%(71.1-82.9)		85.2%(81.7-88.7)		78.7%(74.7-82.7)		87.4%(83.4-91.3)	75.1%(70.2-80.1)

Tabla. Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas).

Variables medidas en semana 12	UNCOVER-3 Ixekizumab [14]		UNCOVER-2 Etanercept [14]		UNCOVER-3 Etanercept [14]			
	Ix 80mg/Q2W N=385	P N=193	Ix 80mg/Q4W N=386	E 2x50mg N=358	P N=168	E 2x50mg N=382	P N=193	
PASI 75	87.3% N=336/385	7.3% N=14/193	84.2% N=325/386	41.6% N=149/358	2.4% N=4/168	53.4% N=204/382	7.3% N=14/193	
RAR IC 95%	80.0%(75.1-85.0)		76.9%(71.8-82.1)		39.2%(33.6-44.8)		46.1%(39.9-52.3)	

Tabla. Meta-análisis clásicos.

Variable de eficacia PASI 75	S 150mg vs P N estudios= 4	S 300mg vs P N estudios=4	Ad vs P N estudios=2	U 45mg vs P N estudios=2	U 90mg vs P N estudios=2	A 2x30mg vs P N estudios=2	E 2x25mg vs P N estudios=3	E 2x50mg vs P N estudios=4	I 5mg/kg vs P N estudios=2
Heterogeneidad entre los estudios incluidos	Q=2,37 p=0,49 i ² = -26% baja	Q=4,57 p=0,20 i ² =34% moderada	Q=0,03 p=0,86 i ² = -3208% baja	Q=0,04 p=0,83 i ² = -2232% baja	Q=5,04 p=0,02 i ² = 80% alta	Q=1,33 p=0,24 i ² = 25% baja	Q=0,67 p=0,71 i ² = -200% baja	Q=3,71 p=0,2948 i ² =19% baja	Q=0,60 p=0,43 i ² = -67% baja
RAR IC 95%	65% (61-69)	76% (72-81)	63% (59-66)	63% (60-67)	68% (59-76)	26% (21-31)	31% (27-36)	44% (40-47)	79% (74-84)

Tabla. Meta-análisis clásicos.

Variable de eficacia PASI 75	I 3mg/kg vs P N estudios=1	E 25mg vs P N estudios=1	Ix 80 mg/Q2W vs P N estudios=3	Ix 80 mg/Q4W vs P N estudios=3
Heterogeneidad entre los estudios incluidos	-	-	Q=5,49 p=0,06417 i ² =64% moderada	Q=1,21 p=0,54546 i ² =-65% baja
RAR IC 95%	65.8% (54,8-76,8)	10% (3,8-16,1)	84% (81-88)	77% (75-80)

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos publicados para cada uno de los fármacos estudiados (con indicación aprobada en psoriasis en placa de moderada a grave) con los siguientes criterios de inclusión (basándonos en las características de autorización):

- Ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble-ciego, controlado con placebo que evalúe la eficacia en psoriasis en placas de moderada a grave.
- Duración mínima del estudio 12 semanas.
- Inclusión de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Se incluyen pacientes con artritis psoriásica.
- Pacientes con un índice de PASI ≥ 10 , IGA ≥ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada, enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas.

El análisis de la variable de eficacia PASI 75 en todos los estudios se realizó por intención de tratar (ITT).

Como una posible limitación de la comparación indirecta, los pacientes incluidos en los estudios eran tanto naive a terapias biológicas como pre-tratados con biológicos.

Para la búsqueda se utilizaron términos MeSH: “psoriasis”.

La búsqueda: “psoriasis AND adalimumab” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 48 resultados, de los cuales seleccionamos cinco (por criterios de inclusión). Dos de ellos fueron excluidos por ser extensiones del estudio REVEAL y uno por ser un subanálisis del ensayo CHAMPION.

La búsqueda: “psoriasis AND ustekinumab” con *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 39 resultados, de los cuales seleccionamos cuatro (por criterios de inclusión). Dos de ellos fueron excluidos por tartarse de extensiones a 3 y 5 años del estudio PHOENIX 1.

La búsqueda: “psoriasis AND apremilast” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 6 resultados. No se seleccionaron ninguno (por criterios de inclusión). Seleccionamos dos ensayos pivotaes de apremilast publicados en el EPAR de la EMEA.

La búsqueda: “psoriasis AND infliximab” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 42 resultados, de los cuales seleccionamos dos (por criterios de inclusión).

La búsqueda: “psoriasis AND etanercept” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 82 resultados, de los cuales seleccionamos dos (por criterios de inclusión). Además seleccionamos un estudio pivotal incluido en el EPAR de etanercept para la indicación estudiada.

La búsqueda: “psoriasis AND secukinumab” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 18 resultados, de los cuales seleccionamos tres (por criterio de inclusión), uno de ellos incluye dos ensayos clínicos que cumplen los criterios de inclusión.

La búsqueda: “psoriasis AND ixekizumab” con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 6 resultados, de los cuales seleccionamos uno (por criterio de inclusión), uno de ellos incluye dos ensayos clínicos que cumplen los criterios de inclusión. Además seleccionamos un estudio pivotal incluido en el EPAR de ixekizumab y en clinicaltrials.gov para la indicación estudiada.

Fármacos	Ixekizumab, Secukinumab, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Etanercept, Apremilast
Indicación	Psoriasis en placas de moderada a grave

Se eligió como variable principal para determinar la equivalencia PASI 75 en la semana 12, que es la utilizada en la mayoría de ensayos clínicos de psoriasis, lo que nos ha permitido comparar indirectamente los fármacos aprobados para la misma indicación.

Todos los fármacos indicados en psoriasis en placas de moderada a grave 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 los estudios incluidos de adalimumab y los estudios SPIRIT y EXPRESS de infliximab, la población no había recibido previamente terapias biológicas. Esto puede ser una limitación que favorezca el resultado de estos fármacos frente al resto. Se podría descartar con el análisis de subgrupos.

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. Para los fármacos con más de un estudio publicado, se realizó un meta-análisis previo por el método de Der Simonian-Laird, mediante la calculadora de Joaquin Primo.

Se compararon ixekizumab 80 mg Q4W, secukinumab 150 mg, secukinumab 300 mg, adalimumab, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg, apremilast, etanercept 25 mg/ semana, etanercept 2x25 mg/ semana, etanercept 2x50 mg/ semana, infliximab 3 mg/kg e infliximab 5 mg/kg **frente a ixekizumab 80 mg Q2W**. Se eligió ixekizumab 80 mg Q2W como referencia para la comparación por tener la reducción absoluta del riesgo (RAR) RAR mayor en la variable principal PASI75 medida en la semana 12. Como limitación, en el caso de infliximab la variable principal PASI75 en los estudios se valoró en la semana 10 y en el caso de apremilast se valoró en la semana 16.

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA						
SECUKINUMAB, ADALIMUMAB, APREMILAST, USTEKINUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB FRENTE A IXEKIZUMAB Q2W						
Resultados						
Variable evaluada (semana 12)	Secukinumab 150 mg RAR(IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR(IC 95%)	Adalimumab RAR(IC 95%)	Ustekinumab 45 mg RAR(IC 95%)	Ustekinumab 90 mg RAR(IC 95%)	Apremilast RAR(IC95%)
Resultado principal						
PASI75	-19 (-24,3 a -13,7)	-8 (-13,7 a -2,3)	-21 (-25,9 a -16,0)	-21 (-25,9 a -16,0)	-16 (-25,2 a -6,8)	-58 (-64,1 a -51,9)
Variable evaluada (semana 12)	Etanercept 2x25 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 2x50 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 25 mg RAR(IC 95%)	Infliximab 3 mg/kg RAR(IC 95%)	Infliximab 5 mg/kg RAR(IC 95%)	Ixekizumab Q4W RAR(IC 95%)
Resultado principal						
PASI75	-53 (-58,7 a -47,3)	-40 (-44,9 a -35,0)	-74 (-81,1 a -66,9)	-18,2 (-29,7 a -6,7)	-5 (-11,1 a 1,1)	-7 (-11,3 a -2,7)
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a ixekizumab Q2W						
-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.						

En azul: sin diferencias estadísticamente significativas respecto a ixekizumab Q2W

En rojo: Diferencia estadísticamente significativa favorable a ixekizumab Q2W

Existen diferencias estadísticamente significativas en la variable PASI 75 para determinar la equivalencia en todos los fármacos comparados a favor de ixekizumab Q2W, excepto para infliximab 5 mg/kg, donde se determina que no hay diferencia estadísticamente significativa.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos en la comparación indirecta anterior, en la que se tomaban todos los pacientes incluidos en los estudios UNCOVER (pretratados y naive), a excepción de la comparación de IXEQ2W frente a UST 90 e INF 3m/Kg, que mostraban una diferencia probablemente relevante. Esta diferencia pueda ser debida a que la exposición previa a un agente biológico pueda condicionar la respuesta terapéutica, y sesgar así la comparación indirecta.

Detraer los pacientes pretratados, a partir de los datos publicados en los apéndices, no está exento de limitaciones, y probabilidad de sesgo, pues se vulnera el análisis estadístico y el cálculo del tamaño muestra. Sin embargo, los pacientes son más homogéneos para poder comparar sus resultados mediante una comparación indirecta ajustada. Ante la falta de comparaciones directas de ixekizumab, y la necesidad de establecer su eficacia comparada con el resto de alternativas, asumimos esta limitación estadística.

COMPARACIÓN INDIRECTA TOMANDO SÓLO PACIENTES NAIVE

Como se ha comentado anteriormente, una de las posibles limitaciones de esta comparación indirecta reside en el hecho de que los estudios de ixekizumab incluían pacientes tanto pretratados con terapias biológicas como naive. Los resultados de PASI75 de ixekizumab de forma separada entre naive y pretratados se muestran en el apéndice de estos ensayos, pero no se dice explícitamente que se trate de una variable medida a las 12 semanas.

No obstante, dado que todos los resultados de los estudios UNCOVER 1, UNCOVER 2 y UNCOVER 3 se muestran a la semana 12, entendemos que los datos de respuesta incluidos en dicho apéndice corresponden también al PASI75 medido a las 12 semanas.

Tabla. Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas).						
Variables medidas en semana 12	UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixezumab [14]			Ixezumab [14]		
	Ix 80mg/Q2W	P	Ix 80mg/Q4W	Ix 80mg/Q2W	P	Ix 80mg/Q4W
	Pacientes naive: 76,1% de 351 N=267	Pacientes naive: 74,4% de 168 N=125	Pacientes naive: 75,8% de 347 N=264	Pacientes naive: 84,9% de 385 N=327	Pacientes naive: 82,9% de 193 N=160	Pacientes naive: 85% de 386 N=328
% pacientes que alcanzan PASI 75	88,8 (237/267)	3,2 (4/125)	78,6 (208/264)	86,9 (284/327)	8,1 (13/160)	85,1 (279/328)
RAR IC95%	85,6 (80,72 a 90,48)		75,4 (69,55 a 81,25)	86,7 (76,95 a 96,45)		77 (71,28 a 82,72)

Tablas Meta-análisis clásicos, sólo pacientes naive:

Variable de eficacia PASI75	Ix Q2W vs P N estudios=2	Ix Q4W vs P N estudios=2	S 150mg vs P N estudios= 4	S 300mg vs P N estudios=4	Ad vs P N estudios=2	U 45mg vs P N estudios=2
Heterogeneidad entre estudios incluidos	Q=3,46 p=0,06274 i ² =71% moderada-alta	Q=0,11 p=0,74491 i ² =-845% baja	Q=2,37 p=0,49 i ² =-26% baja	Q=4,57 p=0,20 i ² =34% moderada	Q=0,03 p=0,86 i ² =-3208% baja	Q=0,04 p=0,83 i ² =-2232% baja
RAR IC 95%	82% (75-89)	76% (72-80)	65% (61-69)	76% (72-81)	63% (59-66)	63% (60-67)

Variable de eficacia PASI 75	U 90mg vs P N estudios=2	A 2x30mg vs P N estudios=2	E 2x25mg vs P N estudios=3	E 2x50mg vs P N estudios=4	I 5mg/kg vs P N estudios=2	I 3mg/kg vs P N estudios=1	E 25mg vs P N estudios=1
Heterogeneidad entre los estudios incluidos	Q=5,04 p=0,02 i ² = 80% alta	Q=1,33 p=0,24 i ² = 25% baja	Q=0,67 p=0,71 i ² = -200% baja	Q=3,71 p=0,2948 i ² =19% baja	Q=0,60 p=0,43 i ² = -67% baja	-	-
RAR IC 95%	68% (59-76)	26% (21-31)	31% (27-36)	44% (40-47)	79% (74-84)	65.8% (54,8-76,8)	10% (3,8-16,1)

Se comparó ixekizumab 80 mg Q4W, secukinumab 150 mg, secukinumab 300 mg, adalimumab, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg, apremilast, etanercept 25 mg/ semana, etanercept 2x25 mg/ semana, etanercept 2x50 mg/ semana, infliximab 3 mg/kg e infliximab 5 mg/kg **frente a ixekizumab 80 mg Q2W.**

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA EN PACIENTES NAIVE SECUKINUMAB, ADALIMUMAB, APREMILAST, USTEKINUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB E IXEKIZUMAB Q4W FRENTE A IXEKIZUMAB Q2W						
Resultados						
Variable evaluada (sem 12)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Adalimumab RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45 mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90 mg RAR (IC 95%)	Apremilast RAR (IC95%)
Resultado principal						
PASI75	-17 (-25,1 a -8,9)	-6 (-14,3 a 2,3)	-19 (-26,6 a -11,2)	-19 (-26,8 a -11,2)	-14 (-25,0 a -2,9)	-56 (-64,6 a -47,4)
Variable evaluada (sem 12)	Etanercept 2x25 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 2x50 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 25 mg RAR(IC 95%)	Infliximab 3 mg/kg RAR(IC 95%)	Infliximab 5 mg/kg RAR(IC 95%)	Ixekizumab Q4W RAR(IC 95%)
Resultado principal						
PASI75	-51 (-59,3 a -42,7)	-38 (-45,8 a -30,2)	-72 (-81,3 a -62,7)	-16,2 (-29,2 a 3,2)	-3 (-11,6 a 5,6)	-6 (-14,1 a 2,1)
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a ixekizumab Q2W						
-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.						

En azul: sin diferencias estadísticamente significativas respecto a ixekizumab Q2W

En rojo: Diferencia estadísticamente significativa favorable a ixekizumab Q2W

Los resultados de la comparación indirecta de estos fármacos **frente a ixekizumab 80 mg Q4W se muestran a continuación:**

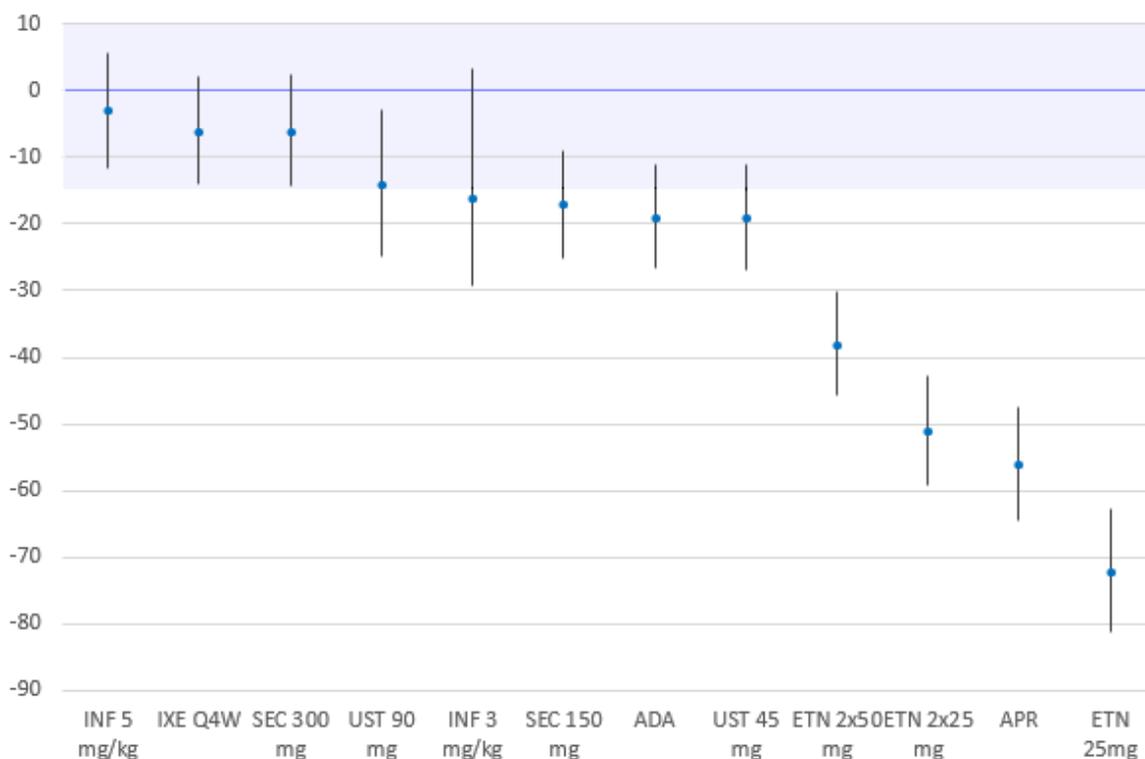
COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA EN PACIENTES NAIVE SECUKINUMAB, ADALIMUMAB, APREMILAST, USTEKINUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB E IXEKIZUMAB Q2W FRENTE A IXEKIZUMAB Q4W						
Resultados						
Variable evaluada (sem 12)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Adalimumab RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45 mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90 mg RAR (IC 95%)	Apremilast RAR (IC95%)
Resultado principal						
PASI75	-11 (-16,6 a -5,3)	0 (-6,0 a 6,0)	-13 (-18,3 a -7,7)	-13 (-18,3 a -7,7)	-8 (-17,4 a 1,4)	-50 (-56,4 a -43,6)
Variable evaluada (sem 12)	Etanercept 2x25 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 2x50 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 25 mg RAR(IC 95%)	Infliximab 3 mg/kg RAR(IC 95%)	Infliximab 5 mg/kg RAR(IC 95%)	Ixekizumab Q2W RAR(IC 95%)
Resultado principal						
PASI75	-45 (-51,0 a -38,)	-32 (-37,3 a -26,7)	-66 (-73,3 a -58,73)	-10,2 (-21,9 a 1,5)	-3 (-3,4 a 9,4)	-6 (-14,1 a 2,1)
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a ixekizumab Q4W						
-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.						

En azul: sin diferencias estadísticamente significativas respecto a ixekizumab Q4W

En rojo: Diferencia estadísticamente significativa favorable a ixekizumab Q4W

Gráficamente, empleando el valor delta del 14% para la variable PASI 75 en la semana 12:

Frente a IXE Q2W:

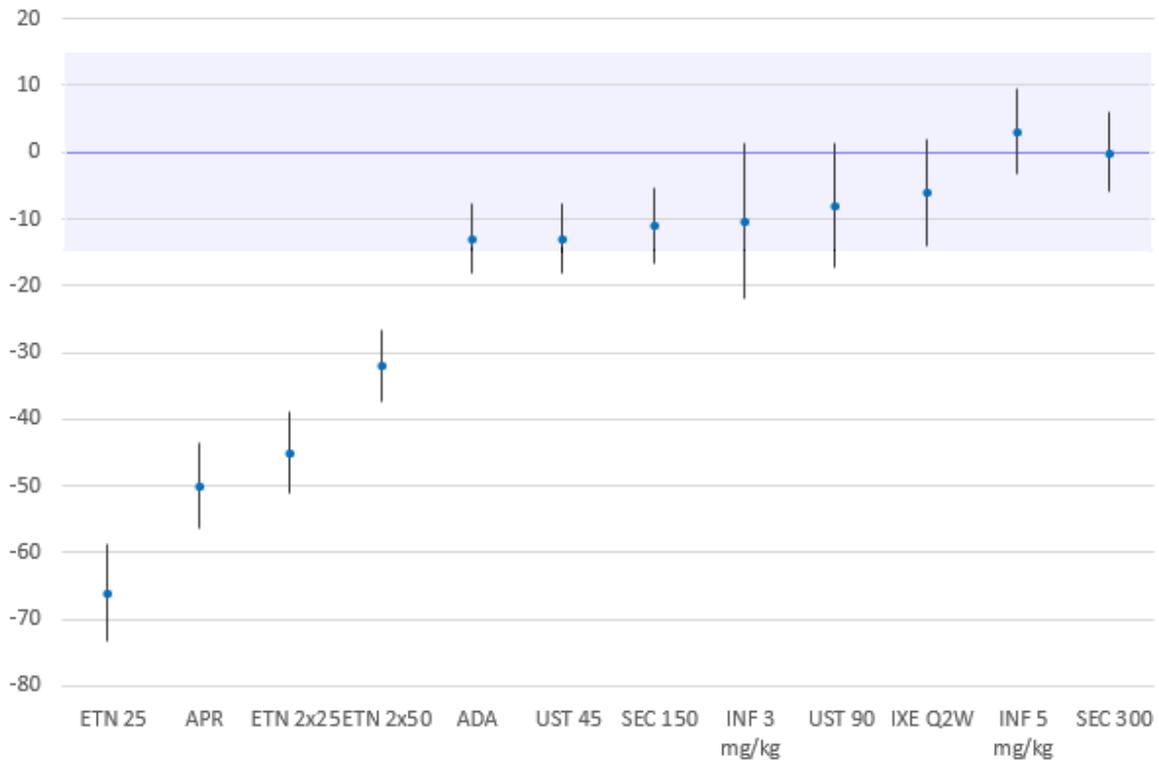


Con estos resultados, podríamos considerar a IXE Q2W ATE en eficacia a INF 5mg/Kg, IXE Q4W, SEC 300mg, con un posicionamiento A, según la Guía ATE, con equivalencia tanto clínica como estadística. En el caso de UST 90mg e INF 3mg/Kg, con posicionamientos D (Diferencia probablemente irrelevante) y E (Posible diferencia relevante), respectivamente, dada la posibilidad de segundas líneas eficaces, podríamos considerarlos ATEs en eficacia a IXE Q2W. En el resto de los fármacos evaluados, sin embargo, existe diferencias claramente relevantes y no podrían ser considerados ATEs.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos en la comparación indirecta anterior, en la que se tomaban todos los pacientes incluidos en los estudios UNCOVER (pretratados y naive), a excepción de la comparación de IXEQ2W frente a UST 90 e INF 3m/Kg, que mostraban una diferencia probablemente relevante. Esta diferencia pueda ser debida a que la exposición previa a un agente biológico pueda condicionar la respuesta terapéutica, y sesgar así la comparación indirecta.

Detraer los pacientes pretratados, a partir de los datos publicados en los apéndices, no está exento de limitaciones, y probabilidad de sesgo, pues se vulnera el análisis estadístico y el cálculo del tamaño muestra. Sin embargo, los pacientes son más homogéneos para poder comparar sus resultados mediante una comparación indirecta ajustada. Ante la falta de comparaciones directas de ixekizumab, y la necesidad de establecer su eficacia comparada con el resto de alternativas, asumimos esta limitación estadística.

Frente a IXE Q4W:



Comparación indirecta mixta

En segundo lugar, se comparó ixekizumab 80mg Q2W y Q4W frente a etanercept, mediante una comparación indirecta mixta, es decir, empleando resultados de comparaciones directas (UNCOVER2 y 3) e indirectas (con placebo como comparador común). Para ello, se empleó la calculadora¹ de Aurelio Tobías, que aplica el método de Bucher.

¹ Tobías A, Catalá-López F, Roqué M. Development of an Excel spreadsheet for meta-analysis of indirect and mixed treatment comparisons. Rev Esp Salud Publica. 2014 Jan-Feb;88(1):5-15. doi: 10.4321/S1135-57272014000100002.

Los resultados combinados de los estudios UNCOVER-2 y 3 publicados en el EPAR, se muestran en la tabla siguiente:

	Placebo N=361	ETN 2x50mg N=740	IXE 80mg Q2W N=736	IXE 80mg Q4W N=733	RAR (IC95%) IXE Q2W vs placebo	RAR (IC95%) IXE Q2W vs ETN	RAR (IC95%) IXE Q4W vs placebo	RAR (IC95%) IXE Q4W vs ETN	RAR (IC95%) ETN vs placebo
PASI75	5,00% 18/361	47,70% 353/740	88,50% 651/736	81,00% 594/733	83,50% (80,28 a 86,72)	40,80% (36,53 a 45,07)	76,00% (72,38 a 79,62)	70,00% (56,26 a 84,54)	42,70% (38,46 a 46,64)
PASI90	1,90% 7/361	22,30% 165/740	69,30% 510/736	62,60% 459/733	67,40% (63,78 a 71,02)	47,00% (42,52 a 51,48)	60,70% (56,92 a 64,48)	40,3 (35,69 a 44,91)	20,40% (17,09 a 23,71)

PASI100	0,30% 1/361	6,40% 47/740	39,00% 287/736	33,00% 242/733	38,70% (35,13 a 42,27)	32,60% (28,66 a 36,54)	32,70% (29,25 a 36,15)	26,6 (22,77 a 30,43)	6,10% (4,25 a 7,95)
----------------	-----------------------	------------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

La comparación indirecta propia entre IXE (Q2W y Q4W) y ETN, tomando como comparador común placebo, en la variable principal de PASI75

Comparación indirecta propia		
PASI75	Comparación	RAR (IC95%)
	IXE 80mg Q2W vs. ETN	40% (35,0 a 45,0)
	IXE 80mg Q4W vs. ETN	34% (28,8 a 39,3)

Los resultados del meta-análisis en red, combinando comparaciones directas e indirectas, en la variable PASI75, son los siguientes:

Mixed Treatment Comparison		
	RAR (IC95%)	Factor de inconsistencia
IXE 80mg Q2W vs. ETN	40,46% (37,22 a 43,71)	IF=0,8 (0,0 – 7,38) Z=0,24 P=0,81
IXE 80mg Q4W vs. ETN	38,38 (33,45 – 43,31)	IF=36 (NE – 51,09) Z=4,68 P<0,00001

Los meta-análisis en red, o comparaciones mixtas, constituyen una herramienta útil para aportar información de comparaciones entre tratamientos que compiten entre sí. Estas redes sólo tienen validez cuando los estudios incluidos satisfacen las condiciones de transitividad y consistencia.

El factor de inconsistencia [$FI = |\theta_{dir} - \theta_{ind}|$], (evaluado estadísticamente mediante el test z) indica si existe consistencia entre la evidencia directa (θ_{dir}) e indirecta (θ_{ind}). En caso de haberla, podría ser razonable combinarlas.

Entre la comparación directa e indirecta de IXE 80mg Q2W vs. ETN, el resultado indica que hay evidencia para no rechazar la hipótesis nula de consistencia entre ambos tipos de comparaciones ($p=0,81$), por lo que estadísticamente la comparación mixta es consistente. Sin embargo, dados los resultados en el FI y la prueba z, la comparación mixta de IXE 80mg Q4W vs. ETN presenta inconsistencia estadística.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

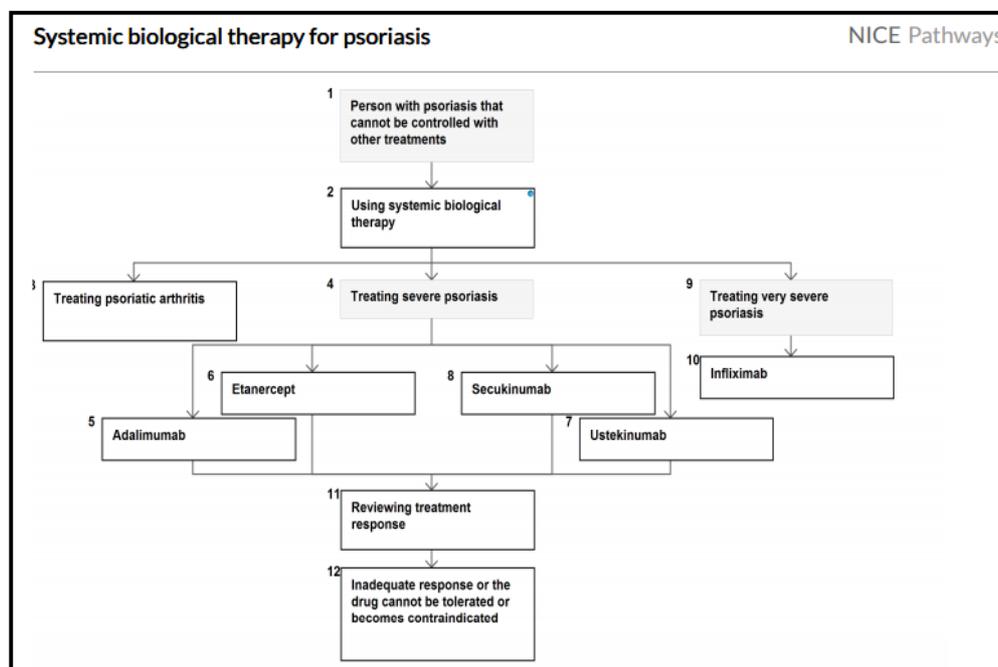
5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía clínica NICE: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. NICE clinical guideline. Oct 2012. [32] En esta guía recomiendan tratamiento con terapias biológicas en pacientes que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia. No incluye a secukinumab ni apremilast.

Consideran cambiar a un fármaco biológico alternativo cuando:

- Fallo primario: no responden a una primera línea con un biológico (a las 10 semanas después de iniciar tratamiento con infliximab, 12 semanas para etanercept y 16 semanas para ustekinumab y adalimumab).
- Fallo secundario: respuesta inicial con un biológico, pero posteriormente pierden la respuesta.
- Intolerancia o contraindicación a un fármaco biológico.

NICE pathway: Systemic biological therapy for psoriasis. Nov 2015. Incluye adalimumab, etanercept, ustekinumab, infliximab, y secukinumab.



Guía SIGN: SIGN GUIDELINE 121: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS IN ADULTS. Oct 2010. [33] Esta guía no incluye secukinumab, apremilast ni ixekizumab, pues es anterior a la comercialización de estos fármacos. Se recomienda el uso de terapias biológicas en aquellos pacientes con psoriasis severa que no respondan, presenten contraindicación, o sean intolerantes, a la fototerapia y terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina y metotrexato.

National Guideline Clearinghouse: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. Oct 2012. [34] Tampoco incluye secukinumab, apremilast ni ixekizumab. Las recomendaciones de cambio de un fármaco biológico a otro coinciden con las del NICE.

National Guideline Clearinghouse: Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis.[35]. En noviembre de 2015, se publicó una guía del NICE en la que no se recomendaba el uso de apremilast. Más recientemente, con fecha de octubre de 2016, se actualizan las recomendaciones y se incluye como una opción de tratamiento para adultos diagnosticados de psoriasis en placas, que no ha respondido a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA, o cuando estos tratamientos están contraindicados o no son tolerados por el paciente.

En UpToDate recomiendan iniciar tratamiento con fototerapia en pacientes con psoriasis de moderada a grave (Grado 2B de evidencia), y como terapia adyuvante y alivio sintomático el uso de tratamientos tópicos. En pacientes que tienen contraindicada o que han fracasado a fototerapia, recomiendan tratamiento con terapias sistémicas (Grado 2B de evidencia). Estas terapias sistémicas incluyen retinoides, metotrexato, ciclosporina, apremilast y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, y secukinumab). [36]

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

IPT: El 21 de noviembre de 2016 se publica el Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ixekizumab en el tratamiento de la psoriasis en placas. En éste, se concluye que el fármaco se

considera “una opción terapéutica con una elevada eficacia a corto y medio plazo y un perfil de seguridad adecuadamente caracterizado. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo. Es, por tanto, una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA. Además, en pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, ixekizumab podría ser una opción adecuada. En la selección de ixekizumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.”

NICE: Psoriasis (plaque, moderate, severe) - ixekizumab [ID904] - [GID-TA10063]

Actualmente, existe un informe de evaluación del NICE de ixekizumab, con fecha prevista de publicación abril 2017. Este informe incluirá como comparador otras terapias biológicas (infliximab, ustekinumab, etanercept secukinumab y adalimumab). [37]

5.4.3 Opiniones de expertos

Edson-Heredia E. et al (2016). A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab. [38]

En este estudio se analizan los resultados del ensayo clínico fase II de Leonardi et al. [39] Se concluye que mejores resultados en la respuesta clínica a ixekizumab se asocian a una mayor calidad de vida (DLQI) y mejora de la gravedad del prurito (escala visual analógica). Pacientes que alcanzan un PASI90-100 tras 16 semanas de tratamiento con ixekizumab, obtuvieron significativamente mejores resultados en el alivio de los síntomas y el prurito que los pacientes con respuesta clínica menor.

Blauvelt A. (2016) Ixekizumab: a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to severe plaque psoriasis. [40]

Una gran proporción de pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con ixekizumab logran una mejoría de las lesiones casi total de una manera rápida y sostenida. Este fármaco ha demostrado ser seguro en tratamientos de hasta 60 semanas, aunque aún no están disponibles datos de seguridad a más largo plazo.

5.4.4 Otras fuentes.

MICROMEDEX®: Dosing/Administration → Place In Therapy [41]

Ixekizumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-severa en pacientes candidatos a terapia sistémica o fototerapia.

Los pacientes que recibieron ixekizumab cada 2 o 4 semanas alcanzaron significativamente mejores resultados que placebo o etanercept en las co-variables: mejora del PASI en un 75% o superior, y una puntuación de 0 o 1 en PGA (UNCOVER-2 y UNCOVER -3).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se revisaron los eventos adversos de los ensayos pivotaes disponibles para ixekizumab: UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización (UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3), los efectos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones

por tiña, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Los más graves, incluyen neutropenia, trombocitopenia (poco frecuentes).

La mayoría de las infecciones relacionadas con la administración de ixekizumab se consideran no graves y de intensidad leve-moderada. En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, ambos con comparador activo (etanercept), se obtuvo una tasa de reacciones adversas graves del 1,9%, y un índice de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos del 1,2% para etanercept y 2,0% para ixekizumab. La tasa de infecciones graves fue 0,5% en pacientes que recibieron ixekizumab, frente al 0,4% con etanercept.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos a las 12 semanas. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de ixekizumab 80mg Q4W, ixekizumab 80mg Q2W y placebo en 3.119 pacientes con psoriasis en placa con una mediana de duración de tratamiento de 85 días.

Referencia: -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf [11]

-Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [9]

Resultados combinados de los tres ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa expuestos a ixekizumab 80mg Q2W, ixekizumab 80mg Q4W o placebo, tras 12 semanas de duración del tratamiento.

Resultados de seguridad							
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=791	IXE 80mg Q4W N=1161	IXE 80mg Q2W N=1167	Total IXE N=2328	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- RAM graves	12 (1,5%)	26 (2,2%)	20 (1,7%)	46 (2,0%)	IXEq4W vs P 0.72%(-0.5% a 1.9%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.20%(-0.9% a 1.3%)	NS	
					IXE total vs P 0.46%(-0.6% a 1.5%)	NS	
- Abandono de tratamiento por RAM	9 (1,1%)	24 (2,1%)	25 (2,1%)	49 (2,1%)	IXEq4W vs P 0.93%(-0.2% a 2.0%)	NS	
					IXEq2W vs P 1%(-0.1% a 2.1%)	NS	
					IXE total vs P 0.97%(0.03% a 1.9%)	P<0.05	103(52.4 a 3911.6)
- Hipersensibilidad alérgica	2,1%	4,0%*	3,5%	3,7%*	IXEq4W vs P 1.9%(0.4% a 3.4%)	P<0.05	53(29.4 a 254.0)
					IXEq2W vs P 1.4%(-0.05% a 2.8%)	NS	
					IXE total vs P 1.6%(0.3% a 2.9%)	P<0.05	63(35.0 a 293.7)
- Eventos cerebro-vasculares	0,1%	0,9%*	0,3%	0,6%	IXEq4W vs P 0.8%(0.2% a 1.4%)	P<0.05	125(72.1 a 467.7)
					IXEq2W vs P 0.2%(-0.2% a 0.6%)	NS	
					IXE total vs P 0.5%(0.1% a 0.9%)	P<0.05	200(113.2 a 857.0)
- Infecciones	22,9%	27,4%*	27,0%*	27,2%*	IXEq4W vs P 4.5%(0.6% a 8.4%)	P<0.05	22(11.9 a 164.8)
					IXEq2w vs P 4.10%(0.22% a 8.0%)	P<0.05	24(12.5 a 456.9)

					IXE total vs P 4.3%(0.9% a 7.7%)	P<0.05	23(12.9 a 116.4)
- Infección tracto respiratorio superior (nasofaringitis)	101 (12,8%)	155 (13,4%)	163 (14,0%)		IXEq4W vs P 0.58%(-2.5% a 3.6%)	NS	
					IXEq2W vs P 1.20%(-1.9% a 4.3%)	NS	
- Infección por tiña	1 (0,1%)	10 (0,9%)	17 (1,5%)		IXEq4W vs P 0.73%(0.2% a 1.3%)	P<0.05	136 (75.7 a 673.4)
					IXEq2W vs P 1.33%(0.6% a 2.1%)	P<0.05	75 (48.5 a 166.8)
- Gripe	0	10 (0,9%)	8 (0,7%)		IXEq4W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	P<0.05	116(71.8 a 303.2)
					IXEq2W vs P 0.69%(0.2% a 1.2%)	P<0.05	146(86.3 a 471.5)
- Rinitis	0	10 (0,9%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	P<0.05	116(71.8 a 303.2)
					IXEq2W vs P 0.77%(0.3% a 1.3%)	P<0.05	130(78.5 a 371.3)
- Candidiasis oral	0	2 (0,2%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.77%(0.3% a 1.3%)	P<0.05	130(78.5 a 371.3)
- Conjuntivitis	3 (0,4%)	1 (0,1%)	8 (0,7%)		IXEq4W vs P -0.3%(-0.7% a 0.2%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.31%(-0.3% a 0.9%)	NS	
- Celulitis	2 (0,3%)	10 (0,9%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P -0.61%(-0.03 a 1.2)	NS	
					IXEq2W vs P 0.52%(-0.1 a 1.1)	NS	
- Neutropenia	1 (0,1%)	3 (0,3%)	6 (0,5%)		IXEq4W vs P 0.13%(-0.2% a 0.5%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.39%(-0.1% a 0.9%)	NS	
- Trombocitopenia	0	2 (0,2%)	2 (0,2%)		IXEq4W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	
- Dolor orofaríngeo	4 (0,5%)	20 (1,7%)	16 (1,4%)		IXEq4W vs P 1.22%(0.3% a 2.1%)	P<0.05	82(47.3 a 312.5)
					IXEq2W vs P 0.87%(0.03% a 1.7%)	P<0.05	116(59.0 a 2857.8)
- Náuseas	5 (0,6%)	15 (1,3%)	23 (2,0%)		IXEq4W vs P 0.66%(-0.2% a 1.5%)	NS	
					IXEq2W vs P 1.34%(0.4% a 2.3%)	P<0.05	75(43.3 a 271.2)

- Urticaria	0	6 (0,5%)	10 (0,9%)		IXEq4W vs P 0.52%(0.1% a 0.9%)	P<0.05	194(107.6 a 958.4)
					IXEq2W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	P<0.05	117(72.2 a 304.8)
- Reacción lugar inyección	26 (3,3%)	150 (12,9%)	196 (16,8%)	14,9%*	IXEq4W vs P 9.63%(7.3% a 11.9%)	P<0.05	10(8.4 a 13.6)
					IXEq2W vs P 13.51%(11.0% a 16.0%)	P<0.05	7(6.3 a 9.1)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

En la tabla siguiente, se muestran datos de seguridad a largo plazo, con la incidencia comparada de reacciones adversas a las 48 semanas.

Referencia: -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf [11]
 -Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [9]

Resultados combinados de los tres ensayos clínicos fase III a las 48 semanas.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=402 n(%)	IXE 80mg Q4W N=1161 n(%)	IXE 80mg Q2W N=1167 n(%)	Total IXE N=2328 n(%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- RAM graves	12 (1,5%)	26 (2,2%)	20 (1,7%)	46 (2,0%)	IXEQ4W vs P -0.75%(-2.6% a 1.1%) IXEQ2W vs P -1.27%(-3.1% a 0.5%) IXE total vs P -1.01%(-2.8% a 0.7%)	NS	
- Abandono de tratamiento por RAM	9 (1,1%)	24 (2,1%)	25 (2,1%)	49 (2,1%)	IXEQ4W vs P -0.17%(-1.8% a 1.5%) IXEQ2W vs P -0.10%(-1.8% a 1.6%) IXE total vs P 1.11%(-0.6% a 2.8%)	NS	
-						NS	

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

En los ensayos clínicos UNCOVER-2 y 3 se evalúa la eficacia y seguridad de ixekizumab frente a etanercept. La evaluación de la seguridad basada en la incidencia de reacciones adversas observadas, es una variable definida en la metodología de ambos ensayos.

Las reacciones adversas más frecuentes (en más del 2% de los pacientes que recibieron ixekizumab) fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor o eritema en el lugar de inyección, prurito, dolor de cabeza, y artralgia. La mayoría de estos eventos adversos fueron leves o moderados, y sólo se registraron un 2% de eventos graves en cada grupo de tratamiento. No se registraron muertes en ninguno de los estudios.

En general, las infecciones fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron ixekizumab que en el grupo de etanercept o placebo, aunque la mayoría de estas fueron leves o moderadas (menos del 1% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento tuvieron infecciones graves). Por otra parte, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección fue menor en el grupo de pacientes en tratamiento con ixekizumab cada 4 semanas, que en los que recibieron ixekizumab cada 2 semanas o etanercept.

Los eventos adversos cardiovasculares observados fueron: infarto agudo de miocardio (un paciente en tratamiento con etanercept y otro con placebo) y embolia cerebral o apoplejía (un paciente con ixekizumab cada 4 semanas). En los estudios se reportaron dos casos de carcinoma de células basales y un paciente con un nódulo tiroideo hipermetabólico en pacientes en tratamiento con ixekizumab cada 2 semanas.

Referencia: -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf [11]

-Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

Resultados combinados de los tres ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa expuestos a ixekizumab 80mg Q2W, ixekizumab 80mg Q4W o placebo, tras 12 semanas de duración del tratamiento. [9]

Resultados de seguridad									
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=360	ETN N=739	IXE Q4W N=729	IXE Q2W N=734	Total IXE N=1463	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)	
- Cualquier RAM	160 (44%)	399 (54%)	419 (58%)	424 (58%)		IXEQ4W vs P 13.03%(6.8% a 19.3%) IXEQ2W vs P 13.32%(7.1% a 19.6%) IXEQ4W vs ETN 3.48%(-1.6% a 8.6%) IXEQ2W vs ETN 3.77%(-1.3% a 8.8%)	P<0.05 P<0.05 NS NS	8(5.2 a 14.8) 8(5.1 a 14.1)	
- RAM graves no fatales	7 (1,9%)	14 (1,9%)	14 (1,9%)	14 (1,9%)	28 (1,9%)	IXEQ4W vs P -0.02%(-1.8% a 1.7%) IXEQ2W vs P -0.04%(-1.8% a 1.7%) IXEQ4W vs ETN 0.03%(-1.4% a 1.4%) IXEQ2W vs ETN 0.01%(-1.4% a 1.4%) IXE total vs ETN 0.02%(-1.2% a 1.2%) IXEtotal vs P -0.03%(-1.6% a 1.6%)	NS NS NS NS NS NS		
- Infecciones	74 (20,6%)	159 (21,5%)	191 (26,2%)*	190 (25,9%)**	381 (26,0%)**	IXEQ4W vs P 5.64%(0.4% a 10.9%) IXEQ2W vs ETN 4.37%(0.03% a 8.7%) IXEtotal vs ETN 4.53%(0.8% a 8.2%)	P<0.05* P<0.05** P<0.05**	18(9.2 a 256.6) 23(11.5 a 3135.6) 22(12.1 a 123.9)	
- Nasofaringitis	28 (8%)	55 (7%)	58 (8%)	61 (8%)		IXEQ4W vs P 0.18%(-3.2% a 3.6%) IXEQ2W vs P 0.53%(-2.9% a 3.9%) IXEQ4W vs ETN 0.51%(-2.2% a 3.2%) IXEQ2W vs ETN 0.87%(-1.9% a 3.6%)	NS NS NS NS		
- Infección tracto respiratorio superior	12 (3%)	34 (5%)	24 (3%)	27 (4%)		IXEQ4W vs P -0.04%(-2.3% a 2.2%) IXEQ2W vs P 0.35%(-2.0% a 2.6%) IXEQ4W vs ETN	NS NS NS		

						-1.31%(-3.3% a 0.7%) IXEQ2W vs ETN -0.92%(-3.0% a 1.1%)	NS	
- Reacción sitio inyección	3,6%	(16,4%)***	(13,3%)***	(17,3%)***	(15,3%)***	IXEQ4W vs P 9.7%(6.6% a 12.8%) IXEQ2W vs P 13.7%(10.3% a 17.0%) IXEtotal vs P 11.7%(9.0% a 14.4%) ETN vs P 12.8%(9.5% a 16.1%)	P<0.001*** P<0.001*** P<0.001*** P<0.001***	10(7.8 a 15.2) 7(5.9 a 9.7) 9(7.0 a 11.1) 8(6.2 a 10.5)
- Eritema sitio inyección	2 (1%)	29 (4%)	14 (2%)	24 (3%)		IXEQ4W vs P 1.36%(0.1% a 2.6%) IXEQ2W vs P 2.71%(1.2% a 4.2%) IXEQ4W vs ETN -2%(-3.7% a -0.3%) IXEQ2W vs ETN -0.65%(-2.6% a 1.2%)	P<0.05 P<0.05 P<0.05	73(38.1 a 934.1) 37(23.7 a 82.2) -50(-350.3 a -26.9)
- Dolor sitio inyección	5 (1%)	9 (1%)	10 (1%)	21 (3%)	3,7%	IXEQ4W vs P -0.02%(-1.5% a 1.5%) IXEQ2W vs P 1.47%(-0.2% a 3.2%) IXEQ4W vs ETN 0.15%(-1.0% a 1.3%) IXEQ2W vs ETN 1.64%(0.2% a 3.1%)	NS NS NS P<0.05	61(32.4 a 497.6)
- Prurito	5 (1%)	8 (1%)	16 (2%)	14 (2%)		IXEQ4W vs P 0.81%(-0.8% a 2.4%) IXEQ2W vs P 0.52%(-1.0% a 2.1%) IXEQ4W vs ETN 1.11%(-0.2% a 2.4%) IXEQ2W vs ETN 0.82%(-0.4% a 2.1%)	NS NS NS NS	
- Dolor de cabeza	8 (2%)	31 (4%)	34 (5%)	33 (5%)		IXEQ4W vs P 2.44%(0.3% a 4.6%) IXEQ2W vs P 2.27%(0.1% a 4.4%) IXEQ4W vs ETN 0.47%(-1.6% a 2.6%) IXEQ2W vs ETN 0.30%(-1.8% a 2.4%)	P<0.05 P<0.05	41(21.7 a 353.9) 44(22.7 a 730.5)
- Artralgia	8 (2%)	17 (2%)	18 (3%)	20 (3%)		IXEQ4W vs P 0.25%(-1.6% a 2.1%) IXEQ2W vs P 0.5%(-1.4% a 2.4%) IXEQ4W vs ETN 0.17%(-1.4% a 1.7%) IXEQ2W vs ETN 0.42%(-1.2% a 2.0%)	NS NS NS NS	
- Neutropenia grado 3-4	1	4	1	2		IXEQ4W vs P -0.14%(-0.7% a 0.5%) IXEQ2W vs P -0.01%(-0.7% a 0.7%) IXEQ4W vs ETN -0.4%(-1% a 0.2%) IXEQ2W vs ETN -0.27%(-0.9% a 0.4%)	NS NS NS NS	
- Reacciones de hipersensibilidad / alergia	7 (1,9%)	18 (2,6%)	25 (3,7%)	25 (3,7%)		IXEQ4W vs P 1.48%(-0.5% a 3.4%) IXEQ2W vs P 1.46%(-0.5% a 3.4%) IXEQ4W vs ETN 0.99%(-0.7% a 2.7%)	NS NS NS	

- Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares	0,3%	0,3%	0,8%	0,4%	0,6%	IXEQ2W vs ETN 0.97%(-0.7% a 2.7%)	NS
- Abandono por RAM	3 (0,8%)	9 (1,2%)	14 (1,9%)	15 (2,0%)	29 (2,0%)	IXEQ4W vs P 0.5%(-0.4% a 1.4%)	NS
						IXEQ2W vs P 0.1%(-0.7% a 2.7%)	NS
						IXE total vs P 0.3%(-0.4% a 1.0%)	NS
						IXEQ4W vs ETN 0.5%(-0.3% a 1.3%)	NS
						IXEQ2W vs ETN 0.1%(-0.5% a 0.7%)	NS
						IXE total vs ETN 0.3%(-0.3% a 0.9%)	NS
						IXEQ4W vs P 1.09%(-0.3% a 2.5%)	NS
						IXEQ2W vs P 1.21%(-0.2% a 2.6%)	NS
						IXE total vs P 1.15%(-0.03% a 2.3%)	NS
						IXEQ4W vs ETN 0.7%(-0.6% a 2.0%)	NS
IXEQ2W vs ETN 0.83%(-0.5% a 2.1%)	NS						
IXE total vs ETN 0.76%(-0.3% a 1.8%)	NS						

* P<0,05 vs. placebo
 ** p<0,05 vs. ETN
 *** p<0,001 vs. placebo

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 (**).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo
 Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No consultadas.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales [9]

- **Contraindicaciones:**
 - Reacciones de hipersensibilidad graves a ixekizumab o a alguno de los siguientes excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
 - El tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones agudas graves (como la tuberculosis activa).
- **Precauciones en:**

-Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

-Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas.

-Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión.

-Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad

-Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No se ha estudiado ixekizumab en estas poblaciones de pacientes. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

-Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes de 6 a 18 años. No se dispone de datos. El uso de ixekizumab en niños menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

-Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis.
La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Advertencias y precauciones de uso

- Infecciones: el tratamiento con ixekizumab se asocia con una mayor tasa de infecciones (tracto respiratorio superior, la candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña). Por ello, debe emplearse con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante, vigilando la evolución del paciente y retirar el fármaco si la infección se agrava. No reanudar el tratamiento con ixekizumab hasta que la infección se resuelva. No administrar en con tuberculosis activa; considerar inicio de terapia antituberculosa antes de administrar ixekizumab en pacientes con tuberculosis latente.
- Hipersensibilidad: se han dado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo angioedema, urticaria y, poco frecuentemente, reacciones graves tardías (10-14 días después de la inyección) de hipersensibilidad incluyendo urticaria generalizada, disnea y altos títulos de anticuerpos. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspender tratamiento inmediatamente.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal: se han reportado casos aparición o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Monitorizar estrechamente a estos pacientes.
- Vacunas: ixekizumab no debe utilizarse concomitantemente con la administración de vacunas vivas. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas; no hay datos suficientes sobre la respuesta a las vacunas inactivas.

• **Interacciones**

No se han realizado estudios formales in vivo de la interacción fármaco-fármaco de ixekizumab. Podría tener cierto efecto sobre sustratos del CYP450, por lo que se recomienda considerar la monitorización de pacientes en tratamiento con este tipo de medicamentos, más aún en casos de estrecho margen terapéutico.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%							
	Ixekizumab	Secukinumab	Etanercept	Infliximab Vial 100 mg.	Adalimumab	Ustekinumab	Apremilast
	Pluma precargada 80mg TALTZ	Pluma precargada 150 mg COSENTYX	Pluma precargada 50 mg ENBREL	1mg. Cálculo con vial optimizado. REMICADE	Pluma precargada 40 mg HUMIRA	Jeringa precargada 45 mg (cálculos para <100Kg) STELARA	Comprimidos recubiertos OTEZLA
Precio unitario (PVL+IVA) * (Nomenclátor)	974,65 €	526,08 €	203,94 €	517,51 € 5,1751 (1mg)	496,15 €	2.651,20 €	14,13 €
Posología	Sem 0: 160 mg. Sem 2-12: 80mg c/2sem. Después 80mg c/4sem Vía SC	300mg sc sem 0, 1, 2, 3. Después 300 mg mensuales empezando en la sem 4 Vía SC	25 mg sc 2 veces por semana o 50mg semanales Vía SC	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después c/8 sem Vía IV	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg / 2 semanas Vía SC	Peso < 100 kg: 45 mg sc. Peso > 100 kg: 90 mg sc. Administrar sem 0 y 4, después c/12 sem Vía SC	30mg/12h Vía oral
Nº Unidades / administraciones año	<u>Primer año:</u> 18 dosis. <u>Años siguientes:</u> 13 dosis	<u>Primer año:</u> 30 dosis. <u>Años siguientes:</u> 24 dosis	52 dosis.	<u>Primer año:</u> 8 dosis. <u>Años siguientes:</u> 6,5 dosis	<u>Primer año:</u> 28 dosis. <u>Años siguientes:</u> 26 dosis	<u>Primer año:</u> 5 dosis. <u>Años siguientes:</u> 4,3 dosis	730 dosis
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	<u>Primer año:</u> 17.543,70 € <u>Años siguientes:</u> 12.670,45 €	<u>Primer año:</u> 15.782,40 € <u>Años siguientes:</u> 12.625,92 €	10.605,04 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 12420,24 70 Kg: 14490,28 80 Kg: 16560,32 <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 10.091,44 70 Kg: 11.773,35 80Kg: 13.455,26	<u>Primer año:</u> 13.892,20 € <u>Años siguientes:</u> 12.899,90 €	<u>Primer año:</u> 13.256 € <u>Años siguientes:</u> 11.479,70 €	10.314,90 €
Costes directos asociados **	#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 €. 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
Coste global *** o coste global tratamiento/año	<u>Primer año:</u> 17.543,70 € <u>Años siguientes:</u> 12.670,45 €	<u>Primer año:</u> 15.782,40 € <u>Años siguientes:</u> 12.625,92 €	10.605,04 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 13.362,3€ 70 Kg: 15.432,4€ 80 Kg: 17.502,4€ <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 13.185,7€ 70 Kg: 12.538,8€ 80 Kg: 14.220,7€	<u>Primer año:</u> 13.892,20 € <u>Años siguientes:</u> 12.899,90 €	<u>Primer año:</u> 13.256 € <u>Años siguientes:</u> 11.479,70 €	10.314,90 €
Coste incremental	REFERENCIA	<u>Primer año:</u>	<u>Primer año:</u>	<u>Primer año</u>	<u>Primer año:</u>	<u>Primer año:</u>	<u>Primer año:</u>

(diferencial) **** respecto a la terapia de referencia		-1.761,30 €	-6.939 €	60Kg: -4.181,4 € 70 Kg: -2.111,3 € 80 Kg: -41,3 €	-3.652 €	-4.287,7 €	-7.229 €
		<u>Años siguientes:</u> -44,53 €	<u>Años siguientes</u> -2.065 €	<u>Años siguientes</u> 60 Kg: 515,2 € 70 Kg: -131,7 € 80 Kg: 1.550,2 €	<u>Años siguientes:</u> 229 €	<u>Años siguientes:</u> -1.191 €	<u>Años siguientes:</u> -2.356 €

* 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

#Cálculo costes de dispensación Hospitalaria:

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.

	MEDICAMENTO		
	Ixekizumab Taltz® 80 mg pluma precargada	Infliximab biosimilar. Remsima®, Inflectra®. Cálculo con vial optimizado	Etanercept biosimilar. Benepali® Pluma precargada 50 mg
Precio unitario (PVL+IVA) *	974,65 €	421,46 € 4,2146 (1 mg)	203,94 €
Posología	Semana 0: 160 mg Semana 2-12: 80 mg c/2sem Después 80 mg/4 semanas	5mg/Kg iv sem 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	25 mg sc 2 veces por semana o 50 mg semanales
Nº unidades / administraciones-año	<u>Primer año:</u> 18 dosis <u>Años siguientes:</u> 13 dosis	<u>Primer año:</u> 8 dosis <u>Años siguientes:</u> 6,5 dosis	52 dosis
Coste tratamiento tratamiento/año	<u>Primer año:</u> 17.543,70 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 10.115,04 € 70 Kg: 11.800,88 € 80 Kg: 13.486,72 €	10.605,04 €

	Años siguientes: 12.670,45 €	Años siguientes: 60 Kg: 8.218,47 € 70 Kg: 9.588,22 € 80 kg: 10.957,96 €	
Costes directos asociados ** cada administración:	#Costes de dispensación hospitalaria: 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 €	#Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes
Coste global *** o coste global tratamiento/año	Primer año: 17.543,70 € Años siguientes: 12.670,45 €	Primer año 60 Kg: 11.057,12 € 70 Kg: 12.742,96 € 80 Kg: 14.428,80 € Años siguientes: 60 Kg: 8.983,91 € 70 Kg: 10.353,66 € 80 kg: 11.723,40 €	10.605,04
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	REFERENCIA	Primer año 60 Kg: -6.486,58 € 70 Kg: -4.800,74 € 80 Kg: -3.114,90 € Años siguientes: 60 Kg: -3.686,54 € 70 Kg: -3.686,54 € 80 kg: -947,05 €	Primer año: -6.938,66 € Años siguientes: -2.065,41 €

La evaluación económica se ha realizado teniendo en cuenta los precios notificados actuales (septiembre 2016).

Hay que tener en cuenta los costes directos de la administración de infliximab en hospital de día y la sobrecarga que supondría el inicio de todos los pacientes con este fármaco.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No hay disponibles estudios publicados de coste eficacia incremental que incluyan a ixekizumab.

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

No consideramos necesario calcular el coste eficacia incremental de ixekizumab Q2W frente a infliximab o secukinumab, 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.

Existen diferencias estadísticamente significativas y probablemente relevantes en la variable principal de eficacia PASI 75 en la semana 12 frente a etanercept, ustekinumab, adalimumab y apremilast. En este caso sí podríamos realizar un análisis coste eficacia incremental.

En la siguiente tabla, se muestran los resultados del CEI de ixekizumab respecto a ustekinumab, adalimumab y apremilast. Para ello, usaremos los resultados de la variable de eficacia PASI 75 en la semana 12, obtenidos en la comparación indirecta de elaboración propia.

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables binarias							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Ustekinumab 45mg (cálculos para <100mg)	21 (16,0 a 25,9)	4,76 (3,86 a 6,25)	Primer año: 4.288 € Años siguientes: 1.191 €	Primer año: 20.411 € (16.552 a 26.800) Años siguientes: 5.669 € (4.597 a 7.444)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Adalimumab	21 (16,0 a 25,9)	4,76 (3,86 a 6,25)	Primer año: 3.652 € Años siguientes: -229 €	Primer año: 17.383€ (14.097 a 22.825) Años siguientes: -1.090€ (-884 a -1.431)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Apremilast	58 (51,9 a 64,1)	1,72 (1,56 a 1,93)	Primer año: 7.229 € Años siguientes: 2.356 €	Primer año: 12.434 € (11.277 a 13.952) Años siguientes: 4.052 € (3.675 a 4.547)

Interpretación:

Frente a ustekinumab 45mg: por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 20.411€ (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 16.552€ y 26.800€. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 5.669€, compatible, asimismo, con CEI de 4.597€ y 7.444€.

Frente a adalimumab: si bien en el primer año, el coste sería mayor, éste se reduciría en los siguientes. Por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 17.383€ (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 14.097€ y 22.825€. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de -1.090€, compatible, asimismo, con CEI de -884€ y -1.431€.

Frente a apremilast: por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 12.434 € (en el primer año), aunque también es

compatible con un CEI entre 11.277€ y 13.952€. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 4.052€, compatible, asimismo, con CEI de 3.675€ y 4.547€.

En el caso de etanercept, al disponer de comparaciones directas (estudio combinado de UNCOVER 2 y 3) y mixtas (de elaboración propia), emplearemos estos resultados para el cálculo del CEI.

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
VARIABLES BINARIAS							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
EPAR	Datos combinados UNCOVER2 y UNCOVER3	PASI 75 semana 12	Etanercept 2x25mg	40,8 (36,53 a 45,07)	2,45 (2,22 a 2,74)	<u>Primer año:</u> 6.939 € <u>Años siguientes:</u> 2.065 €	<u>Primer año:</u> 17.001 € (15.405 a 19.013) <u>Años siguientes:</u> 5.059 € (4.584 a 5.658)
Elaboración propia	Mixed Treatment Comparison (meta-análisis en red)	PASI 75 semana 12	Etanercept 2x25mg	40,46 (37,22 a 43,71)	2,47 (2,29 a 2,69)	<u>Primer año:</u> 6.939 € <u>Años siguientes:</u> 2.065 €	<u>Primer año:</u> 17.139 € (15.890 a 18.666) <u>Años siguientes:</u> 5.101 € (4.729 a 5.555)

Según los datos combinados de los estudios UNCOVER 2 y 3, por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 17.001 € (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 15.405 y 19.013 €. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 5.059 €, compatible, asimismo, con CEI de 4.584€ y 5.658€.

Según los datos obtenidos del meta-análisis en red de elaboración propia, por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado, muy similar al anterior, es de 17.139 € (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 15.890€ y 18.666€. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 5.101€, compatible, asimismo, con CEI de 4.729€ y 5.555€.

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

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. Se estima que durante un año serán tratados, en un hospital medio de 500 camas, un total de **215 pacientes de psoriasis** con algún medicamento biológico (Anti-TNF, anti-IL17-A o anti-IL-12).

Se podría calcular el impacto de empezar con ixekizumab en lugar de con ustekinumab, adalimumab, apremilast o etanercept, frente a los que sí presenta ventajas relevantes de eficacia.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual con respecto a ustekinumab, adalimumab,

apremilast y etanercept				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
USTEKINUMAB				
215	Primer año: 4.287 € Años siguientes: 1.191 €	4,76	Primer año: 921.705 € Años siguientes: 256.065 €	45,17 PASI75
ADALIMUMAB				
215	Primer año: 3.652 € Años siguientes: -229 €	4,76	Primer año: 785.180 € Años siguientes: -49.235 €	45,17 PASI75
APREMILAST				
215	Primer año: 7.229 € Años siguientes: 2.356 €	1,72	Primer año: 1.554.235 € Años siguientes: 506.540 €	125,00 PASI75
ETANERCEPT				
215	Primer año: 6.939 € Años siguientes: 2.065 €	2,45	Primer año: 1.491.885 € Años siguientes: 443.975 €	87,76 PASI75

La incidencia de psoriasis en España se estima en unos 14 nuevos casos anuales/100.000 habitantes. Es difícil estimar qué proporción de ellos tienen una psoriasis moderada-grave y refractaria, siendo candidatos a terapia biológica. Para este estudio hemos asumido que en un hospital medio que cubre una población de 300.000 habitantes, habría unos 20 nuevos candidatos a terapia biológica/año.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual con respecto a ustekinumab, adalimumab, apremilast y etanercept				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
USTEKINUMAB				
20	Primer año: 4.287 € Años siguientes: 1.191 €	4,76	Primer año: 85.740 € Años siguientes: 23.820 €	4,20 PASI75
ADALIMUMAB				
20	Primer año: 3.652 € Años siguientes: -229 €	4,76	Primer año: 73.040 € Años siguientes: -4.580 €	4,20 PASI75
APREMILAST				
20	Primer año: 7.229 € Años siguientes: 2.356 €	1,72	Primer año: 144.580 € Años siguientes: 47.120 €	11,63 PASI75
ETANERCEPT				

20	Primer año: 6.939 €	2,45	Primer año: 138.780 €	8,16 PASI75
	Años siguientes: 2.065 €		Años siguientes: 41.300 €	

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

-**Ixekizumab, secukinumab, adalimumab, etanercept y ustekinumab** se administran de forma subcutánea, pero la frecuencia de administración es diferente: ixekizumab y secukinumab se administran cada 4 semanas (una pluma de 80mg y dos dosis de 150 mg en cada dosis, respectivamente); adalimumab se administra cada 2 semanas; etanercept, dos veces a la semana (dosis de 25 mg) o una vez a la semana (dosis de 50mg) y ustekinumab cada 12 semanas.

-**Apremilast** es un fármaco oral que se administra una vez cada 12 horas.

-**Infliximab** requiere una administración intravenosa cada 8 semanas en el hospital de día.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No se ha evaluado en ninguno de los tres estudios la repercusión de la adherencia en la efectividad o eficacia del tratamiento con ixekizumab.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Existen actualmente seis terapias biológicas disponibles para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab y el fármaco evaluado ixekizumab). Además, apremilast es un nuevo fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que se administra vía oral. La dosis aprobada es de 160 mg (2 inyecciones subcutáneas de 80 mg) de ixekizumab inicialmente en la semana 0, seguido por 80 mg (una inyección) las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12, (periodo de inducción), y luego, cada 4 semanas a partir de la semana 12 (periodo de mantenimiento).

La variable de referencia para valorar la eficacia, utilizada como principal en los estudios pivotaes, es el PASI75 a las 12 semanas, que mide la proporción de pacientes que consiguen en ese tiempo un aclaramiento del 75% de las lesiones dérmicas de la psoriasis que presentaban.

La eficacia de ixekizumab en la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave se evalúa en tres ensayos clínicos fase III (**UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3**). Se espera que los resultados definitivos se completen en 2019.

UNCOVER-1 comparó la seguridad y eficacia de los diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab frente a placebo después de 12 semanas y 60 semanas de tratamiento. **UNCOVER-2 y UNCOVER-3** evaluaron diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab en comparación con placebo o etanercept durante 12 semanas. En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados con fármacos biológicos.

En los tres estudios se compara con placebo, y muestra una superioridad para ambas pautas de ixekizumab (IXE 80mg Q4W e IXE 80 mg Q2W) estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la variable principal PASI 75 en la semana 12. En dos de los ensayos (UNCOVER-2 Y UNCOVER-3) se comparó frente a etanercept, mostrando una importante superioridad en la variable PASI 75 a la semana 12 (en el estudio UNCOVER-2, el RAR para PASI75 fue 48.1%(42.1-54.1) y 35.9%(29.2-42.6) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. En el estudio UNCOVER-3, el RAR fue 33.9%(27.9-39.9) y 30.8%(24.6-37.0) respectivamente con una $p < 0,0001$ de superioridad. Podemos concluir que la superioridad de ixekizumab a ambas pautas es también clínicamente relevante, ya que el valor del RAR de los ensayos y su intervalo de confianza al 95% es superior al delta del 12% establecido para no inferioridad y que podríamos considerar también como límite de superioridad clínica.

Ante la necesidad de posicionar el fármaco respecto a otras alternativas, resulta adecuado realizar una comparación indirecta para complementar las comparaciones directas disponibles, especialmente en el caso de los fármacos que carecen de ellas. En la comparación indirecta frente a seis alternativas disponibles empleando el método de Bucher para PASI75 a las 12 semanas, ixekizumab Q2W mostró superioridad estadísticamente significativa frente a ixekizumab 80 mg c/4 semanas (Q4S) [-7%(-2,7;-11,3)], secukinumab 300mg [-8%(-2,3;-13,7)], ustekinumab 90mg [-16%(-6,8;-25,2)], infliximab 3mg/kg [-18,2%(-6,7;-29,7)], secukinumab 150mg [-19%(-13,7;-24,3)], adalimumab [-21%(-16;-25,9)], ustekinumab 45mg [-21%(-16;-25,9)], etanercept 2x50mg [-40%(-35;-44,9)], etanercept 2x25mg [-53%(-47,3;-58,7)], apremilast [-58%(-51,9;-64,1)], etanercept 25mg [-74%(-66,9;-81,1)]. No mostró diferencia estadísticamente significativa frente a infliximab 5mg/Kg [-5%(1,1;-11,1)].

Se ha evaluado la posibilidad de considerar alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en eficacia. Para ello, se eligió una diferencia $\delta = 14\%$ como límite de diferencia relevante para respuesta PASI75 a la semana 12. 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 en comparaciones directas e indirectas, podríamos considerar que ixekizumab es alternativa terapéutica equivalente a Infliximab, secukinumab 300 mg e ixekizumab Q4W. De acuerdo con los criterios de la EMA al aprobar infliximab biosimilar, consideramos que su eficacia queda representada por los ensayos clínicos del producto original. Etanercept, apremilast, adalimumab, infliximab 3mg/kg y ustekinumab resultan de eficacia inferior a ixekizumab 80 mg Q2W y no serían considerados ATE.

Tomando los resultados de los ensayos de ixekizumab en pacientes naive, podríamos considerar a IXE Q2W ATE en eficacia a INF 5mg/Kg, IXE Q4W, SEC 300mg, con un posicionamiento A, según la Guía ATE, con equivalencia tanto clínica como estadística. En el caso de UST 90mg e INF 3mg/Kg, con posicionamientos D (diferencia probablemente irrelevante) y E (posible diferencia relevante), respectivamente, dada la posibilidad de segundas líneas eficaces, podríamos considerarlos ATEs en eficacia a IXE Q2W. En el resto de los fármacos evaluados, sin embargo, existe diferencias claramente relevantes y no podrían ser considerados ATEs.

Además, se comparó ixekizumab 80mg Q2W y Q4W frente a etanercept, mediante una comparación indirecta mixta, es decir, empleando resultados de comparaciones directas (UNCOVER 2 y 3) e indirectas (con placebo como comparador común). Para ello, se empleó la calculadora de Aurelio Tobías, que aplica el método de Bucher.

Ixekizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, que muestra como reacciones adversas más frecuentes (en los estudios realizados hasta la comercialización, UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3), infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones por tiña, nasofaringitis,

reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Los más graves, incluyen neutropenia, trombocitopenia (poco frecuentes). 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, al igual que secukinumab.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario.

Ixekizumab 80 mg administrado Q2W, por su consideración de ATE frente a infliximab y secukinumab podría recurrirse a la promoción de competencia y minimización de costes, teniendo en cuenta que ante un fallo terapéutico se dispone de una línea posterior eficaz. Entre la comparación directa e indirecta de IXE 80mg Q2W vs. ETN, el resultado indica que hay evidencia para no rechazar la hipótesis nula de consistencia entre ambos tipos de comparaciones ($p=0,81$), por lo que estadísticamente la comparación mixta es consistente. Sin embargo, dados los resultados en el FI y la prueba z, la comparación mixta de IXE 80mg Q4W vs. ETN presenta inconsistencia estadística.

Dada su mayor eficacia respecto a otras alternativas (etanercept, ustekinumab, adalimumab y apremilast) cabe la realización de un análisis exploratorio de la relación coste-eficacia incremental que podrían presentar otras alternativas respecto a ixekizumab y, derivado de este análisis, realizar una estimación del coste que podría tener el fármaco. Este análisis ofrece un coste para el tratamiento con ixekizumab que se situaría entre 15.594,40 durante el primer año de tratamiento y 11.695,80 € los años siguientes por paciente y año.

9.2 Decisión

C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente a infliximab, secukinumab y ustekinumab a dosis de 90mg (éste último indicado según ficha técnica a pacientes con peso corporal superior a 100Kg), en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A).

Tratamiento de primera línea biológica. Asimismo, se puede usar como tratamiento de 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

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Palomo Palomo C, Alegre del Rey EJ. Secukinumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Grupo GÉNESIS, Octubre 2015. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [Acceso: Octubre 2016]
2. Psoriasis: Tratamiento. CADIME. Boletín terapéutico Andaluz 15. Nº1. Disponible en: http://www.cadime.es/es/boletin_terapeutico_andaluz.cfm?bid=114#.VvkHHYibspE. [Acceso: Marzo 2016].
3. Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M et al. Prevalence of Psoriasis in Spain in the Age of Biologics. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:504-509.
4. Flor García A. et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha). Año 2013; Vol XIV, N.º 1. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/psoriasis.pdf>[Acceso: Marzo 2016].
5. NIHR Horizon Scanning Centre. Ixekizumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis. University of Birmingham, Marzo 2015. Disponible en: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/ixekizumab-for-moderate-to-severe-chronic-plaque-psoriasis/>. [Acceso: Marzo 2016].
6. Cachafeiro A, Nieto Guindo P. Capítulo 30: Farmacología dermatológica. Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria. Tomo II; 2014: 560-568.
7. CHMP summary of opinion (initial authorisation) positive of Taltz. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency, 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003943/WC500202360.pdf. [Acceso: Marzo 2016].
8. Ficha técnica Taltz® FDA Approved Drug products. Drugs@FDA. Taltz. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory#apphist>. [Acceso: Marzo 2016].
9. Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Acceso: Octubre 2016]
10. Informe CDER Taltz® FDA Approved Drug products. Drugs@FDA. Taltz. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125521Orig1s000SumR.pdf [Acceso: Octubre 2016]
11. European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf [Acceso: Octubre 2016]
12. ClinicalTrials.gov. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-S). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02561806>. [Acceso: Marzo 2016]
13. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512>. [Acceso: Abril 2016]
14. Griffiths et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. The Lancet. 2015;386:541-51.
15. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc). 2014 Jul 22;143(2):85-90.
16. Griffiths C. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118-28.
17. European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Secukinumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf [Acceso: Abril 2015]
18. Langley RG. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis. Results of Two Phase 3 Trials. The New England Journal of Medicine. 2014; 371: 326-338.
 19. Calvet et al. ¿Cómo comparar fármacos biológicos?. Reumatología clínica 2014; 10(6): 353-59.
 20. A. Blauvelt, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). British Association of Dermatologists. 2014; 172: 484-493.
 21. C. Paul, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). European Academy of Dermatology and Venereology. 2014
 22. Menter A, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008;58(1):106-15.
 23. Saurat JH. Efficacy and safety result from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008;158(3):558-66.
 24. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-74.
 25. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-84.
 26. Rich P, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). J Am Acad Dermatol. 2016 Jan;74(1):134-42.
 27. Leonardi CL. et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. The New England Journal of Medicine 2003; 349: 2014-22.
 28. Informe de evaluación de Etanercept. Study 20021642. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000262/WC500027358.pdf [Acceso: Abril 2015].
 29. Van de Kerkhof PC, et al. Once weekly administration of etanercept 50mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br J Dermatol 2008;159(5):1177-85
 30. Gottlieb AB. Et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J American Academy of Dermatology 2004; 51:534-42.
 31. Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366(9494):1367-74.
 32. NICE pathways: Systemic biological therapy for psoriasis. Disponible en <http://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis#path=view%3A/pathways/psoriasis/systemic-biological-therapy-for-psoriasis.xml&content=view-index>, [Acceso: Septiembre 2016].
 33. SIGN guideline 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/section5.html>, [Acceso: Septiembre 2016]
 34. National Guideline Clearinghouse: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. Oct 2012. Disponible en <https://www.guideline.gov/summaries/summary/38575>, [consultado 21/09/2016].
 35. National Guideline Clearinghouse: Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. Disponible en <https://www.guideline.gov/summaries/summary/49936>, [consultado 21/09/2016]. Actualización: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10084/documents/final-appraisal-determination-document> [consultado 10/11/2016].
 36. Steven R Feldman, MD. Treatment of psoriasis. UpToDate. [base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis> [Acceso: Octubre 2016]

37. NICE technology appraisal guidance. Psoriasis (plaque, moderate, severe) - ixekizumab [ID904] - [GID-TA10063]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10063> [Acceso: Octubre 2016]
38. Edson-Heredia E, Banerjee S, Zhu B, Maeda-Chubachi T, Cameron GS, Shen W, Heffernan MP, Gordon KB, Leonardi CL. A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):864-5. doi: 10.1111/jdv.13032. Epub 2015 Mar 13.
39. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1190-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997.
40. Blauvelt A. Ixekizumab: a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):255-63. doi: 10.1517/14712598.2016.1132695. Epub 2016 Jan 25.
41. Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. MICROMEDEX DRUGDEX® System. Dosing/Administration: Place In Therapy.

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:** Cristina Palomo Palomo¹ y Silvia Fénix Caballero².

– **Institución en la que trabaja:**

1. Institut Catala de la Salut.
2. Servicio Andaluz de Salud

– **Institución que le vincula al informe:** GHEMA (SAFH).

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Cristina Palomo Palomo
- 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

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Silvia Fénix Caballero

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Sara Sulleiro Medical Affairs Janssen	Las conclusiones de este informe están basadas en la comparación de los datos de eficacia para la variable PASI 75 en semana 12. Según las Directrices sobre tratamiento biológico de la psoriasis del Grupo Español de Psoriasis (AEDV) con el objetivo de ofrecer una evaluación homogénea para todos los fármacos disponibles se han propuesto meta-análisis a las 24 semanas, momento que corresponde al final de la fase de inducción de la respuesta terapéutica.	Las comparaciones indirectas entre resultados de distintos estudios pierden la aleatorización inherente a los ensayos, por lo que su validez es netamente inferior. Lo ideal sería disponer de ensayos clínicos robustos que compararan la eficacia de las distintas alternativas indicadas en psoriasis. Dada que no disponemos de estos estudios, y ante la necesidad de establecer la eficacia relativa de estos fármacos, se realizó la comparación indirecta de elaboración propia, mediante el método de Bucher, como se especifica en el informe. Para ello, la similitud entre los estudios en cuanto a diseño, variables, tiempo de análisis, criterios de inclusión, etc. debe ser elevada, con el fin de minimizar los sesgos. En varios de los estudios incluidos en la comparación indirecta, se observa un crossover de los pacientes en el brazo control a semana 12, o incluso más adelante. Este hecho hace que, a partir de ese punto, perdamos el comparador, y aumente la heterogeneidad entre los estudios, con lo que la comparación estaría sesgada. Es por esta razón por la que se ha considerado de suficiente relevancia clínica para la comparación de los fármacos, la variable PASI75 a la semana 12, siendo ésta, además, la variable de eficacia principal considerada en todos los ensayos pivotales, y, por tanto, está optimizada en potencia estadística.
	En el apartado 7.1 los costes calculados para secukinumab corresponden a la dosis de 150 mg siendo la dosis recomendada en ficha técnica para la indicación evaluada (psoriasis) de 300 mg por lo que las conclusiones que se derivan de este informe relativas a la evaluación económica no están teniendo en cuenta este hecho.	Corregido.
	En el apartado 5.3 b.1, el meta-análisis de Gómez-García et al concluye que ustekinumab es la terapia con el mejor perfil eficacia/seguridad. Consideramos que esta conclusión es especialmente relevante y no se ha recogido como tal en el informe teniendo en cuenta que es el único meta-análisis mencionado que incluye un anti IL-17 (secukinumab).	Se añaden estas consideraciones al resumen de la guía en el informe.
Ana Cabeza Mañas Enbrel Medical Affairs Pfizer España	Pág 7 - Punto 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept/Presentación, se dispone además de las presentaciones de Enbrel 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico y Enbrel 50 mg solución inyectable en plumas precargadas (MYCLIC) • Etanercept/Posología. Autorizado uso intermitente: si repetición del tratamiento con Enbrel, la dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana (no uso de inducción en retratamiento) • Etanercept/Indicación aprobada en FT, Psoriasis en Placa Pediátrica (a partir de 6 años). Autorizado precio y reembolso en España a partir de 8 años 	Se acepta y se modifica en el informe.
	Pág 55. <ul style="list-style-type: none"> • Tabla comparación de costes de tratamiento frente a otras alternativas. Consideramos que las administraciones aplicadas en el primer año y años siguientes no son correctas para SECUKINUMAB Primer año (34 administraciones) - S0,S1,S2,S3,S4,S8,S12,S16,S20,S24,S38,S32,S36,S40,S44,S48,S52 (todasx2) Años siguientes (26 administraciones) S56,S60,S64,S68,S72 S76,S80,S84,S88,S92,S96, S100,S104 (todasx2) • Tabla comparación de costes de tratamiento frente a otras alternativas. Consideramos que las administraciones aplicadas en el primer año y años siguientes no son correctas para IXEKIZUMAB Primer año (18 administraciones) S0x2,S2,S4,S6,S8,S10,S12,S16,S20,S24,S28,S32,S36,S40,S44,S48,S52 • Tabla comparación de costes de tratamiento frente a otras alternativas. Consideramos que las administraciones aplicadas en el 	Se modifican en el informe las dosis anuales de secukinumab (34 administraciones en el primer año y 26 en los siguientes), ixekizumab (18 y 13), adalimumab (28 y 26) y ustekinumab (6 y 4,3).

	<p>primer año y años siguientes no son correctas para ADALIMUMAB Primer año (28 administraciones) S0x2,S1,S3,S5,S7,S9,S11,S13,S15,S17,S19,S21,S23,S25,S27,S29, S31,S33,S35,S37,S39,S41,S43,S45,S47,S49,S51</p> <ul style="list-style-type: none"> Tabla comparación de costes de tratamiento frente a otras alternativas. Consideramos que las administraciones aplicadas en el primer año y años siguientes no son correctas para USTEKINUMAB Primer año (6 administraciones) S0,S4,S16,S28,S40,S48,S52 	
	<p>Ixekizumab no ha desarrollado ensayos clínicos en pauta intermitente y no está autorizado su uso en esta pauta. Existen pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento intermitente en los que Ixekizumab no sería una buena opción de tratamiento. Etanercept es el único biológico que puede administrarse en adultos en pauta intermitente conforme a su ficha técnica (Ficha Técnica Enbrel®). Su administración, tanto en pauta continua como intermitente, se sigue de una mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes 1,2. La pauta intermitente se asocia asimismo con una significativa menor exposición al fármaco. Etanercept es eficaz en el retratamiento³. Tras la interrupción del tratamiento, el 83% de los pacientes son tratados de nuevo con éxito tras 1 ciclo de retratamiento³. Un subanálisis de este estudio mostró que de los 131 pacientes que alcanzaron una PGA ≤1 suspendieron y fueron retratados, el 91% alcanzaron una PGA ≤ 2 tras el retratamiento⁴</p>	<p>Se incluyen comentarios relativos a la administración intermitente de etanercept, y resultados en el re-tratamiento con adalimumab y etanercept.</p>
<p>Teresa Huete Muñoz Responsable Dermatología Dpto. Médico, Lilly S.A.</p>	<p>Errores en el cálculo de costes (apartado 7.1. Coste incremental). Secukinumab: el coste se calcula con 150 mg (1 pluma) en cada administración y la posología es 300 mg (2 plumas) en cada administración [1]. Apremilast: el coste se calcula con 1 comp/día y la dosis es 2 comp/día [2]. El coste de infliximab puede estar infraestimado (calculado hasta 80 kg peso) dada la asociación epidemiología entre obesidad y psoriasis [3,4]; p ej., en los UNCOVER el peso medio de los pacientes estaba entre 91 y 93 [5]. No está formalizada la aprobación de precio y financiación de ixekizumab, por lo que no podemos hacer comentarios al respecto</p>	<p>Se acepta y se modifican los cálculos de secukinumab (tomando dosis estándar de 300mg) y de apremilast (con 2 comprimidos al día). En el caso de infliximab, se ha tomado como peso de paciente promedio 70 Kg, realizando un análisis de sensibilidad con 60 y 80Kg, al igual que se realizó en informes previos de biológicos en psoriasis. Para otro tipo de pacientes, habría que ajustar dosis y rehacer los cálculos según proceda, tanto en el caso de infliximab como en el de ustekinumab, Empleado a dosis de 90mg a partir de un peso mayor de 100kg.</p>
	<p>Limitación de la comparación indirecta entre ixekizumab 2QW e infliximab 5 mg/kg. En los estudios de infliximab (SPIRIT [6] (n=249) y EXPRESS [7] (n=278), la gran mayoría de pacientes eran naive a tratamientos biológicos previos. En el EXPRESS todos eran naive y en el SPIRIT solo había 89 pacientes con exposición previa a biológicos. En los estudios con ixekizumab (n=3866), aproximadamente el 40%, 24% y 16% de los pacientes habían sido tratados con biológicos previamente en los estudios UNCOVER 1, UNCOVER 2 y UNCOVER 3 respectivamente [5]. Actualmente, hay pocos datos disponibles sobre respuesta terapéutica en función de tratamiento previo con biológicos. En los UNCOVER 2 y UNCOVER 3, etanercept mostró menor eficacia en pacientes con exposición previa a un biológico vs pacientes naive [8], y estos resultados son consistentes con un estudio observacional [9]. Ixekizumab mostró eficacia similar en los pacientes con o sin tratamiento previo con biológicos [8]. Por tanto, no es descartable que la exposición previa a un agente biológico pueda condicionar la respuesta terapéutica y, por tanto, puede disminuir la fiabilidad de la comparación indirecta</p>	<p>Los resultados de PASI75 de ixekizumab de forma separada entre naive y pretratados se muestran en el apéndice, pero no se indicaba explícitamente que se trate de una variable medida a las 12 semanas. Por esta razón, se tomó el dato total y se comentó la limitación de la comparación indirecta.</p> <p>No obstante, dado que todos los resultados de los estudios UNCOVER 1, UNCOVER 2 y UNCOVER 3 se muestran a la semana 12, entendemos que los datos de respuesta incluidos en dicho apéndice corresponden también al PASI75 medido a las 12 semanas. Se añade análisis complementario empleando estos resultados, y comentando, asimismo, las limitaciones que éste posee.</p>
<p>Antonio Ruiz Boza Corporate Account Manager Celgene S.L.</p>	<p>Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias Pág 6. Subdividir en dos el grupo de tratamientos sistémicos convencionales modificadores de la enfermedad (para el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave o refractaria) • Grupo sistémicos convencionales (se sugiere eliminar el "termino modificadores de la enfermedad", dado que no se utiliza al referirse a psoriasis si no a patologías reumatológicas: retinoide oral: acitretina (con o sin fototerapia), ciclosporina, metotrexato. • Grupo sistémicos con actividad inmunomoduladora intracelular: apremilast Motivo de la alegación: Esta alegación se basa en el hecho de que apremilast es una molécula pequeña, de administración oral, que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actuando a nivel intracelular, modulando una red de citocinas pro-inflamatorias e anti-inflamatorias</p>	<p>Se modifica el grupo de tratamiento.</p>
	<p>Apartado 5.3.b.2 Comparaciones de elaboración propia Pág 40. Modificar la referencia 26 Tabla Variable de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (12 semanas). Motivo de la alegación: Corrección: la ref. proporcionada no se corresponde con las referencias</p>	<p>Corregido.</p>

	<p>de los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2</p> <p>Apartado 5.4.1 Guías de Práctica clínica Pág 47. Eliminar la referencia a la National Guideline Clearinghouse: Apremilast for treating moderate to severe plaque</p> <p><u>Texto propuesto:</u> El NICE reconoce el beneficio e innovación de apremilast, recomendando su uso como una opción para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica en adultos cuya enfermedad no ha respondido a otras terapias sistémicas, por ejemplo, ciclosporina, metotrexato o PUVA (psoraleno y radiación ultravioleta), estos tratamientos están contraindicados o la persona no puede tolerarlos, solo y cuando la enfermedad es grave, definida por un índice de severidad de área de Psoriasis (PASI) de 10 o más y un índice de calidad de vida de Dermatología (DLQI) de más de 10</p> <p><u>Motivo de la alegación:</u> Esta Guideline ha sido recientemente actualizada y se ha visto modificada en el NICE Final Appraisal Determination: Apremilast for moderate to severe plaque psoriasis</p>	<p>Se incluye actualización de la guía.</p>
	<p>Apartado 7.1 Tabla pág. 55: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativas</p> <p>A. Estimación de coste de apremilast: Precio unitario [(PVL-7,5%)+IVA4%]: 14,09€ Coste anual [(PVL-7,5%)+IVA4%]: 10.283,09 € <u>Motivo de la alegación:</u> En el informe se ha calculado el coste considerando un comprimido (30 mg)/día. La dosis según ficha técnica es 2 comprimidos (30 mg)/día.</p> <p>B. Estimación de coste de secukinumab: Coste anual primer año [(PVL-7,5%)+IVA4%]: 16.546,8 € Coste anual años siguientes [(PVL-7,5%)+IVA4%]: 13.237,44 € <u>Motivo de la alegación:</u> En el informe se ha calculado el coste considerando una dosis de 150 mg/dosis. En psoriasis la dosis de secukinumab, según ficha técnica, es de 300 mg.</p> <p>C. Estimación de coste de ixekizumab: El número de dosis el primer año es 17 en vez de 16 como indica el informe Coste anual primer año [(PVL-7,5%)+IVA4%]: 16.569,05 € <u>Motivo de la alegación:</u> El periodo de inclusión consta de 8 dosis de 80 mg cubre las 15 primeras semanas de tratamiento; en las 37 semanas restantes son necesarias 9 dosis de 80 mg</p>	<p>Se modifican en el informe las dosis anuales de apremilast (2 comprimidos / día), secukinumab (34 administraciones en el primer año y 26 en los siguientes, considerando dosis estándar de 300mg), ixekizumab (18 administraciones en el primer año y 13 en los siguientes).</p>
	<p>Apartado 9.1 Pag. 63: Cambio en la limitación del periodo de inducción de ixekizumab <u>Texto propuesto:</u> La dosis aprobada es de 160 mg (2 inyecciones subcutáneas de 80 mg) de ixekizumab inicialmente en la semana 0, seguido por 80 mg (una inyección) las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12 (dosis de inducción), y luego, cada 4 semanas a partir de la semana 12 (dosis de mantenimiento). <u>Motivo de la alegación:</u> El periodo de inducción comprende las primeras 12 semanas</p>	<p>Se acepta y se denomina "periodo de inducción" a las 12 primeras semanas de tratamiento, tal y como se especifica en el ensayo clínico.</p>

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

7.- NECITUMUMAB: primera línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina

**en cáncer de pulmón no microcítico escamoso
localmente avanzado o metastásico**

AUTORES

María Eugenia Blanco Rivas

Emilio J. Alegre del Rey

Jenifer González Chávez

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

NECITUMUMAB

asociado a cisplatino + gemcitabina en CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico (primera línea)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2016
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	7
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	16
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	16
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	17
C. Relevancia clínica de los resultados	18
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	18
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica	18
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	18
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	18
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones ..	18
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	18
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	18
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	19
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	19
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	19
5.4.1 Guías de Práctica clínica	19
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	19

5.4.3 Opiniones de expertos.....	20
5.4.4 Otras fuentes.....	20
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	20
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	20
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	20
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	22
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	22
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	22
7. AREA ECONÓMICA.....	23
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	23
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	23
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	24
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.....	25
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	25
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	26
8.1 Descripción de la conveniencia.....	26
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	26
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	26
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	26
9.2 Decisión.....	27
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	28
9.4 Plan de seguimiento.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA.....	28

Glosario:

AVAC = Año de Vida Ajustado a Calidad
CEI = Coste Eficacia Incremental
CPNM = Cáncer de pulmón no microcítico
CVRS = Calidad de vida relacionada con la Salud
EGFR = Factor de crecimiento epidérmico
EMA = Agencia europea del medicamento (European Medicines Agency)
EPAR = Informe público europeo de evaluación (European public assessment reports)
ESMO = European Society for Medical Oncology
FC = Farmacocinética
FDA = Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
HR = Hazard ratio.
IgG = inmunoglobulina G
IV = Intravenoso
NCCN = National Comprehensive Cancer Network
PVL = Precio de Venta de Laboratorio
RA = Reacción adversa
RC = Respuesta Completa
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)
RP = Respuesta Parcial
SG = Supervivencia global
SLP = Supervivencia libre de progresión
ORR = Tasa de Respuesta Objetiva

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, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como:

Blanco Rivas ME, Alegre del Rey EJ, González Chávez J. Necitumumab: primera línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina en cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado o metastásico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2016 (revisado junio 2017).

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: Necitumumab

Indicación clínica solicitada: Primera línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina en cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado o metastásico, que expresen EGFR.

Autores / Revisores: M^a Eugenia Blanco Rivas*, Emilio J. Alegre del Rey**, Jenifer González Chávez***

*Servicio de Farmacia, Agencia Sanitaria Costa del Sol. ** Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real. ***Servicio de Farmacia, Hospital Vithas Xanit Internacional.

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 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: Necitumumab.

Nombre comercial: Portrazza®.

Laboratorio: Lilly.

Grupo terapéutico. Denominación: Agentes antineoplásicos. Otros agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XC22

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Hospitalario (H).

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 (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
800 mg/ 50 ml vial dosis única	1 vial			

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas que expresen EGFR, con enfermedad localmente avanzada o metastásica, en combinación con cisplatino y gemcitabina, en pacientes que no han recibido tratamiento previo (1ª 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, que es el objeto de la indicación evaluada en este informe y supone aproximadamente un 25% a 30%,) y el no escamoso, que incluye adenocarcinoma y el carcinoma 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 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 pueden reflejar esta diseminación metastásica.</p> <p>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.</p> <p>La caracterización del tumor es crucial, por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad.</p> <p>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>
Incidencia y prevalencia	<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</p>

	<p>muerter,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. 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 o metastásicos (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>																								
Evolución / Pronóstico	<p>Supervivencia estimada a 5 años según estadio clínico (TNMc) y patológico (TNMp)(10)</p> <table border="1" data-bbox="592 1400 1241 1662"> <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%																								
Grados de gravedad / Estadiaje	<table border="1" data-bbox="600 1973 1342 2033"> <tr> <td>Carcinoma oculto</td> <td>TX</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> </table>	Carcinoma oculto	TX	N0	M0																				
Carcinoma oculto	TX	N0	M0																						

	<table border="1"> <tr><td>Estadio 0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IA</td><td>T1 a,b</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IB</td><td>T2a</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IIA</td><td>T1 a,b</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>T2a</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>T2b</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IIB</td><td>T2b</td><td>N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>T3</td><td>N0</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IIIA</td><td>T1,T2</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>T3</td><td>N1,N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>T4</td><td>N0,N1</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IIIB</td><td>T4</td><td>N2</td><td>M0</td></tr> <tr><td></td><td>Cualquier T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr> <tr><td>Estadio IV</td><td>Cualquier T</td><td>Cualquier N</td><td>M1a,b</td></tr> </table> <p>Tabla tomada del PAI de cáncer de pulmón.(5)</p>	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
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																																																						
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"> • 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. • 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. • 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. <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>																																																								

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

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 con CPNM escamoso.

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 (taxano, gemcitabina, o vinorelbina). Todos con niveles comparables de eficacia (12-16).

Para la mayoría de los pacientes se recomiendan 4 ciclos de tratamiento, pudiendo, en ocasiones llegar a 6 ciclos como máximo.

Además de esto, los inhibidores de tirosina quinasa en monoterapia pueden utilizarse en pacientes con CPNM avanzado que presenten una mutación EGFR sensible, siendo la adición de estos a terapia combinada desaconsejada 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.(17)(18).

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Nombre	Cisplatino + Gemcitabina	Íd. (CG) + Necitumumab
Presentación	1mg/ml + 100mg/ml	16mg/ml
Posología	75mg/m ² durante 120 min día 1 + 1250 mg/m ² durante 30 min días 1 y 8 cada 21 días (6 ciclos)	800 mg en perfusión iv durante 60min días 1 y 8 cada 21 días (hasta progresión o aparición de efectos adversos)
Indicación aprobada en FT	Entre las distintas indicaciones se encuentra carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis/ Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico	Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico que expresen receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en combinación con cisplatino y gemcitabina, en pacientes que no han recibido tratamiento previo.

	(CPNM) localmente avanzado o metastásico.	
Efectos adversos	Emesis, nefrotoxicidad, neutropenia, trombopenia.	Principales efectos adversos: Hipomagnesemia, rash, hipofosfatemia, hipocalemia, hipocalcemia corregida por hipoalbuminemia y vómitos.
Utilización de recursos	Enfermería	Enfermería
Conveniencia	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Necitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano tipo IgG1 diseñado para bloquear el sitio de unión del ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR). Se ha visto correlación entre la activación de EGFR y progresión maligna, inducción de angiogénesis e inhibición de apoptosis o muerte celular. Como se ha demostrado en estudios pre-clínicos, el EGFR interviene en la formación (tumorigénesis) y en la propagación (metástasis) del tumor.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

- EMA: Portrazza en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico escamoso que expresen EGFR con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia para esta enfermedad.
[15 de febrero de 2016]
- FDA: Necitumumab es un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) indicado en combinación con gemcitabina y cisplatino en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico.
[24 de noviembre de 2015]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 800 mg administrados en perfusión intravenosa durante 60 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo cada 3 semanas, previos a la infusión de gemcitabina y cisplatino. Tras 4 o 6 ciclos de tratamiento se continuará con el fármaco hasta progresión o toxicidad inaceptable. Si se requiere una reducción de la velocidad de infusión, la misma no se podrá prolongar durante más de 2 horas.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Mayores de 65 años: No se requieren ajustes de dosis diferentes a las recomendadas para el resto de grupos de pacientes.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han obtenido datos de administración de necitumumab en pacientes con disfunción renal severa. No se han recomendado ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática: No se han obtenido datos de administración de necitumumab en pacientes con disfunción hepática severa. No se han recomendado ajustes de dosis.

Raza: No se han obtenido datos clínicamente relevantes.

Peso: No es necesario ajustar la dosis en función del peso.

4.5 Farmacocinética.

Basado en un análisis farmacocinético de la concentración sérica de la población de estudio con necitumumab, el fármaco presentó una cinética dosis-dependiente.

Administrando necitumumab en dosis única de 800 mg en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, la media estimada de aclaramiento total (Cl_{tot}) es de 14.1 mL/h (CV =39 %) y el volumen de distribución (V_{ss}) 7.0 L (CV=31%) ambos en el estado estacionario, y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 14 días aproximadamente. El estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 70 días.

El análisis farmacocinético poblacional sugiere que los siguientes factores no presentan un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de Necitumumab: edad (19 a 84 años), sexo (75% hombres), raza (85% blancos), insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve.

No es necesario ajustar el fármaco por kilos de peso.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (4/3/2016) y del informe CDER de la FDA (11/2015). La autorización se basa en el ensayo pivotal de fase III (SQUIRE) (19).

En fecha 2/2/2016 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos "Necitumumab AND NSCLC".

Se dispone sólo de un ensayo clínico fase III, que es el ensayo pivotal que compara necitumumab en combinación con cisplatino/ gemcitabina versus cisplatino/gemcitabina sin anticuerpo.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico: *Nick Thatcher et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol. Junio 2015* (19)

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	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 1.0) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria b	Tasa de respuesta Objetiva (ORR)	Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor 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.	Intermedia
Variable secundaria c	Tiempo hasta fallo de tratamiento	Definido como el tiempo desde aleatorización hasta la fecha de la primera documentación radiológica de progresión, discontinuación del tratamiento por cualquier causa o inicio de una nueva terapia.	Intermedia-Final
Variable secundaria d	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
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	La seguridad se evaluó por medio de	Final

		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.	
--	--	--	--

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudio SQUIRE. Ensayo clínico fase III

Tabla 2.

Nick Thatcher et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial . Lancet Oncol. Junio 2015 (19)

-Nº de pacientes: 1093 pacientes, de los que se aleatorizaron 1079 para recibir tratamiento (538 con cisplatino + gemcitabina + necitumumab y 541 sin necitumumab)

-Diseño: Ensayo de fase III, internacional, aleatorizado 1:1, no ciego.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- **Brazo experimental:** Necitumumab 800 mg vía intravenosa días 1 y 8 de cada ciclo, hasta progresión de la enfermedad documentada, interrupción debido a la toxicidad, revocación del consentimiento o finalización del estudio; más cisplatino 75 mg/m² día 1 del ciclo y gemcitabina 1250 mg /m² días 1 y 8, vía intravenosa, hasta un máximo de 6 ciclos.
- **Brazo control:** Cisplatino 75 mg/m² día 1 del ciclo y gemcitabina 1250 mg /m² días 1 y 8, vía intravenosa, hasta un máximo de 6 ciclos.

-Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico confirmado histológicamente de enfermedad escamosa.
2. Enfermedad en fase IV (por el AJCC Staging Manual) en el momento del ingreso al estudio.
3. Enfermedad medible o no en el momento del ingreso al estudio, según lo definido por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.0) (los pacientes con enfermedad verdaderamente no medible no son elegibles).
4. Edad del paciente \geq 18 años de edad.
5. El paciente tiene resolución de grado \leq 1 según los Criterios Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 3.0, de efectos tóxicos clínicamente significativos a la quimioterapia antes de, cirugía, radioterapia o terapia hormonal (con excepción de la alopecia).
6. El paciente tiene un ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) con puntuación 0-2.
7. El paciente tiene una función hepática adecuada tal como se define por una bilirrubina total \leq 1,5 x límite superior de normal (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) \leq 5.0 x ULN en presencia de metástasis hepáticas o \leq 2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas.
8. El paciente tiene función renal adecuada, definida por creatinina sérica \leq 1,2 x el LSN o Clcr $>$ 50 mL / minuto.
9. El paciente tiene una función hematológica adecuada, neutrófilos (ANC) \geq 1500/ μ L, hemoglobina \geq 9,5 g/dL y plaquetas \geq 100.000/ μ L.
10. Si es mujer, es quirúrgicamente estéril, postmenopáusicas o usa un método anticonceptivo muy eficaz (tasa de fracaso $<$ 1%) durante y 6 meses después del período de tratamiento (anticoncepción hormonal oral sola no se considera muy eficaz y debe utilizarse en combinación con un método de barrera). En el caso de los hombres, paciente es quirúrgicamente estéril o ha estado durante y 6 meses posterior al tratamiento tomando precauciones barrera.
11. Las pacientes en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo de suero negativo dentro de los 7 días previos a la aleatorización.
12. Proporcionar consentimiento informado por escrito y conformidad con cumplimiento con los horarios de protocolo y prueba.
13. Proporcionar tejido tumoral para el análisis de estado de mutación de EGFR y KRAS (por PCR) y el número de copias de gen EGFR (por Fish); mínimo de cuatro diapositivas, tejido incluido en parafina.

-Criterios de exclusión:

1. Tener enfermedad no escamosa, adenocarcinoma grande u otro.
2. Haber recibido tratamiento previo contra el cáncer con anticuerpos monoclonales, inhibidores de la transducción de señal o cualquier terapia contra el EGFR, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o receptor VEGF.
3. Haber recibido quimioterapia anterior para cáncer de pulmón no microcítico avanzado (pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante son elegibles si la última administración del régimen adyuvante previo, ocurrido por lo menos 1 año antes de la aleatorización).
4. El paciente haya sido sometido a cirugía mayor o recibido alguna terapia en investigación en las 4 semanas anteriores a la aleatorización.
5. El paciente haya recibido radioterapia de torax dentro de 12 semanas antes de la aleatorización (excepto paliativa de lesiones óseas, que si está permitido).
6. Presencia de metástasis cerebrales sintomáticas o que requieren tratamiento continuo con esteroides o anticonvulsivos. Si se puede incluir aquellos pacientes que han sido sometidos a radioterapia previa para las metástasis cerebrales actualmente asintomáticos, que no requieren tratamiento con esteroides o anticonvulsivos.
7. Presencia de síndrome de vena cava superior que contraindique hidratación.
8. Enfermedad coronaria clínicamente relevante, actual o insuficiencia cardíaca congestivo no controlada (NYHA III o IV).
9. Haber experimentado un infarto de miocardio dentro de los 6 meses antes de la aleatorización.
10. Infección en curso o activa (que requiere antibióticos), incluyendo tuberculosis activa o infección por VIH conocida.
11. Antecedentes de trastornos neurológicos o psiquiátricos relevantes, incluyendo demencia, convulsiones o trastorno bipolar, que puedan influir en el cumplimiento del protocolo.
12. Neuropatía periférica grado ≥ 2 en cualquier versión de NCI CTCAE 3.0.
13. Retención de líquidos a nivel del tercer espacio importante, que requieren drenaje repetido.
14. Otros graves trastornos médicos no controlados o condiciones psicológicas que, en opinión del investigador, limitaría la capacidad del paciente para completar el estudio o firmar el consentimiento informado.
15. Alergia conocida o historia de reacción de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de tratamiento, incluyendo cualquier ingrediente utilizado en la formulación de IMC-11F8, o cualquier otra contraindicación a uno de los tratamientos administrados.
16. Embarazadas o lactancia materna.
17. Historia sabida del abuso de drogas.
18. Tumor maligno activo diferente al carcinoma basocelular o carcinoma de cuello uterino preinvasor, correctamente tratado. Un paciente con antecedentes de malignidad que no sean de CPCNP se puede incluir, siempre que él o ella hayan estado libre de enfermedad por ≥ 3 años.

-Pérdidas: Se inscribieron 1093 pacientes de los cuales se aleatorizaron 1079; 538 en el brazo con necitumumab y 541 sin necitumumab; en ambos brazos quedaron fuera 7 pacientes.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

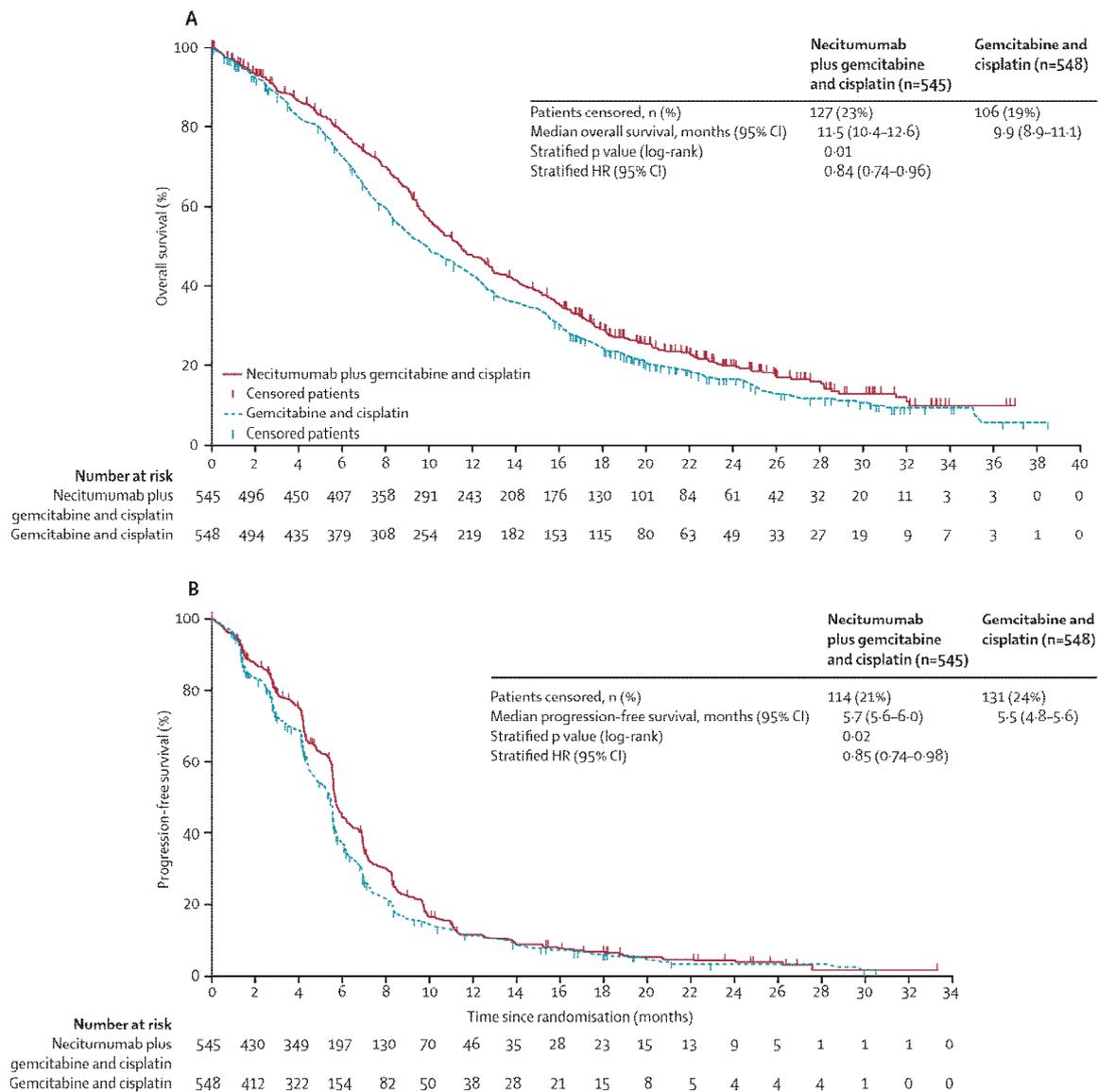
- Cálculo de tamaño muestral: El tamaño de la muestra del estudio presenta como variable de eficacia la supervivencia global que será evaluada con un alfa global de 0,05 con una potencia del 90%. El cálculo de muestra se realizó para detectar una diferencia significativa de supervivencia global, con un HR de 0.8, con un cálculo de aumento de la mediana de supervivencia de 11 a 13.75 meses.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (545)	Trat control N (548)	Diferencia (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal - Supervivencia global	11,5 meses (IC 95%, 1,4-12,6)	9,9 meses (IC 95%, 8,9-11,1)	1,6 meses HR= 0,84 (IC 95%, 0,74-0,96)	0,01	NP
Resultados secundarios de interés - Supervivencia libre de progresión.	5,7 meses (IC 95%, 5,6-6,0)	5,5 meses (IC 95%, 4,8-5,6)	0,2 meses HR= 0,85 (IC 95%, 0,74-0,98)	0,02	NP
- Tiempo hasta fallo de tratamiento	4,3 meses (IC 95%, 4,2-4,8)	3,6 meses (IC 95%, 3,3-4,1)	0,7 meses		
- Tasa de Respuesta objetiva.	31% (IC 95%, 27-35)	29% (IC 95%, 25-33)	2 %; 0,4 meses		
- Mediana de duración de la respuesta	25,2 meses (IQR 19,7-30,5)	24,8 meses (IQR 19,4-31,3))
- Tasa de pacientes que	82% (IC 95%,	77% (IC 95%, 73-80)	5%,		

consiguen control de enfermedad	de	78-85)				
---------------------------------	----	--------	--	--	--	--

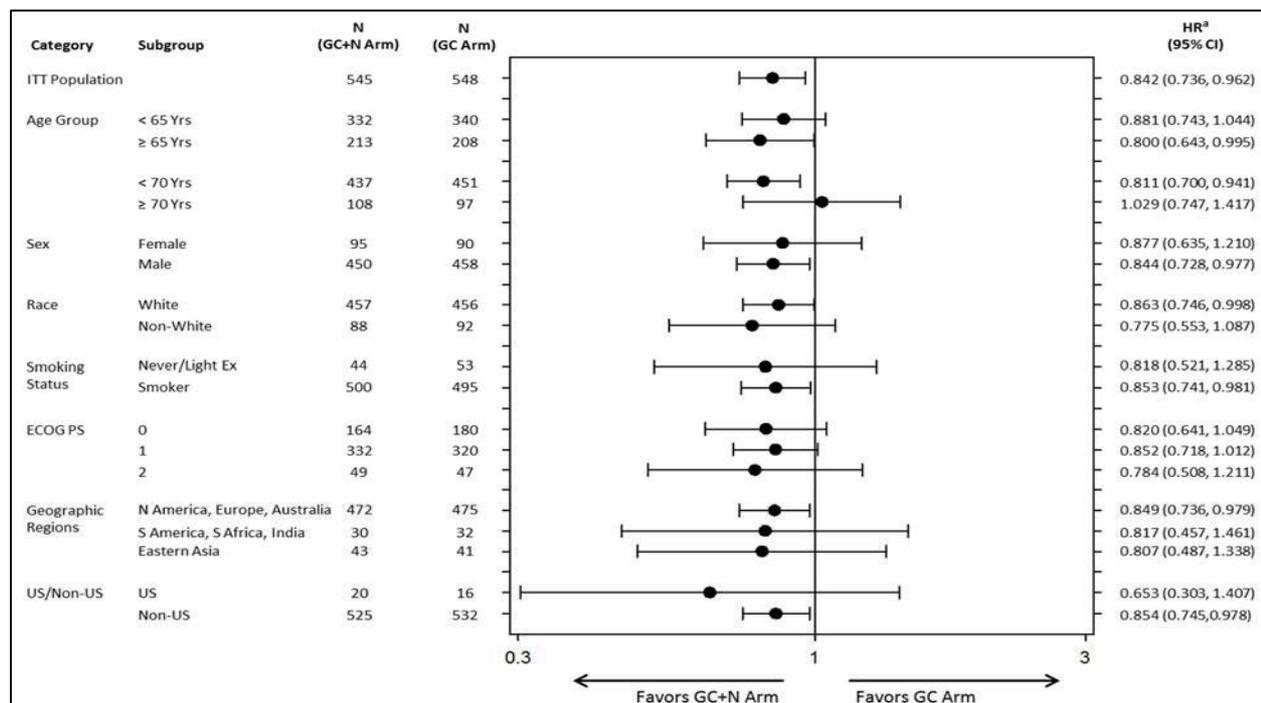
En cuanto a los datos de calidad de vida, no se han visto diferencias significativas, no se retrasa en tiempo hasta deterioro, por lo que el paciente ve aumentada la supervivencia global en 1.6 meses sin mejoría en la calidad de vida. Los resultados obtenidos de los distintos cuestionarios no aparecen reflejados en el artículo del ensayo clínico, pero sí en el EPAR (20).

Curvas de supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B). Gráficas tomadas de Nick Thatcher et al., Lancet Oncol. Junio 2015; 16: 763–74 (19)



(A)

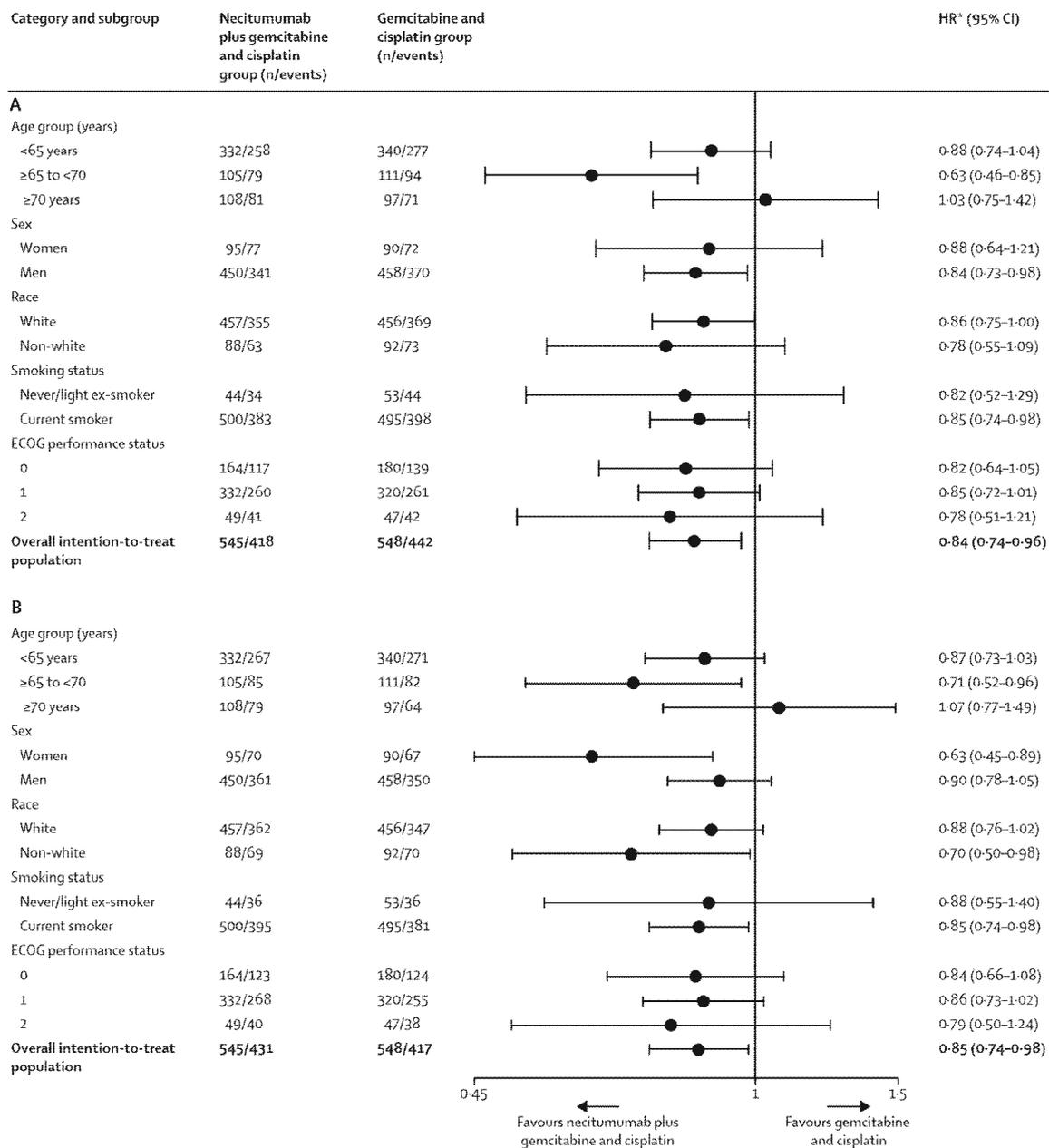
Supervivencia global. Análisis preespecificado de subgrupos. Gráfica tomada del Sponsor Briefing Document de la FDA. (27)



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = number of patients.

a Stratified HR for ITT population; unstratified HR for subgroups.

Supervivencia global (A) y libre de progresión (B) por subgrupos. Gráfica tomada de Nick Thatcher et al., Lancet Oncol. Junio 2015; 16: 763–74 (19).



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 SQUIRE es un ensayo de fase III, internacional, aleatorizado a recibir Necitumumab + Cisplatino + Gemcitabina o Cisplatino + Gemcitabina en proporción 1:1, ambos esquemas administrados por vía intravenosa.

- Los grupos preestablecidos son estratificados por ECOG (0-1 vs 2) y región geográfica.
- Una de las limitaciones de este ensayo es que se trata de un ensayo no enmascarado. La dificultad para el enmascaramiento radicaba principalmente en la expectativa de que se presentara rash de tipo acneico (efecto secundario muy común en anticuerpos antiEGFR), así como en la dificultad del manejo de los citostáticos. Sin embargo, al emplear como variable principal la supervivencia global, esto no parece que influya en los resultados de forma relevante. Además, en cuanto a la SLP, la progresión es revisada tanto por el investigador, como por un comité independiente, disminuyendo así la posibilidad de sesgos en su medición.
- El tipo de análisis utilizado es por intención de tratar, considerándose todos los pacientes incluidos en el ensayo.

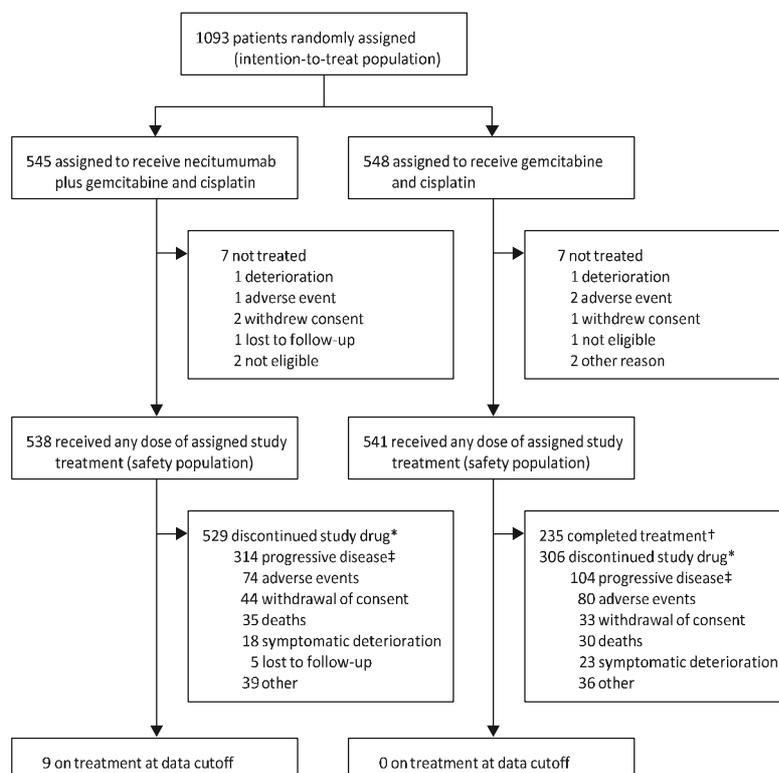


Figura tomada de Nick Thatcher et al., *Lancet Oncol.* Junio 2015; 16: 763–74 (19)

- En el ensayo SQUIRE están bien equilibrados los grupos, teniendo en cuenta las distintas características de los pacientes.
- Los pacientes del brazo de necitumumab, al permanecer con el anticuerpo en mantenimiento, estuvieron en tratamiento 4 ciclos más que los pacientes del brazo control.

Análisis por subgrupos

- En cuanto al análisis por subgrupos de supervivencia global, no se presentan diferencias que muestren interacción. En el artículo publicado, en el factor de la edad parece que puede encontrarse una interacción; el efecto podría ser superior en los pacientes con una edad ≥ 65 - < 70 con un HR= 0,63. Los otros 2 grupos (<65 años o ≥ 70 años) presentarían un peor resultado. No aparece la p de interacción. Se ha calculado la p de homogeneidad relacionada con la Q de Cochrane: $p= 0,02$. Sin embargo, el análisis de subgrupos preespecificado incluye el factor edad, pero analizado de forma diferente (20 - 21). En un primer análisis se divide la población entre mayores o menores de 65 años. En un segundo análisis se divide entre mayores o menores de 70 años. Ninguno de los 2 análisis presenta interacción. No se presenta una hipótesis para explicar que los pacientes presenten mejor resultado con 65-70 años que con mayor o menor edad. La falta de gradiente de resultado con la edad, resta plausibilidad biológica al hallazgo.
- No hay estudios similares con necitumumab con los que comparar si existe consistencia. En el otro estudio en el que se evalúa necitumumab, éste en cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, no hay interacción, en los subgrupos de edad preespecificados, que son clasificados de la misma forma que los preespecificados del estudio SQUIRE.
- Existen fármacos que actúan sobre la misma diana de acción, pero autorizados para otro tipo de tumores, como son cetuximab o panitumumab. Sólo en el caso de panitumumab existe un ensayo (PRIME (22)) en el cual se hace un análisis por subgrupos de edad en el que se observa que los pacientes menores de 65 años son los que más se benefician de incluir este fármaco a la terapia de primera línea; fenómeno que ocurre de forma contraria en el estudio que estamos analizando.
- Por tanto, lo que se presenta en el artículo publicado es un análisis post-hoc recombinando los subgrupos, de forma que se obtiene una interacción aparente y un aparente mejor resultado en el grupo etario de 65-70 años. Sin embargo, **teniendo en cuenta de que se trata de un análisis a posteriori, la falta de plausibilidad biológica y de consistencia, es muy probable que la presunta interacción sea debida al azar, y los resultados de pacientes de 65-70 años sean similares al resto.**
- En este estudio también se realiza un **análisis por subgrupos** de la supervivencia global y libre de progresión comparando pacientes con **alta o baja expresión de EGFR**. Se observó una alta expresión (H-score >200) en 374 pacientes, frente a una baja expresión (H-score <200) en 608 pacientes. La p de interacción tanto de la supervivencia global como de la libre de progresión es de 0,24 y 0,68, respectivamente. Ante este resultado podemos ver que no existe interacción entre los grupos y que, por tanto, la expresión de niveles altos de EGFR no es útil como marcador de buena respuesta. Sin embargo, no se observó mejoría en aquellos pacientes que no expresaban EGFR. (EGFR = 0, HR =1,52). Para aquellos pacientes con EGFR >0 , se ha encontrado una mejora en la supervivencia global, la mediana de supervivencia fue 11,7 meses frente a 10 meses en el brazo control (HR=0,79).²³

EXPRESIÓN EGFR (982 pacientes evaluados = 90% ITT; 95% con expresión EGFR)	Trat estudiado	Trat control	Diferencia (IC 95%)	P
Resultado principal - Supervivencia global	11,7 meses	10 meses	1,7 meses HR= 0,79 (IC 95%, 0,69-0,92)	0,002

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- El comparador utilizado en este ensayo, cisplatino más gemcitabina, es adecuado para el tratamiento del CPNM de células escamosas en primera línea metastásico. Estos fármacos se usan en la práctica clínica habitual a las mismas dosis y pauta que el brazo control del ensayo (16). Para otros dobletes de cisplatino con taxanos o vinorelbina no se espera una eficacia diferente.
- En cuanto a la dosis y pauta del fármaco en experimentación (Necitumumab), la pauta utilizada es la misma que la aprobada por la FDA y la EMA (800 mg en dosis única, en perfusión intravenosa durante 60 minutos días 1 y 8 de cada ciclo). Por otro lado, la variable principal usada es la supervivencia global, utilizada como variable final en la práctica clínica. Otras variables estudiadas de forma secundaria son la supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, reacciones adversas y calidad de vida.

- En el ensayo se han incluido relativamente pocas mujeres (17%) y pacientes con PS (ECOG)=2 (9%). La mayoría son no asiáticos (92%). El 39% de pacientes incluidos en el ensayo tiene más de 65 años, 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).
- Para finalizar, en cuanto a los cuidados y seguimiento clínico, los llevados a cabo en el estudio 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.

Según los resultados del estudio SQUIRE, el brazo experimental al que se añade necitumumab alcanza una supervivencia global (SG) de 11.5 meses vs 9.9 meses, con una diferencia de medianas de 1,6 meses, HR 0,84 (IC 95% 0,74-0,96) y $p=0,01$.

La diferencia de medianas de supervivencia libre de progresión (SLP), aun siendo favorable al grupo que añade necitumumab es muy pequeña, con 0,2 meses, con HR 0,85 (IC95%, 0,74-0,98) y $p=0,02$.

Si tenemos en cuenta las consideraciones de ASCO en las que solo se contemplan como relevantes ganancias en la SG entre 2,5 y 3 meses en CPNM escamoso, los resultados de este estudio de SG no resultarían suficientemente relevantes.²⁴ De hecho, el HR obtenido (0,84), se encuentra por debajo del considerado para el cálculo de muestra, que supone el límite de resultado relevante que los autores esperaban obtener. Lo mismo ocurre con la SLP, que muestra una diferencia muy reducida en ambos brazos; si bien el azar ha hecho que la diferencia de medianas esté subestimando el beneficio en SLP, mejor avalado por el HR de 0,85, en cualquier caso el beneficio es demasiado reducido para considerarlo relevante.

En el subgrupo de pacientes que expresa EGFR (EGFR>0), hay una discreta mejora en la mediana de la SG con una diferencia de 1,7 meses, HR = 0,79. Por lo que el tratamiento se indica en pacientes con expresión de EGFR, sin embargo, aunque presente una nueva opción terapéutica, sigue sin alcanzar grandes diferencias con respecto al tratamiento convencional.

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

No están disponibles marcadores predictivos de eficacia. Incluso la restricción de la autorización de la EMA y la FDA, a tumores que expresen EGFR, no permite identificar una población de pacientes para los que el balance beneficio-riesgo pueda ser considerado positivo.²⁰

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Existe un metaanálisis en el cual se incluyen 9 estudios en los que se evalúa la eficacia de añadir un anticuerpo monoclonal antiEGFR en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. A pesar de que exponen que existe homogeneidad, con un cálculo de $I^2=15\%$, no hay similitud entre los diferentes estudios; estos hacen evaluaciones desiguales (fármacos diferentes, en distintos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, así como en primera o segunda línea, etc.).

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guías de práctica clínica

- NCCN: La versión 4.2016 de la guía para cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recoge el régimen Necitumumab/Cisplatino/Gemcitabina en pacientes con carcinoma escamoso con enfermedad metastásica, con una categoría 3 de recomendación en base a la toxicidad (mayores efectos adversos en el brazo de necitumumab en el EC), coste y poca mejoría en la eficacia, con un escaso aumento de la SG.²⁶
- Guías ESMO (European Society of Medical Oncology): En la última versión publicada para CPNM (Septiembre 2016) y basándose en los resultados del grupo de pacientes que expresaban EGFR, se determina que Necitumumab en combinación con Cisplatino/gemcitabina representa una nueva opción para CP escamoso que exprese EGFR por inmunohistoquímica.²⁷ Según la escala de valoración ESMO-MCBS, Necitumumab forma parte de los tratamientos que se valoran con la forma 2 a, ya que es un nuevo fármaco sin intención curativa, y se utiliza para su evaluación la variable principal de supervivencia global. Dentro de esta escala hay 5 grados donde los grados 4 y 5 representan un nivel alto de beneficio clínico probado, Necitumumab obtiene una puntuación de 1.

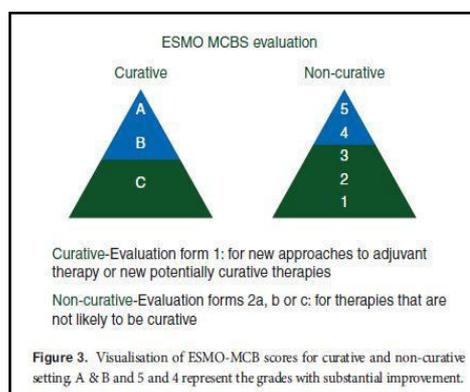


Figura tomada de: Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anticancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26: 1547–1573.

- En las guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) aún no se ha evaluado.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

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 Aún no se ha discutido el posicionamiento de necitumumab.

Otros países

- NICE [GID-TA10009] “Lungcancer (non-small-cell, metastatic, squamous, untreated) – Necitumumab [ID835]”. Informe preliminar en Agosto 2016:
 - El comité del NICE determina que hay mejorías estadísticamente significativas en la SG y SLP con un aumento de 1,74 meses en la SG (IC95% 0.69-0.92 y p = 0.002) en el grupo de pacientes que expresaban EGFR. El aumento de SG sería pequeño, pero el HR = 0,79, hace que los resultados sean significativos.
 - También tiene en cuenta que necitumumab no se asoció a mejoras en la Calidad de Vida, pero tampoco la empeoró.
 - ICER en comparación con gemcitabina+cisplatino: 110.000-170.000 £ por AVAC ganado.
 - El comité concluyó que no cumplía los criterios end-of-life por no prolongar la vida al menos tres meses con respecto al tratamiento actual. Por lo tanto, se concluye que el tratamiento no es coste-efectivo para el NHS.

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, CancerCare Ontario, etc. No se ha encontrado información relevante sobre Necitumumab 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 (SQUIRE)¹⁹
El ensayo utilizado como base de la autorización por la FDA. Además, se utilizan los datos incluidos en el informe CDER de la FDA y el EPAR.^{31,20}

Existe un ensayo pivotal, fase 3 (INSPIRE) que compara Necitumumab más Pemetrexed y Cisplatino frente a Pemetrexed y Cisplatino, en cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso; este estudio se cerró prematuramente por un aumento de muertes por todas las causas y eventos tromboembólicos, en el brazo que contenía necitumumab. Este ensayo no aportó mejoría en supervivencia global, libre de progresión ORR con la adición de necitumumab.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

- Los eventos adversos **más comunes** relacionados con necitumumab fueron: hipomagnesemia (30%) y dermatitis acneiforme (15%). En ambos brazos: gastrointestinales (nausea, anorexia, vómitos y estreñimiento), mielosupresión (neutropenia, anemia y trombocitopenia) y síntomas constitucionales (astenia y fatiga).
- Dentro de los **más graves**: parada cardiorrespiratoria e hipomagnesemia severa.
- Se presenta una mayor incidencia de eventos adversos **graves** en el grupo de Necitumumab (47,8%) frente al brazo control (37,5%). Como pueden ser: embolismo pulmonar o diarrea.

- Hay más pacientes que presentan eventos adversos **grado ≥3** en el brazo experimental que en el control (72% vs. 62%). Los que aparecen con una frecuencia > 1% son: hipomagnesemia (8,7% vs 1,1%), embolismo pulmonar (3,5% vs 1,8%), rash (3,7% vs 0,2%), hipokalemia (2,8% vs 1,5%) y disnea (2,8% vs 0,9%).
- La incidencia global de eventos tromboembólicos (TE) es mayor en el brazo de Necitumumab. Dentro de los TE venosos los más comunes son: embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda y los arteriales: infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Hay que tener en cuenta que los pacientes con este tipo de cáncer tienen mayor riesgo intrínseco de padecer un evento de este tipo.
- La causa de **discontinuación** más común en ambos grupos, fue eventos adversos relacionados con mielosupresión (trombocitopenia y neutropenia).
- El número de muertes de pacientes durante el tratamiento fue de 66 en el brazo experimental frente a 57 en el brazo control, teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes presentan comorbilidades.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco Necitumumab en 538 pacientes para la indicación: primera línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina en cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos en los que se ha calculado la Diferencia Absoluta de Riesgos.

Tabla nº 3 Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE) Nick Thatcher, Fred R Hirsch, Alexander V Luft, Aleksandra Szczesna, Tudor E Ciuleanu, Mircea Dediu, Rodryg Ramlau, Rinat K Galiulin, Beatrix Bálint, György Losonczy, Andrzej Kazarnowicz, Keunchil Park, Christian Schumann, Martin Reck, Henrik Depenbrock, Shivani Nanda, Anamarija Kruljac-Letunic, Raquel Kurek, Luis Paz Ares, Mark A Socinski, for the SQUIRE investigators*. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. Junio 2015; 16: 763–74

Efectos adversos más frecuentes (al menos 1% de los pacientes)

Breve descripción del ensayo y diseño

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Neci N (538)	Control N (541)	Diferencia Riesgo Absoluto (IC 95%)*	NNH o NND (IC 95%)
De cualquier grado				
- Infección del tracto urinario	4,1 %	1,7 %	2,4% (IC95: 0,4% a 4,4%)	42 (22,73 a 249,10)
- Dolor de cabeza	8,6 %	5,7 %		
- Disgeusia	8,9 %	3,3 %	5,6 % (IC95: 2,76% a 8,44 %)	18 (11,85 a 36,21)
- Conjuntivitis	5,6 %	2,2 %	3,4 % (IC95: 1,1 % a 5,7 %)	29 (17,54 a 91,14)
- Eventos tromboembólicos venosos	8,2 %	5,4 %		
- Eventos tromboembólicos arteriales	4,3 %	3,9%		
- Flebitis	1,7 %	0,4 %	1,3 % (IC95 : 0,09 % a 2,51 %)	77 (79,76 a 1.176,06)
- Hemoptisis	8,2 %	5,0%	3,2% (IC95 : 0,24% a 6,16%)	31 (16,24 a 412,73)
- Epistaxis	7,1 %	3,1 %	4,00% (IC95 : 1,38 % a 6,62%)	25 (15,12 a 72,25)
- Dolor orofaríngeo	1,1%	0,7%		
- Vómitos	28,8%	25,0 %		
- Estomatitis	10,4 %	6,3 %	4,1 % (IC95 : 0,81 % a 7,39%)	24 (13,52 a 123,96)
- Disfagia	2,2 %	2,2 %		
- Ulceras bucales	1,5 %	0,4 %		
- Alteraciones en la piel	77,9 %	11,8 %	66,1 % (IC95 : 61,66 % a 70,54%)	2 (1,42 a 1,62)
-Reacciones hipersensibilidad/infusionales	1,5 %	2,0 %		
- Espasmos musculares	1,7 %	0,6 %		
- Disuria	2,4 %	0,9 %		

- Pirexia	12,3 %	11,1 %		
-Hipomagnesemia	81,3 %	70,2 %	11,10% (IC95 : 6,03 % a 16,17%)	9 (6,18 a 16,59)
- Hipocalcemia corregida por albúmina	33,0 %	22,9 %	10,10% (IC95 : 4,78 % a 15,42%)	10 (6,48 a 20,93)
- Hipofosfatemia	28,9 %	22,7 %	6,20 % (IC95 : 0,99 % a 11,41%)	16 (8,77 a 100,89)
- Hipopotasemia	23,6 %	17,6 %	6,00 % (IC95 : 1,19 % a 10,81%)	17 (9,25 a 84,30)
- Pérdida de peso	12,1 %	6,3 %	5,80 % (IC95 : 2,37 % a 9,23%)	17 (10,83 a 42,25)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Por otro lado, según el informe CDER de la FDA y según el resumen de opinión de la EMA, con Necitumumab, 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.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Insuficiencia renal o hepática: No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes mayores: No se han realizado estudios específicos en pacientes con edad avanzada. Los pacientes > 70 años abandonaron el tratamiento antes. No se observaron diferencias relevantes entre los grupos de edad con respecto a las razones para la interrupción.

Pediatría: No existen datos de uso de necitumumab en pacientes pediátricos.

Embarazo o fertilidad: No se han reportado datos del efecto de necitumumab en embarazo o fertilidad. Sin embargo teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los modelos animales en los que se interrumpe la expresión de EGFR, necitumumab puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben ser avisadas y advertirle de tales efectos. Se debe evitar la concepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la interrupción.

Lactancia: Se desconoce si el fármaco se excreta en leche materna; se espera una absorción oral o excreción baja. No se puede excluir el riesgo para los lactantes, por tanto, interrumpir lactancia durante y 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Restricción de sodio: El fármaco contiene 244 mg de sodio, tener en cuenta en pacientes con restricción del mismo.

Interacciones: No se han encontrado interacciones clínicamente relevantes entre necitumumab y gemcitabina y cisplatino.

Contraindicaciones:

- Necitumumab no debe administrarse a pacientes con múltiples factores de riesgo para eventos tromboembólicos al menos que el beneficio supere a los riesgos.
- Necitumumab no debe usarse en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso.

- Considerar uso de forma cuidadosa en pacientes con: enfermedad coronaria arterial, cardiopatía congestiva, o arritmias, teniendo en cuenta los riesgos que esto puede conllevar.

Monitorización de efectos adversos:

- Debería recomendarse la monitorización estrecha de la concentración sérica de electrolitos como: magnesio, calcio y potasio durante y después del tratamiento, por si fuera necesaria su reposición.

7. AREA ECONÓMICA

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Necitumumab (Portraza®).

Para hacer la estimación de costes, se han tomado los precios de venta en EEUU según referencias (29).

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla nº 4 Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamento	
	Necitumumab (Portraza®) Vial 800 mg/50 ml dosis única + Cisplatino + Gemcitabina Vial 50mg / 50ml + 2000 mg/ 20 ml	Cisplatino + Gemcitabina Vial 50mg / 50ml + 2000 mg/ 20 ml
Precio unitario (PVL+IVA) *	3.607,64€ + 102,50€ = 3.710,14€	11,60 € + 90,90€
Posología	800 mg du días 1 y 8 cada 21 días	75 mg/m2 día 1 + 1250 mg/m2 días 1 y 8 cada 21 días
Coste día (suponiendo una sc 1,7 m2)	--- + 126,16€	29,58€ + 96,58€ = 126,16€
Coste ciclo	7.215,27 € (8.000\$) + 222,74€	29,58€ + 193,16€= 222,74€
Coste tratamiento completo**	41.127 € + 1.336,46€= 42.463,46€	177,48 + 1.158,98€= 1.336,46€
Costes directos asociados	Sueros y administración (no calculado)	Sueros y administración (no calculado)
Coste global o coste global tratamiento/año	42.463,46€	1.336,46€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	41.127 €	REFERENCIA

* Precio que usamos es el de venta en EEUU según referencias (29).

** En el caso de Necitumumab se toma para duración de tratamiento completo la supervivencia libre de progresión: 5.7 meses. Y para Cisplatino y Gemcitabina 6 ciclos(lo habitual está entre 4 o 6 ciclos). El 6º ciclo se pone a los 3,5 meses, lo cual está por debajo de los 5,5 meses de SLP en esta rama.

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 "necitumumab" AND "cost-effectiveness" con la cual solo obtenemos un artículo que hace referencia al precio que debería tener el fármaco.

Tabla nº 5 Necitumumab in Metastatic Squamous Cell Lung Cancer Establishing a Value-Based Cost. Daniel A. Goldstein, MD; Qiushi Chen, BSc; Turgay Ayer, PhD; David H. Howard, PhD; Joseph Lipscomb, PhD; Suresh S. Ramalingam, MD; Fadlo R. Khuri, MD; Christopher R. Flowers, MD.MS. <i>JAMA Oncol.</i> 2015;1(9):1293-1300. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3316. Published online August 27, 2015.			
<p>-Tipo de estudio: Coste-utilidad. - Fuente de datos: modelo de Markov. - Perspectiva: No consta - Población del escenario base (datos clínicos del ensayo SQUIRE): Cáncer de pulmón no microcítico escamoso estadio IV o metastásico a tratar en primera línea. - Variables principales de resultado: AVAC. - Horizonte temporal: No consta - Costes incluidos en el estudio: coste de los medicamentos, administración, tratamiento de soporte, efectos adversos y costes médicos asociados. - Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...): Solo en el caso de reacciones adversas se utilizan las tasas médicas de Medicaid. - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3% anual. - Valores de utilidad considerados: Este es un estudio específico para calcular cuál sería el coste adecuado de necitumumab para obtener un coste/QALY de 50.000 a 200.000 \$ por QALY. - Análisis de sensibilidad: Se hace análisis de sensibilidad considerando la desviación estándar de las variables utilizadas para utilidad y diferencias del 20% para los resultados de otras variables. - Conflicto de interés: Independiente, financiación pública del NIH.</p>			
COSTES	Gemcitabina/cisplatino/necitumumab (A)	Gemcitabina/cisplatino (B)	Incrementos
Coste del fármaco	398,70€ (439,58 \$)	170,6€ (188,13 \$)	Coste incremental del fármaco 228 €
Coste total del paciente	934,6€ (1030,43 \$)	80,6€ (882,69 \$)	Coste incremental por paciente 134 €
EFFECTOS	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
AVGs ganados	---	---	Incremento AVGs por paciente 0.154 AVG
AVACs ganados	0,82 AVAC	0,71 AVAC	Incremento AVACs por paciente 0.11 AVAC
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL			CEI
Caso base			45.350€ (50.000 \$) / AVAC
Otros escenarios de interés			90.699 € (100.000) – 136.049€ (150.000)-181.399€ (200.000 \$) / AVAC

Según este estudio, el coste por ciclo de Necitumumab debería ser de 317,40€ (350\$), que por vial serían 158,70€ (175 \$), para obtener un coste/utilidad de 45.350€ (50.000\$) /QALY, con un beneficio neto de 0,11 QALY.

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

Tabla nº 6 Coste Eficacia Incremental (CEI)		Variables continuas					
		Variable evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI
Estudio SQUIRE	Principal	Supervivencia global	11,5 meses	9,9 meses	0,13 años (1,6 meses)	41.127 €	316.362 €/AVG*

*AVG= Año de vida ganado.

Interpretación: Según los datos del estudio SQUIRE y el coste del tratamiento, un año de vida adicional ganado supone un coste de 316.362 €.

Tabla nº7 Coste Eficacia Incremental (CEI)		Análisis de sensibilidad	
Variable	Rango de variación	CEI máximo	CEI mínimo
Coste del fármaco	41.127€ - 3.900€	316.362€/AVG*	30.000€ / AVG

En esta tabla hemos calculado qué coste incremental debería tener el tratamiento con Necitumab para que estuviera en el límite de la eficiencia. El resultado son 3.900€ para una media de 5,7 meses (22,81€/día). Eso supone un coste/ciclo de 479€ y un coste por vial de 239,47€.

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

Con el precio considerado, se obtendrían los datos siguientes:

Tabla nº 8 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
34 CPNM escamoso con expresión EGFR	41.127 €	0,13 años	34 x 41.127€ = 1.398.318 €	34 x 0.13 = 4,42

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 (1.161 pacientes/año).

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 8.399.043 habitantes en 2015, por lo que un hospital de 500 camas atendería 41,5 pacientes/ año con cáncer de pulmón no microcítico escamoso estadio IV o metastásico en 1ª línea.

De ellos, normalmente suelen expresar receptor EGRF el 60-80% de los CPNM escamosos. Consideramos el 80% de la población para el impacto económico.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 34 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional para el hospital de 1.398.318 €. El número años de supervivencia adicionales será de 4,42.

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 primera línea metastásico serán 1.161 pacientes/año, como hemos visto en el apartado anterior. El 80% corresponde a 929 pacientes.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 929 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional para Andalucía de 38.206.983 €. El número estimado de AVG obtenidos durante el periodo de un año sería de 120,77.

Tabla nº 9. 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
929 pacientes CPNM escamoso con expresión EGFR	41.127 €	0,13 años	929 X 41.127 € = 38.206.983 €	929 x 0,13 = 120,77

El número de habitantes de España en 2015 es de 46.423.064, si extrapolamos los datos de Andalucía tenemos que en España se producirán aproximadamente 6.417 nuevos casos/año de CPNM de células escamosas metastásico³². De los cuales, con sobreexpresión de EGFR = 5134 pacientes. (80%)

Estimándose que durante un año serán tratados un total de 5.134 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional a nivel estatal será de 211.146.018 €. El número estimado de AVACs obtenidos será de 667,42.

Tabla nº 10. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, 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
5314 pacientes CPNM escamoso	41.127 €	0,13 años	5134x 41.127 € = 211.146.018 €	5134 x0,13 =667,42 años

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de Necitumumab, añadirlo al tratamiento convencional supondría sumar a los días 1 y 8 otro fármaco con pauta de administración en perfusión iv de 60 minutos.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso, dadas las alternativas, no creemos que la pauta de administración pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento, sin embargo, sí podría influir la adición de efectos adversos o el aumento en las horas de duración del tratamiento completo en los días 1 y 8 de cada ciclo.

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 primera línea son escasas, reduciéndose a un doblete con platino (Cisplatino/Carboplatino más Gemcitabina, vinorelbina, o taxanos).

En este contexto aparece Necitumumab, un nuevo anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que actúa como ligando del receptor EGF y bloquea su acción produciendo, por tanto, inhibición de la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumoral.

La inhibición de este receptor por Necitumumab, a su vez, produce la inhibición de la transcripción celular: disminuyendo así la angiogénesis y proliferación celular, estimulando la apoptosis, e inhibiendo la migración, adhesión e invasión de las células cancerígenas.

En cuanto a los resultados de eficacia obtenidos en el estudio pivotal (ensayo SQUIRE), la variable principal (SG) obtuvo una diferencia de medianas de 1,6 meses con un HR de 0,84 (IC95% 0,74-0,96) y con una p= 0,01.

Por otro lado, los resultados de las variables secundarias son: en SLP la diferencia de medianas es de 0,2 meses con un HR de 0,85 (IC95% 0,74-0,98) y una $p=0,02$. Este resultado prácticamente carece de importancia por sí solo, a causa del mejor resultado de SG, variable final y clínicamente relevante.

Si tenemos en cuenta las consideraciones de ASCO en las que sólo se contemplan como relevantes ganancias en la SG entre 2,5 y 3 meses (24) en CPNM escamoso, los resultados de este estudio no se considerarían clínicamente relevantes.

La diferencia de tasas de respuesta objetiva fue del 2% (IC95% 0,9%-1,3%) y NNT de 140.

En cuanto a los datos de calidad de vida, no se han visto diferencias significativas, no se retrasa el tiempo hasta deterioro. Los resultados obtenidos de los distintos cuestionarios, no aparecen reflejados en el artículo del ensayo clínico, pero sí en el EPAR (20).

En cuanto al análisis de subgrupos por supervivencia global, no se presentan diferencias que muestren interacción. En el artículo publicado, sólo en el factor de la edad parece que puede encontrarse una interacción: el efecto podría ser superior en los pacientes con una edad ≥ 65 - < 70 con un HR= 0,63. Los otros 2 grupos (<65 años o ≥ 70 años) presentarían un peor resultado. No aparece la p de interacción. Se ha calculado la p de homogeneidad relacionada con la Q de Cochrane: $p=0,02241$. Por tanto, podemos considerar que existe interacción en el factor de la edad, al menos con la división de subgrupos que se hace en el artículo publicado.

Sin embargo, el análisis de subgrupos preespecificado incluye el factor edad, pero analizado de forma diferente (20 - 21). En un primer análisis se divide la población entre mayores o menores de 65 años. En un segundo análisis se divide entre mayores o menores de 70 años. Ninguno de los 2 análisis presenta interacción. La falta de preespecificación y plausibilidad biológica de este análisis hace que este hallazgo pueda ser debido probablemente al azar y no parece útil para seleccionar pacientes con un mejor resultado de eficacia.

La mayoría de pacientes incluidos en el ensayo tiene <65 años, 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).

Para aquellos pacientes con EGFR >0 , se ha encontrado una mejora en la supervivencia global, la mediana de supervivencia fue 11,7 meses frente a 10 meses en el brazo control (HR=0,79), pero otro dato destacable del ensayo es que la mayor expresión de EGFR no es predictiva de mejor respuesta al tratamiento con Nectinmumab, ya que no existe interacción entre los grupos con alta o baja expresión de EGFR.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de Nectinmumab que en el del brazo control.

Los eventos adversos **más comunes** relacionados con nectinmumab fueron: hipomagnesemia (30%) y dermatitis acneiforme (15%). En ambos brazos: gastrointestinales (náusea, anorexia, vómitos y estreñimiento), mielosupresión (neutropenia, anemia y trombocitopenia) y síntomas constitucionales (astenia y fatiga).

Dentro de los **más graves** se encuentran: parada cardiorrespiratoria e hipomagnesemia severa; y **severos**, como pueden ser: embolismo pulmonar o diarrea.

La causa de **discontinuación** más común en ambos grupos, fue eventos adversos relacionados con mielosupresión (trombocitopenia y neutropenia).

El número de muertes fue de 9 más en el brazo de Nectinmumab que en el de cisplatino más gemcitabina (teniendo en cuenta que son pacientes con comorbilidades asociadas).

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Nectinmumab (Portrazza®).

9.2 Decisión

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT, por información insuficiente: no se dispone de financiación en España.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Necitumumab (Portrazza®).

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

No procede

9.4 Plan de seguimiento

No procede

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
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. Expósito Hernández, José, Bayo Lozano, Eloisa, Calleja Hernández, Miguel Ángel, Díaz Rodríguez, José Enrique et al. Cáncer de Pulmón : proceso asistencial integrado. 2014; Recuperado a partir de: http://www.csalud.juntaandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/cancer_pulmon_v3?perfil=org.
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
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
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
 12. SchillerJH, HarringtonD, BelaniCP, etal; EasternCooperativeOncologyGroup. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346 (2):92-98.
 13. ScagliottiGV, DeMarinisF, RinaldiM, etal; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublet in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4285-4291.
 14. KellyK, CrowleyJ, BunnPAJr, etal. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3210-3218.
 15. FossellaF, PereiraJR, von Pawel J, etal. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-3024.
 16. Scagliotti GV1, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4285-91.
 17. 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.
 18. Ameratunga M, Pavlakis N, GebSKI 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.
 19. Nick Thatcher, Fred R Hirsch, Alexander V Luft, Aleksandra Szczesna, Tudor E Ciuleanu, Mircea Dediu, Rodryg Ramlau, Rinat K Galiulin, Beatrix Bálint, György Losonczy, Andrzej Kazarnowicz, Keunchil Park, Christian Schumann, Martin Reck, Henrik Depenbrock, Shivani Nanda, Anamarija Kruljac-Letunic, Ra ael Kurek, Luis Paz Ares, Mark A Socinski, for the SQUIRE investigators*. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Junio 2015; 16: 763–74.
 20. EPAR. Portraza. 17 December 2015 EMA/CHMP/511821/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
 21. Sponsor Briefing Document de la FDA. Extraído de: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM453752.pdf>
 22. J. Y. Douillard1*, S. Siena2, J. Cassidy3, J. Tabernero4, R. Burkes5, M. Barugel6, Y. Humblet7, G. Bodoky8, D. Cunningham9, J. Jassem10, F. Rivera11, I. Kocákova12, P. Ruff13, M. Błasińska-Morawiec14, M. Šmakal15, J. L. Canon16, M. Rother17, K. S. Oliner18, Y. Tian19, F. Xu19 & R. Sidhu20. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 25: 1346–1355, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu141 Published online 8 April 2014.
 23. Paz-Ares L, Socinski M.A., Shahidi J, et al. Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE. *Annals of Oncology* 00:1-7, 2016.
 24. 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.
 25. Jin Sheng, MD, Yun-Peng Yang, MD, Yuan-Yuan Zhao, MD, Tao Qin, MD, Zhi-Huang Hu, MD, Ting Zhou, MD, Ya-Xiong Zhang, MD, Shao-Dong Hong, MD, Yu-Xiang Ma, MD, Hong-Yun Zhao, MD, Yan Huang, MD, and Li Zhang, MD. The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Meta-Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. *Medicine*: 94, Number 34, August 2015.

26. Non-small cell lung cancer. Version 4.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
27. Metastatic non-small lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (supplement 5): v1-v27, 2016
28. Treatment for non-small-cell lung cancer. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Next review date: August 2016. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>
29. Ficha técnica Portrazza. Extraído de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125547s000lbl.pdf
30. Luis Paz-Ares, Jörg Mezger, Tudor E Ciuleanu, Jürgen R Fischer, Joachim von Pawel, Mariano Provencio, Andrzej Kazarnowicz, György Losonczy, Gilberto de Castro Jr, Aleksandra Szczesna, Lucio Crino, Martin Reck, Rodryg Ramlau, Ernst Ulsperger, Christian Schumann, Jose Elias A Miziara, Álvaro E Lessa, Mircea Dediu, Beatrix Bálint, Henrik Depenbrock, Victoria Soldatenkova, Raffael Kurek, Fred R Hirsch, Nick Thatcher, Mark A Socinski, for the INSPIRE investigators*. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 328–37. Published Online. February 18, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70046-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70046-X)
31. Información extraída de: <http://www.fdanews.com/articles/174590-lilly-prices-portrazza-at-8000-per-treatment-cycle>.
32. INEbase / Demografía y población / Cifras de población y censos demográficos / Cifras de Población [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm

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 Eugenia Blanco Rivas, Jenifer González Chávez¹, Emilio Jesús Alegre del Rey²
- **Institución en la que trabaja:** 1. Hospital Vithas Xanit Internacional, 2. Hospital Puerto Real.
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA, SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: María Eugenia Blanco Rivas, Emilio Jesús Alegre del Rey
- 2-Tutor/a: Jenifer González Chávez

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 26/09/2016

FIRMA

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: JENIFER GONZÁLEZ CHÁVEZ

Alegaciones al borrador público de: NECITUMUMAB en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y que no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad.		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Alejo Cassinello Hervás. Director Médico Área de Oncología. (Lilly, S.A.)	<p>1.- Valoración clínica y terapéutica:</p> <p>Las recomendaciones generales en cuanto a ganancias en SG que considera la ASCO como clínicamente relevantes, hacen referencia a cualquier nuevo agente terapéutico sin discriminación de tipo o línea de tratamiento tumoral. Sin embargo, tanto la FDA como la EMA han considerado el balance beneficio riesgo de Necitumumab en el contexto de Carcinoma no microcítico de pulmón con histología escamosa, concluyendo que supone una nueva alternativa terapéutica y aprobando su indicación de uso en base a los resultados de eficacia y seguridad del estudio SQUIRE. En el documento no se hace mención específica a los resultados de eficacia en la población de estudio para la que se ha otorgado la indicación de uso según ficha técnica, publicados recientemente (Supervivencia global en la población con una puntuación H >0 para la expresión del EGFR): El HR fue de 0,79 [IC del 95 % 0,69, 0,92] con un valor de p de 0,002. Esto se traduce en una reducción del 21 % del riesgo de muerte en el caso de pacientes con tumores que presentan expresión del EGFR. La mediana de la supervivencia fue de 11,7 frente a 10,0 meses en favor del grupo que recibió el tratamiento que contenía necitumumab (Paz-Ares et al. Ann Oncol. 2016 May 20).</p> <p>Según las Guías ESMO (Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1-v27, 2016): En base a estos resultados, la combinación de Necitumumab con Gemcitabina y Cisplatino representa una nueva opción terapéutica de primera línea de tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado de histología escamosa que exprese EGFR por IHC [I, B; ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) v1.0 score: 1].</p>	<p>Los resultados para el subgrupo de pacientes EGFR>0 se nombran en la evaluación del NICE. Sin embargo, reconocemos que no se exponen explícitamente en el informe por lo que modificamos el análisis por subgrupos en la parte de la validez interna del ensayo, y se describen los resultados obtenidos. (sección 5.2.b)</p> <p>De la misma forma, añadimos la recomendación de las Guías ESMO 2016. (sección 5.4.1).</p>
Alejo Cassinello Hervás. Director Médico Área de Oncología. (Lilly, S.A.)	<p>2.- Evaluación económica:</p> <p>Precios de fármacos correctos calculados a partir del PVL+4% IVA: El precio para Gem y Cis es el notificado (público en el BOT). Para Necitumumab usan el precio aprobado en USA, no en España.</p> <p>Para la combinación de Neci+GC consideramos incorrecto el cálculo del conjunto del tratamiento ya que se debería de hacer el sumatorio completo del coste del ciclo (del triplete) y multiplicarlo por la duración del tratamiento de acuerdo a la SLP obtenida en el estudio SQUIRE. Por el contrario, lo que se ha hecho es que el coste del ciclo con Necitumumab se ha multiplicado por la SLP del EECC (5.7 meses) y calculado el coste del tratamiento con Necitumumab. Por otro lado, el coste del ciclo de la combinación GC se ha multiplicado por la duración del tratamiento (la SLP del ensayo clínico SQUIRE no es la que se ha utilizado (5.5 m del SQUIRE vs 6 mo). A continuación, para el cálculo final del tratamiento del triplete (Neci+GC) se ha sumado la combinación de Necitumumab (con su SLP) y la de GC (con otra SLP), cuando 5.7 m ha sido la SLP del triplete obtenida en el EECC. De cualquier manera la diferencia con lo que se obtendría de forma correcta es</p>	<p>Es cierto que la evaluación económica deberá modificarse cuando Necitumumab tenga precio aprobado en España, por el momento y debido a que aún no tenemos constancia de que se haya aprobado un precio en nuestro país, se ha realizado con el precio disponible según la bibliografía consultada.</p> <p>Para el cálculo del coste de la terapia con Gemcitabina/Cisplatino, se ha multiplicado x 6 que son el número de ciclos que los pacientes reciben tanto en un brazo como en otro. No tiene que ver en este caso la SLP de 5,5 meses, porque en ese período, debido a la periodicidad de cada ciclo que es de 21 días, el doblete ya se habrá terminado de administrar antes de los 5 meses. En el caso de Necitumumab, si se multiplica por 5,7 meses, porque una vez terminado el triplete tras 6 ciclos, los pacientes siguen con Necitumumab hasta progresión.</p> <p>Acceptamos que está mal interpretado el CEI y lo modificamos. (apartado 7.2.b)</p> <p>Modificamos el impacto presupuestario, según datos recogidos del informe publicado por SEOM en el que se indica que el 60-80% de los CPNM sobreexpresan EGFR. Se tiene en cuenta el 80% de la población, sin embargo, es evidente que según el</p>

	<p>pequeña: 42.463,46 € vs. lo correcto que sería 42.396,62 €</p> <p>La cifra que se ha usado como SLP para el cálculo del tratamiento no es adecuada. Se ha multiplicado por 6 m. cuando el ECC muestra que la mediana de la SLP de GC es 5.5 m. La diferencia es de 1.336,34 € vs. 1.224,98 € que sería lo correcto</p> <p>Consideramos un error en la interpretación de la lectura del ratio coste eficacia incremental (CEI=316.362 €/AVG). Se dice que 'por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 41.127 €' (que sale de la diferencia del coste del tratamiento (según SLP) entre el triplete N+CG vs GC), cuando la correcta interpretación del ratio CEI sería que 'un año de vida adicional ganado supone un coste de 316.362 €'.</p> <p>El cálculo del coste que supone el tratamiento de pacientes en Hospital/Comunidad Autónoma/Nacional está hecho a partir del número de pacientes que tienen CPNM escamoso (Se multiplica el número de pacientes con CPNM scc por el coste del tratamiento). Consideramos que no es correcto porque la indicación de uso es en aquéllos que sobreexpresan EGFR (IHK+) (lo que acotaría mucho más la población y, por tanto, el impacto económico en los tres niveles).</p>	<p>número de pacientes el impacto presupuestario varía, al igual que las unidades de eficacia anuales.</p>
--	--	--

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

8.- NIVOLUMAB e IPILIMUMAB en melanoma avanzado primera línea

AUTORES

María Isabel Guzmán Ramos
Emilio J. Alegre del Rey
Dulce Guerra Estévez

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) primera línea

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Noviembre 2016
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	6
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 ⁵	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales ⁵	9
4.5 Farmacocinética ⁵	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.....	17
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	21
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	22
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	22
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	22
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	22
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	22
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	22
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	23
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	23
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	23
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	23
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	23
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	27
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	27
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales ⁵	28
7. AREA ECONÓMICA.....	28
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	28
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	30
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	30
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	30

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	31
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	31
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	31
8.1 Descripción de la conveniencia.....	31
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	31
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	31
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	31
9.2 Decisión.....	32
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	32
9.4 Plan de seguimiento.....	32
10. BIBLIOGRAFÍA.....	33

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ALT: Alanina aminotransferasa
ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system
ATE: Alternativa Terapéutica Equivalente
AST: Aspartato aminotransferasa
BOR: Mejor respuesta global
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDER: Center for Drug Evaluation and Research
CEI: Coste Eficacia Incremental
CL: Aclaramiento
CR: Respuesta completa
CTLA-4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
DOR: Duración de la respuesta
EA: Efecto Adverso
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EMA: European Medicines Agency
EPAR: European Public Assessment Report
ESMO: European Society for Medical Oncology
FDA: Food and Drug Administration
FT: Ficha técnica
G: Grado
GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía
GI: Gastrointestinal
HR: Hazard ratio
ITT: Análisis por intención de tratar
IV: Intravenoso
IVA: Impuesto sobre el valor añadido
LDH: Lactato deshidrogenasa
LSN: Limite superior de normalidad
NCCN: National Cancer Comprehensive Network
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NND: Número necesario para dañar
NNT: Número (de pacientes) necesario a tratar
ORR: Tasa de respuesta
PD1: Receptor de muerte programada 1
PR: Respuesta parcial
PVL: Precio venta laboratorio
RAR: Reducción absoluta del riesgo
RD: Real Decreto
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
SMC: Scottish Medicines Consortium
TTR: Tiempo hasta respuesta
WT: Wild Type

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: Guzmán Ramos MI, Alegre del Rey EJ, Guerra Estévez D. Nivolumab e ipilimumab en melanoma avanzado primera línea. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2016 (revisado junio 2017).

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)**.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Nivolumab+Ipilimumab

Indicación clínica solicitada: Melanoma avanzado (irresecable o metastásico) primera línea.

Autores / Revisores: M^a Isabel Guzmán Ramos*, Emilio Jesús Alegre del Rey**, Dulce Guerra Estévez.

*AGS Sur de Sevilla (Hospital Universitario Virgen de Valme). **Hospital Universitario de Puerto Real.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: No existen 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: Nivolumab+Ipilimumab

Nombre comercial: Opdivo[®]+Yervoy[®]

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb (para ambos fármacos)

Grupo terapéutico:

- **Denominación:** otros antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.
- **Código ATC:** L01XC17

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Procedimiento centralizado

Tabla 1. Presentaciones y precio Nivolumab						
Forma farmacéutica y dosis	Nº unidades por envase	Código	PVL Notificado*	PVL Notificado* (-7,5% + 4% IVA)	Coste por mg	
Opdivo [®] 10mg/ml vial 4 mL (40 mg)	1	706935	570 €	548,34 €	Notificado	Descuento
					13,7 €	9,17 €
Opdivo [®] 10mg/ml vial 10 mL (100 mg)	1	706934	1.425 €	1.370,85 €		
Tabla 2. Presentaciones y precio Ipilimumab						
Forma farmacéutica y dosis	Nº unidades por envase	Código	PVL Notificado*	PVL Notificado* (-7,5% + 4% IVA)	Coste por mg	
Yervoy [®] 5 mg/ml	1	682152	4.250 €	4.088,76 €	Notificado	Descuento

vial 10 mL (50 mg)						
Yervoy® 5 mg/ml vial 40 mL (200 mg)	1	682084	17.000 €	16.354 €	81,77 €	48,65 €

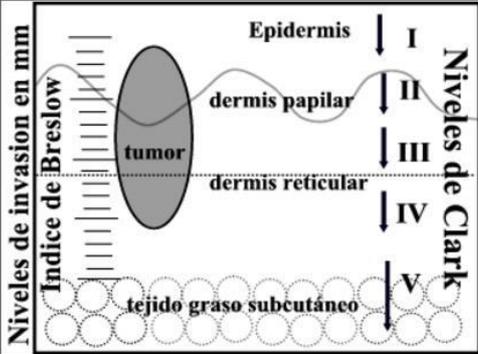
*Información obtenida del nomenclátor

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 3. Descripción del problema de salud¹

Definición	El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en mucosas, retina o meninges. Un 3% de los pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario). El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. Representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, siendo el responsable del 80% de muertes por este tipo de tumor.																									
Principales manifestaciones clínicas	<p>Se han descrito clásicamente 4 formas clínico-patológicas de melanoma cutáneo en relación a la localización anatómica y a su evolución.</p> <p>1. <u>Melanoma de extensión superficial</u>: es la forma más frecuente de melanoma, representa el 70% de los casos. Puede localizarse en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso de los varones y en las extremidades inferiores de las mujeres.</p> <p>2. <u>Melanoma nodular</u>: es la segunda forma de melanoma en frecuencia, representando un 10-15% de los casos. Puede desarrollarse en cualquier localización, siendo discretamente más frecuente en torso de los varones y en las piernas de las mujeres.</p> <p>3. <u>Lentigo Melanoma</u>: consiste en una lesión pigmentada que se observa en áreas expuestas (con daño solar intenso), especialmente en cara y el cuello de personas mayores.</p> <p>4. <u>Melanoma lentiginoso acral</u>: es el menos frecuente, representando un 2-8% de los melanomas, pero es la forma más frecuente de melanoma en personas de raza negra y asiáticos. Se localiza especialmente en palmas, plantas, y región periungueal.</p> <p>Otras formas menos frecuentes de melanoma son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melanoma de mucosas: mucosa genital, oral, tubo digestivo o conjuntiva ocular. - Melanoma desmoplásico: caracterizado por una tendencia a las recidivas locales múltiples y con gran capacidad de infiltración local y desarrollo de metástasis. - Melanoma ocular: supone menos del 5% de los melanomas y no parece guardar relación con la exposición solar. El patrón de mutaciones de estos melanomas difiere del de los cutáneos o mucosos. La mortalidad es elevada por la tendencia a la diseminación, especialmente hepática. <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <caption>Tabla III Formas clínicas de melanoma maligno</caption> <thead> <tr> <th>Tipo</th> <th>%</th> <th>Edad media</th> <th>Duración de la fase radial</th> <th>Localización</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Extensión superficial (SSMM)</td> <td>70%</td> <td>44</td> <td>1-7 años</td> <td>Cualquier localización, especialmente en el torso de varones y en las piernas de mujeres</td> </tr> <tr> <td>Nodular</td> <td>10-15%</td> <td>53</td> <td>meses-2 años</td> <td>Cualquier localización</td> </tr> <tr> <td>Lentigo melanoma maligno</td> <td>5%</td> <td>65</td> <td>5-20 años</td> <td>Áreas expuestas especialmente en la región malar y pretemporal</td> </tr> <tr> <td>Acral</td> <td>2-8%</td> <td>65</td> <td>1-3 años</td> <td>Palmas, plantas, lecho ungueal, superficies mucosas</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo	%	Edad media	Duración de la fase radial	Localización	Extensión superficial (SSMM)	70%	44	1-7 años	Cualquier localización, especialmente en el torso de varones y en las piernas de mujeres	Nodular	10-15%	53	meses-2 años	Cualquier localización	Lentigo melanoma maligno	5%	65	5-20 años	Áreas expuestas especialmente en la región malar y pretemporal	Acral	2-8%	65	1-3 años	Palmas, plantas, lecho ungueal, superficies mucosas
Tipo	%	Edad media	Duración de la fase radial	Localización																						
Extensión superficial (SSMM)	70%	44	1-7 años	Cualquier localización, especialmente en el torso de varones y en las piernas de mujeres																						
Nodular	10-15%	53	meses-2 años	Cualquier localización																						
Lentigo melanoma maligno	5%	65	5-20 años	Áreas expuestas especialmente en la región malar y pretemporal																						
Acral	2-8%	65	1-3 años	Palmas, plantas, lecho ungueal, superficies mucosas																						
Incidencia y prevalencia	<p>La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año. Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 44 años y una incidencia máxima a partir de los 65 años. Según el registro nacional de melanoma de la "Academia Española de Dermatología y Venereología" en nuestro país el melanoma es ligeramente más común en las mujeres (57,2%), siendo el subtipo histológico más frecuente el de extensión superficial (60%). La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afectando a todas las edades (solo superado por los cánceres de hígado y tiroides). A pesar del aumento del número de casos, la mortalidad permanece estable, probablemente en relación con la mejoría diagnóstica y precocidad quirúrgica.</p> <p>El 95% de los casos son melanomas cutáneos, siendo de "novo" un 75% de ellos, mientras que el 25% restante lo hace sobre un nevus previamente presente. Al diagnóstico aproximadamente el 85% de los melanomas son localizados, siendo solo un 5% los que se diagnostican en estadio metastásico de inicio. El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma.</p>																									

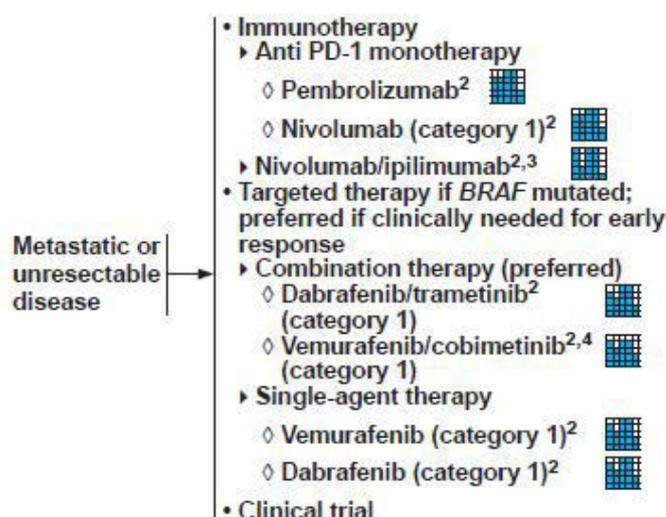
	<p>Los factores epidemiológicos y de riesgo que más se han asociadas al melanoma son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Edad: Aunque cada vez se diagnostican en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida. El 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años. Parece existir una correlación entre la edad y el grosor: los pacientes ancianos tienen un grosor Breslow mayor que los jóvenes y por tanto un peor pronóstico. 2.- Sexo: el melanoma es ligeramente más frecuente en las mujeres, aunque en general, tiene mejor pronóstico que en los varones. 3.- Factor racial: Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros. Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca. 4.- Presencia de nevus: número elevado de nevus, nevus atípicos, nevus congénitos gigantes. Los siguientes se consideran signos de sospecha en una lesión pigmentada: la asimetría; los bordes imprecisos; color cambiante; diámetro superior a 6 mm; elevaciones papulosas en la superficie del nevus; antecedentes familiares; grosor irregular en diferentes zonas del nevus; presencia de hemorragia. 5.- Factores Genéticos: si hay historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior. 6.- Luz solar y situación demográfica: relación directa, más frecuentes en zonas del ecuador. 7.- Inmunodepresión: mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa.
Evolución / Pronóstico	<p>El pronóstico del melanoma depende en gran parte del estadio en que se encuentre. También influyen una serie factores clínicos, histológicos, moleculares y bioquímicos, que varían, según estadio:</p> <p>Estadios localizados (I-II): tiene un buen pronóstico, con una tasa de supervivencia del 95% a 10 años. El factor pronóstico más importante en este estadio es el espesor de Breslow. La tasa de supervivencia para tumores de ≤ 1 mm de Breslow es mayor del 90% y a medida que aumenta el espesor de Breslow disminuye la supervivencia, de forma que si el tumor supera los 4 mm de espesor la supervivencia no alcanza el 60%. Otros factores pronósticos en el estadio localizado son: presencia de ulceración y nivel de invasión de Clark.</p>  <p>Estadio III: Los principales factores pronósticos en este estadio son la presencia de Adenopatías locorreionales afectadas (siendo en general la supervivencia del 45% a los 5 años cuando hay ganglios afectados), presencia de metástasis en tránsito o satelitis.</p> <p>Estadio IV: El pronóstico en este estadio es muy pobre con una supervivencia a los 5 años, menor al 5%. En presencia de metástasis viscerales, la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 7-9 meses. Los principales factores que influyen en el pronóstico de este estadio son: la localización metastásica (las localizaciones hepáticas, gastrointestinales y cerebrales tienen peor pronóstico), número de localizaciones metastásicas., tiempo libre de progresión (mejor si es superior a 12 meses), estado general, niveles de LDH (un valor elevado de LDH se correlaciona con peor supervivencia), cirugía de metástasis (la resección de las metástasis, mejora la supervivencia, especialmente las metástasis pulmonares, hasta un 10% de largos supervivientes).</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>El método que se usa para estadificar el melanoma se basa principalmente en el grosor del tumor y en la diseminación a ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo, estadificándose en 4 estadios:</p> <p>Estadio 0: Tumor localizado en la capa externa de la piel sin invadir los tejidos más profundos.</p> <p>Estadio I: El tumor tiene un grosor < 2 mm y no afecta a los ganglios linfáticos.</p> <p>Estadio II: El tumor tiene un grosor > 2 mm y no afecta a los ganglios linfáticos.</p> <p>Estadio III: Ganglios linfáticos afectados o presencia de tumores satélites alrededor de la lesión principal.</p> <p>Estadio IV: El tumor afecta a órganos a distancia.</p>

Carga de la enfermedad*	La mortalidad por melanoma en España en el año 2013 fue de 986 pacientes. Tasa ajustada de 1,9/100.000 pacientes/año para hombres (n=581) y 1,04/100.000 para mujeres (n=405).
-------------------------	--

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en: inmunoterapia, quimioterapia y terapia dirigida frente a BRAF² en monoterapia o en combinación con inhibidores de MEK.

Actualmente, en las guías National Cancer Comprehensive Network (NCCN) la opción preferente de tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irresecable) sin tratamiento previo es la inmunoterapia ya sea con los antiPD1 en monoterapia, nivolumab y pembrolizumab, o con la combinación nivolumab+ipilimumab, excepto para aquellos pacientes con mutaciones BRAF, que clínicamente necesitan una respuesta rápida, en los que la opción preferente son los inhibidores BRAF en combinación con inhibidores MEK, dabrafenib/trametinib y vemurafenib/cobimetinib. Los inhibidores BRAF también pueden ser usados en monoterapia, aunque se han visto peores resultados. A la progresión o tras máximo beneficio clínico de los inhibidores BRAF la opción preferente (categoría 1) es ipilimumab³.



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Pembrolizumab ⁴	Nivolumab ⁵	Ipilimumab ⁶	Dabrafenib Trametinib ⁷	Vemurafenib Cobimetinib ⁸
Presentación	Keytruda® viales 50 mg	Opdivo® viales 40 y 100 mg	Yervoy® Viales 50 y 200 mg	Tafinlar® cap 50 mg y 75 mg Mekinist comp 0,5 mg y 2 mg	Zelboraf® comp 240 mg Cotellic comp 20 mg
Posología	2 mg/kg IV cada 3 semanas	3 mg/kg IV cada 2 semanas	3 mg/kg IV cada 3 semanas, cuatro dosis	Dabrafenib 150 mg (2 comp de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg) Trametinib 2 mg (un comp)	Vemurafenib 960 mg (4 comp de 240 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg) Cobimetinib 60 mg (3 comp de 20 mg) una vez al día durante 21 días seguidos de un periodo

				una vez al día	de descanso de 7 días
Indicación aprobada en FT	Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos	Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos en monoterapia o en combinación con ipilimumab	Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en pacientes adultos	Dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva	Vemurafenib en monoterapia o en combinación con cobimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva
Efectos adversos	<u>Frecuentes (> 10%)</u> fueron fatiga, erupción, prurito, diarrea, náuseas y artralgia. La mayoría de estas fueron de Grado 1 o 2. Los <u>más graves</u> fueron relacionados con el sistema inmunitario y asociados a la perfusión.	<u>Frecuentes (≥ 10%)</u> Fatiga, erupción cutánea, prurito, diarrea, náuseas y disminución del apetito. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1-2) <u>Inmunológicas</u>	<u>Frecuentes (>10%)</u> fueron diarrea, erupción, prurito, cansancio, náuseas, vómitos, disminución del apetito y dolor. <u>Inmunológicas</u> (en el 60% de pacientes) diarrea, enterocolitis, perforación intestinal, hepatitis, rash, Sde. Lyell, miastenia, Guillain-Barré, endocrinopatías.	<u>Frecuentes (≥20%)</u> del tratamiento combinado: pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, prurito, artralgia, hipertensión, vómitos y tos.	Artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito.
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Tratamiento oral	Tratamiento oral
Conveniencia	El paciente tiene que venir cada 3 semanas Duración perfusión: 30 min	El paciente tiene que venir cada 2 semanas. Duración perfusión: 60 min	Son 4 ciclos. Duración perfusión: 90 min En desuso en 1º L	Tratamiento en casa. Tomar en ayunas ambos fármacos. Trametinib requiere conservación en nevera.	Tratamiento en casa

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Dacarbazina ⁹	Fotemustina ⁹	Temozolamida ⁹	Paclitaxel-Albúmina ⁹	Carboplatino+ Paclitaxel ⁹
Presentación	Viales de 500 mg y 1000 mg	Vial 208 mg	Temozolamida caps 5 mg	Abraxane vial 100 mg y 250 mg	Carboplatino Paclitaxel
Posología	<p>MONOTERAPIA 200-250mg/m² durante 5 días cada 3 semanas 1200mg/m² día 1 cada 21 días</p> <p>COMBINACIÓN Dacarbazina: 500mg/m² día 1. Carboplatino:*mg día 1. Cada 28 días (Bioquimioterapia: puede añadirse Interferon α 2b 3MUI/m² días 1,3,5, en ciclos de 28 días)</p> <p>Dacarbazina: 800mg/m² día 1. Cisplatino 20mg/m² días 1 a 4. Vinblastina 1,2mg/m² días 1 a 4. Cada 21 días. (puede añadirse Interferon α 2b y IL-2)</p>	<p>INDUCCIÓN 100mg/m² días 1,8,15 cada 28 días</p> <p>MANTENIMIENTO 100mg/m² día 1 cada 21 días</p>	200 mg/m ² /día durante 5 días cada 28 día	150 mg/m ² , una vez a la semana, en infusión i.v de 30 minutos, durante 3 semanas, seguido de 1 semana de reposo (ciclos de 28 días)	Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m ² iv. / 21 días
Indicación aprobada en FT	Melanoma metastásico	Indicada en melanoma metastásico, especialmente metástasis cerebrales. No aprobada por la FDA. Siempre en monoterapia.	No indicación aprobada en melanoma	No indicación aprobada en melanoma	No indicación aprobada en melanoma

Efectos adversos	Fatiga, mielotoxicidad, gastrointestinales (náuseas y vómitos) y síndrome gripal. Complicación poco frecuente pero grave: necrosis hepática por oclusión venosa (controles hepáticos).	Hepática, GI, síndrome gripal, mayor alopecia y mielotoxicidad que dacarbazina.	Frecuente mielosupresión transitoria al final del ciclo de 28 días. Las toxicidades no hematológicas más comunes fueron leves (náuseas y vómitos).	Los más frecuentes son anemia, neuropatía, fatiga, leucopenia y neutropenia.	Rash, síndrome mano-pie y trombocitopenia.
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Tratamiento oral	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día
Conveniencia	Visitas frecuentes a hospital de día	Visitas frecuentes a hospital de día	Tratamiento en casa	Visitas frecuentes a hospital de día	Visitas frecuentes a hospital de día

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano obtenido por tecnología recombinante, que bloquea específicamente la señal inhibitoria del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) sobre sus ligandos CD80/CD86. El CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Ipilimumab potencia la activación y proliferación de los linfocitos T, así como la infiltración de los linfocitos en los tumores, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T¹⁰.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor⁵.

La combinación de Nivolumab (anti-PD-1) e Ipilimumab (anti-CTLA-4) produjo una mejora en la respuesta antitumoral en melanoma metastásico. En modelos de tumores sinérgicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica⁵. En el ensayo pivotal fase III se ha asociado con una mejora en la supervivencia libre de progresión comparada con Nivolumab o ipilimumab en monoterapia. Se desconoce el impacto en la supervivencia global.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

La combinación Nivolumab+Ipilimumab fue aprobada por la **FDA** el 30 de septiembre de 2015 y por la **EMA** el 1 de abril de 2016 para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración⁵.

Fase de inducción: Nivolumab 1 mg/kg (vía iv durante 60 min), en combinación con Ipilimumab 3 mg/kg, (vía iv durante 90 min), cada 3 semanas (x 4 dosis).

Se debe administrar Nivolumab en primer lugar seguido de ipilimumab en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Fase de mantenimiento: Nivolumab 3 mg/kg (vía iv durante 60 min) cada 2 semanas.

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta intolerancia.

No se recomienda la escalada ni reducción de dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la interrupción permanente o la suspensión de alguna dosis se describen en la ficha técnica del producto.

4.4 Utilización en poblaciones especiales⁵.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de nivolumab + ipilimumab en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No es necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal **leve o moderada**. Los datos de pacientes con insuficiencia renal **grave** son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática: no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática **leve**. Los datos de pacientes con insuficiencia hepática **moderada o grave** son demasiado limitados para sacar conclusiones en estas poblaciones. OPDIVO se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × a 3 × el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).

4.5 Farmacocinética⁵.

Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó en un 35%, mientras que no hubo efecto sobre el CL de ipilimumab.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR¹¹ de la EMA (publicado en abril de 2016) y del informe CDER¹² de la FDA (publicado en septiembre de 2015). En los mismos se describen tres ensayos: un fase I, que es un estudio dosis respuesta, donde se decide la pauta posológica más adecuada para la combinación nivolumab+ipilimumab; y dos ensayos clínicos aleatorizados: un fase II, en el que se compara la combinación nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab y un fase III, por el cual se le concede la autorización, en el que se compara la combinación vs a nivolumab, aunque de forma exploratoria. Esta es la comparación de interés para el posicionamiento ya que, como se especifica en el apartado 3.2.b, actualmente ipilimumab en primera línea de melanoma metastásico está en desuso.

A fecha 3 de noviembre de 2016, se realiza búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando la aplicación "Clinical Study Categories", filtro "narrow" y palabras claves "ipilimumab AND nivolumab AND melanoma". Se obtienen cinco estudios, de los cuales, dos son ensayos clínicos aleatorizados que hacen referencia a los fármacos e indicación que se pretenden evaluar en este informe y que son los mismos a los que hace referencia el informe de evaluación EPAR de la EMA y por el que se le concede la autorización. Por tanto, y dado que la comparación de interés se trata en el ensayo pivotal¹³, se considera éste para realizar la evaluación y posicionamiento del régimen de combinación nivolumab+ipilimumab frente a nivolumab.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 5. Variables empleadas en el ensayo clínico fase III¹³

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables principales co-primarias	Supervivencia Global (SG)	Tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa.	Final
	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de progresión* o muerte, lo que ocurra primero.	Intermedia (predictiva)
Variables secundarias	Tasa de respuesta (ORR)	Nº de sujetos con mejor respuesta global (BOR)** de una respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR) dividido por el número de sujetos asignados al azar para cada grupo de tratamiento.	Intermedia (predictiva)

	Calidad de vida relacionada con salud (HRQoL)	Se evaluó mediante el cuestionario QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC).	Final
Variables exploratorias	- Duración de la respuesta (DOR) - Tiempo hasta respuesta (TTR)	- DOR: tiempo entre la fecha de la primera respuesta documentada (CR o PR) hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero. - TTR: tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la primera respuesta documentada (CR o PR).	Intermedias (predictivas)
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Incidencia de reacciones adversas de cualquier grado y de Grado \geq 3	Proporción de pacientes que sufren cada una de las reacciones adversas especificadas.	Final

* Desde el inicio del estudio la progresión fue juzgada por el investigador según criterios RECIST. Posteriormente, en junio de 2015 se añade un segundo evaluador, un radiólogo independiente que revisará las imágenes para juzgar la progresión.

** La respuesta se mide por criterios RECIST, inicialmente a las 12 semanas de la aleatorización, luego cada 6 semanas hasta la semana 49 y posteriormente cada 12 semanas hasta progresión o muerte.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. Resultados del EC pivotal¹³ (CHECKMATE 067)

-Nº pacientes: 945 pacientes aleatorizados en proporción 1:1:1 (316 nivolumab, 314 nivolumab+ipilimumab y 315 ipilimumab).
 -Diseño: estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego (investigador y paciente) de Nivolumab en monoterapia o combinado con Ipilimumab vs Ipilimumab en monoterapia en sujetos no previamente tratados con Melanoma avanzado (metastásico o irrecable). Formalmente diseñado para la comparación entre el régimen de combinación e ipilimumab y entre nivolumab e ipilimumab; la comparación entre el régimen de combinación y nivolumab se considera exploratoria.
 -Tratamiento:
 • Brazo A: Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas
 • Brazo B:
 o Fase de inducción: Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas (x 4 dosis)
 o Fase de mantenimiento: Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas
 • Brazo C: Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas
 -Subgrupos: los pacientes se estratifican en función de:
 • Expresión PD-L1: positivo (\geq 5%) o negativo (<5%)/indeterminado
 • Metástasis: M0/ M1a/ M1b o M1c
 • BRAF V600: WildType (WT) o mutación positiva
 -Criterios de inclusión:
 1. Edad \geq 18 años
 2. ECOG 0-1. (Desviación del protocolo: los pacientes tenían ECOG 0-1 en momento de inclusión pero presentaron ECOG de 2 al inicio del tratamiento).
 3. Diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma estadio III (irrecable) o IV (metastásico).
 4. Pacientes naive (sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada). Se permitió el tratamiento anterior adyuvante o neoadyuvante si habían finalizado al menos 6 semanas antes de la asignación al azar y todos los eventos adversos relacionados habían vuelto a la normalidad o se habían estabilizado.
 5. Enfermedad medible (mediante tomografía computarizada o resonancia magnética) de acuerdo con los criterios RECIST.
 6. Estado de la mutación BRAF V600 conocido.
 7. Disponibilidad de tejido tumoral metastásico o inoperables (archivo o muestras recientemente biopsia) para la evaluación del estado de PDL1.
 -Criterios de exclusión:
 1. ECOG \geq 2
 2. Metástasis cerebrales activas
 3. Melanoma ocular
 4. Enfermedad autoinmune
 5. Tratamiento sistémico con corticoides (dosis equivalente a >10 mg/día de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días siguientes a la administración del fármaco en estudio. Tratamiento inhalado y tópico fue permitido en ausencia de enfermedad autoinmune activa.
 6. Tratamiento previo con un anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 u otro fármaco específicamente dirigido a la coestimulación de células-T u otras vías de control de la inmunidad.
 - Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT)
 - Cálculo de tamaño muestral: 915 pacientes fueron requeridos para estudiar las variables co-primarias SLP (alfa=0.01) y SG (alfa=0.04). El error tipo I de 0,05 se reparte entre las variables co-primarias.
 • Para SLP: mínimo requerido de seguimiento de 6 meses. Se evalúa a los 9 meses. Potencia del 83% para detectar un HR de 0,71 con un error tipo I de 0,005.
 • Para SG: mínimo requerido de seguimiento de 22 meses. Se evalúa a los 28 meses. Potencia del 99% para detectar un HR de 0,65 con un error tipo I de 0,02.

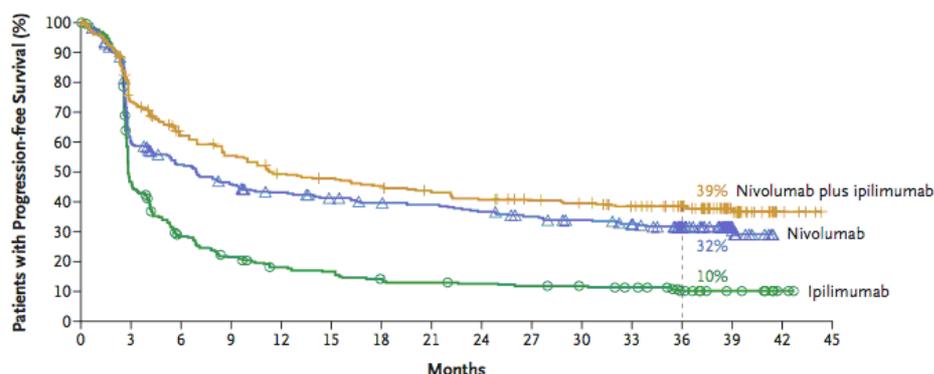
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Nivolumab+Ipilimumab (N=314)	Nivolumab (N=316)	Ipilimumab (N=315)	Diferencia HR (IC 95%)	p
Variable principal co-primaria:					
en amarillo la comparación de interés					

SG (meses)	No alcanzada en el momento del análisis	37,6 (29,1-no alcanzado)	19,9 (16,9 – 24,6)	Nivolumab+Ipilimumab vs Ipilimumab: 0,55 (IC95% 0,45-0,69)	p< 0,001		
				Nivolumab vs Ipilimumab: 0,65 (IC95% 0,53-0,80)	P<0,001		
				Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab (análisis descriptivo): 0,85 (IC95% 0,68 – 1,07)	P> 0,05		
SLP (mediana en meses) (IC 95%)	11.5 (8.9 - 22.2)	6.9 (4.3 - 9.5)	2.9 (2.8 - 3.4)	Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab: 4.6 meses; HR=0,76 (IC95% 0,62 - 0,95)	p< 0,05		
				Nivolumab+Ipilimumab vs Ipilimumab: 8,6 meses; HR=0,42 (IC99,5% 0,32-0,56)	p< 0,0001		
				Nivolumab vs Ipilimumab: 4 meses; HR=0,55 (IC99,5% 0,42-0,73)	p< 0,0001		
% pacientes sin progresión:				Diferencia (IC 95%) solo para la comparación de interés Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab	p	NNT (IC95%)*	
- A los 6 meses	62 (56 - 67)	52 (46 - 57)	29 (24 - 34)	10 (2,31 - 17,69)	< 0,05	10 (5,65-43,5)	
- A los 12 meses	49 (44 - 55)	42 (36 - 47)	18 (14 - 23)	7 (-0,76 - 14,76)	> 0,05	-	
- A los 18 meses	46 (41 - 52)	39 (34 - 45)	14 (10 - 18)	7 (-0,70 - 14,70)	> 0,05	-	
Variables secundarias (en diferencias se muestra solo la comparación de interés Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab)							
ORR -%Respondedores (IC 95%)	57,6 (52,0 – 63,2)	43,7 (38,1 - 49,3)	19,0 (14,9 - 23,8)	OR= 1,76 (1,28 – 2,41)	≤ 0,05	7,16 (4,61 - 16,02)	
• RC	11.5%	8.9%	2.2%	2,6 (- 2,12 – 7,32)	> 0,05	-	
• RP	46.2%	34.8%	16.8%	11,4 (3,78 – 19,02)	< 0,05	9 (5.26 - 26.42)	
• EE	13.1%	10.8%	21.9%	2,30 (-2,76 – 7,36)	> 0,05	-	
-%No respondedores	22.6%	37.7%	48.9%	14,7 (7,64 – 21,76)	< 0,05	7 (4,6 - 13.9)	
Calidad de vida	Se evaluó mediante cuestionario, con una tasa de cumplimentación cercana al 90% . En la evaluación de los mismos no se observan diferencias significativas en la percepción de la calidad de vida global entre los tres grupos de tratamiento.						

En color verde: resultados de SG publicados en: *Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017 Sep 11. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.*

Figuras 1A y 1B. Supervivencia libre de progresión y Supervivencia global (curvas Kaplan-Meier) (población ITT)

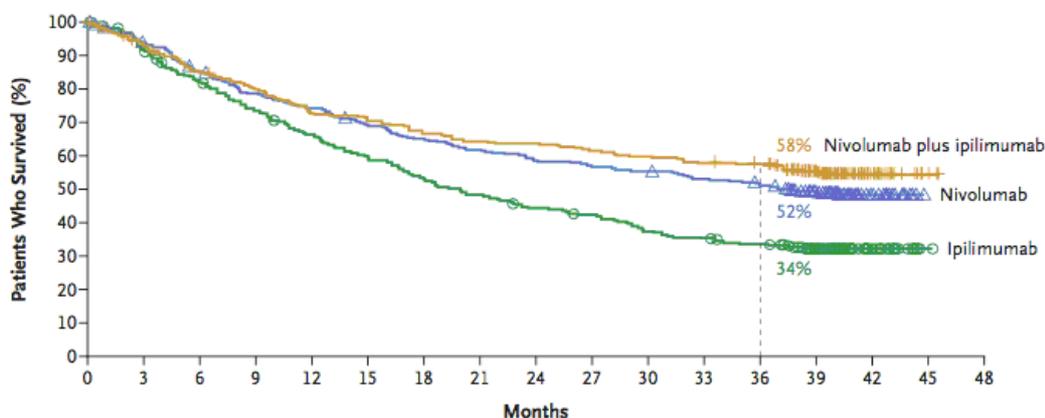
A Progression-free Survival



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

B Overall Survival



No. at Risk

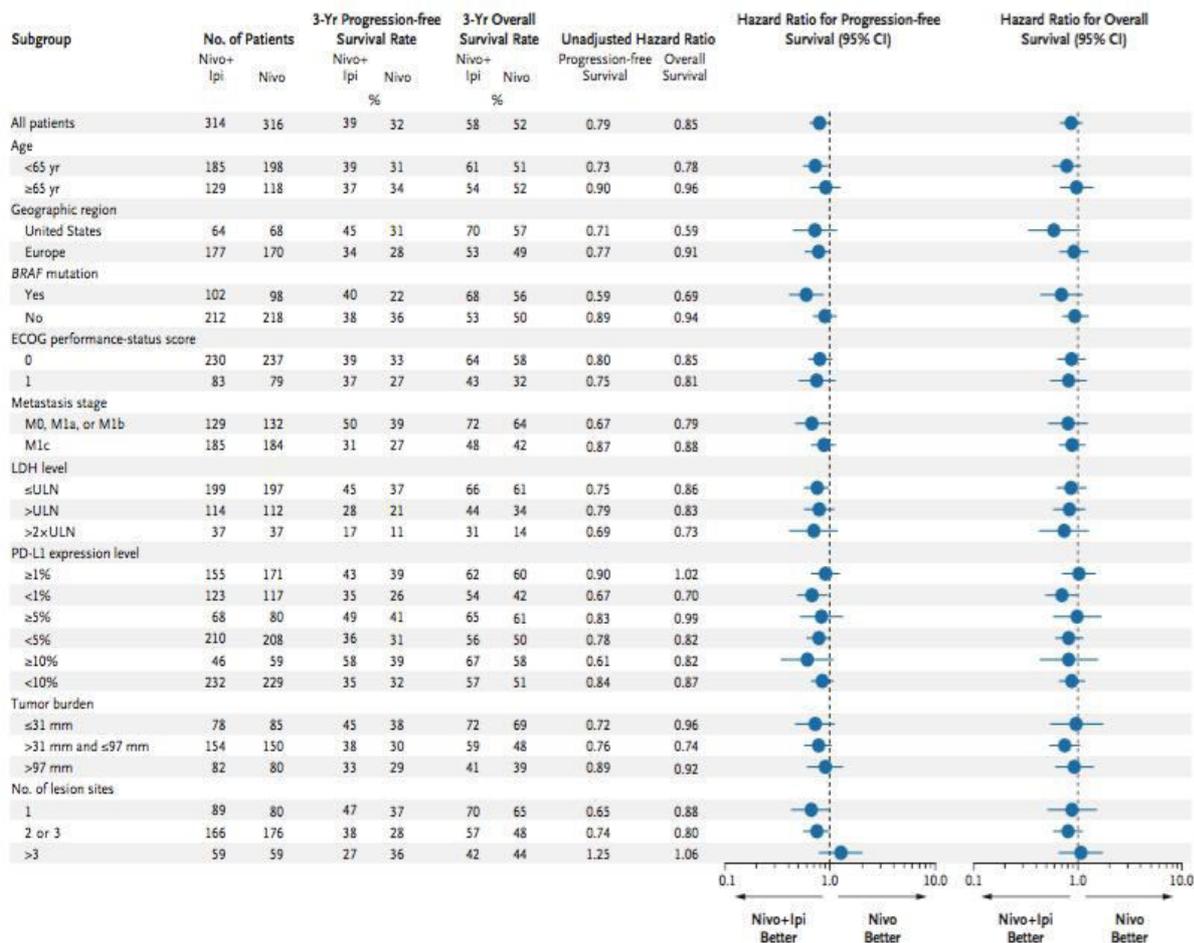
Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J. J., Cowey, C. L., ... & Smylie, M. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*.

Resultados por subgrupos para la variable co-primaria SLP (meses):					
Variable evaluada en el estudio	Nivolumab+Ipilimumab (n=314)	Nivolumab (n=316)	Ipilimumab (n=315)	Diferencia HR (IC95%)	P (interacción)
BRAF (en diferencias se muestra sólo la comparación nivo+ipi vs. nivo)					
No mutados (WT) (mediana en meses)	11.27 (8.34 - 22.18)	7.13 (4.86 - 14.29)	2.83 (2.76 - 3.09)	4,14 meses HR=0.87 (0.67 - 1.13)	0.0799

Mutados		15.54 (8.02 - NA)	5.62 (2.79 - 9.30)	4.04 (2.79 - 5.52)	9,92 meses HR=0.58 (0.40, 0.84)	
PD-L1 (se muestra sólo la comparación Nivo+Ipili vs Nivo)						
Corte: 5%	< 5%	11.1 (8.0, 22.2)	5.3 (2.8, 7.1)	2.8 (2.8, 3.1)	5,8 0.74 (0.58, 0.96)	0.2732
	≥ 5%	NA (9.7, NA)	22.0 (8.9, NA)	3.9 (2.8, 4.2)	0.87 (0.54, 1.41)	
Corte: 1%	< 1%	11.2 (6.9, 23.0)	2.8 (2.8, 5.1)	2.8 (2.7, 3.0)	8,4 meses 0.60 (0.43, 0.84)	0.0267
	≥ 1%	12.4 (8.7, NA)	14.0 (7.0, NA)	3.9 (2.8, 4.2)	0.94 (0.69, 1.28)	
-Calculadoras utilizadas: CASPe; SIGN						

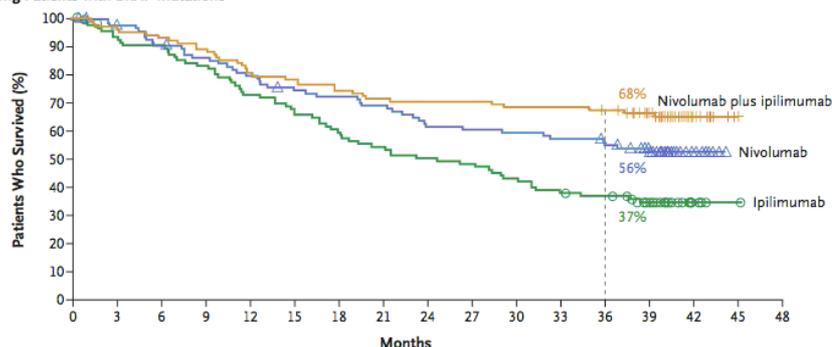
Figura 2. Análisis por subgrupos de la Supervivencia global y Supervivencia libre de progresión a los 3 años.



Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J. J., Cowey, C. L., ... & Smylie, M. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*.

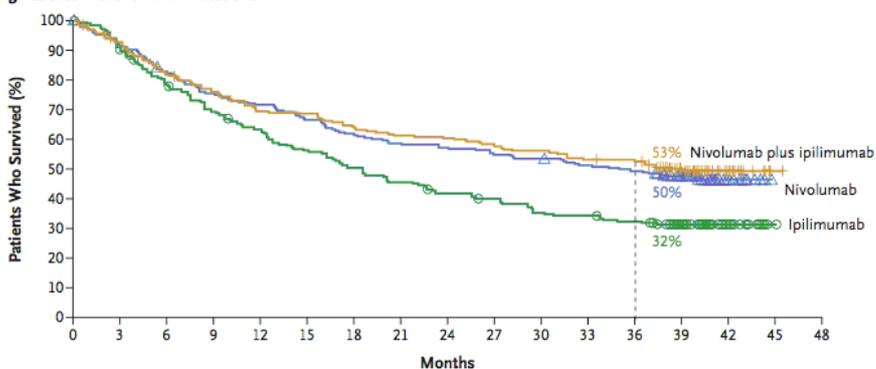
Figura 3. Supervivencia global en pacientes con y sin mutación BRAF

A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations



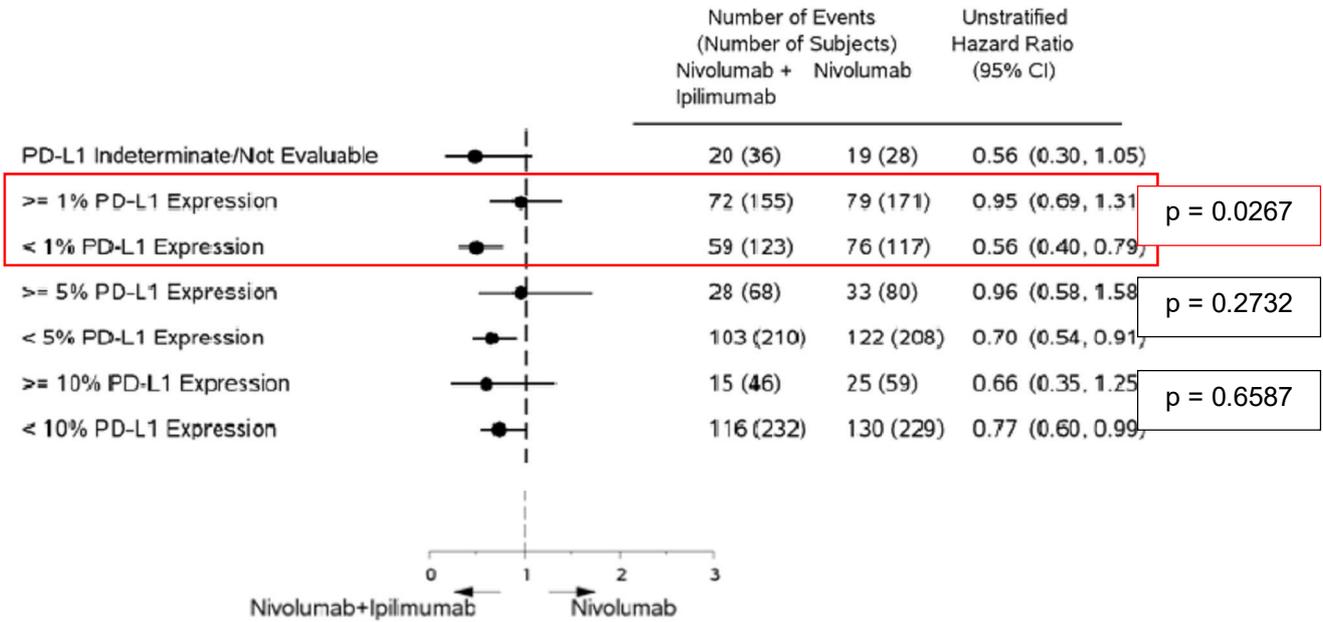
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab plus ipilimumab	102	98	95	90	82	79	76	73	72	72	70	70	68	54	11	1	0
Nivolumab	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	55	53	50	40	9	0	0
Ipilimumab	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	41	37	35	22	4	1	0

B Overall Survival among Patients without BRAF Mutations



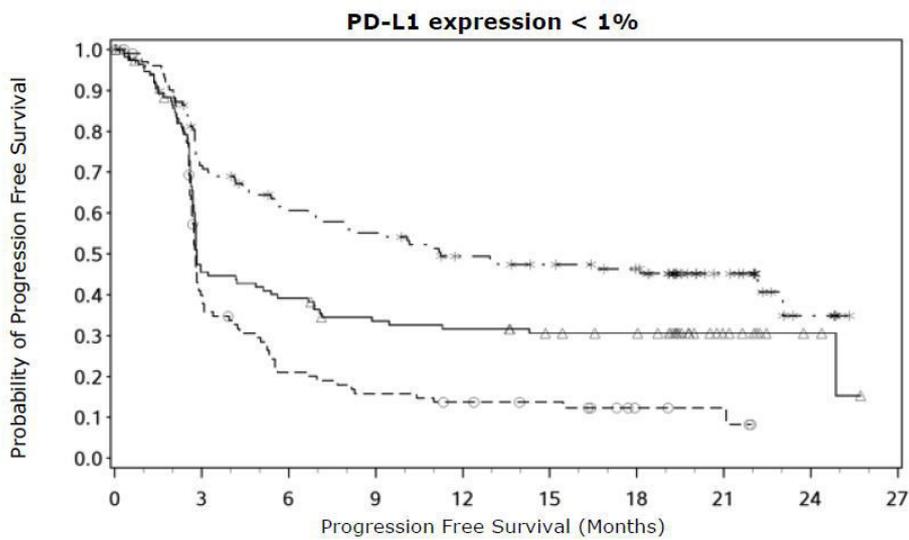
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab plus ipilimumab	212	194	170	157	144	142	133	127	126	120	116	110	109	77	16	2	0
Nivolumab	218	199	179	163	155	144	134	127	124	119	116	110	106	80	19	0	0
Ipilimumab	215	194	165	146	132	117	105	95	86	81	72	70	65	46	16	1	0

Figura 4. Forest Plot de SLP para el subgrupo PD-L1 en la comparación Nivo+Ipili vs Nivo



Europeans Medicines Agency. Opdivo® EPAR Product Information. [cited 2016 Nov 23]

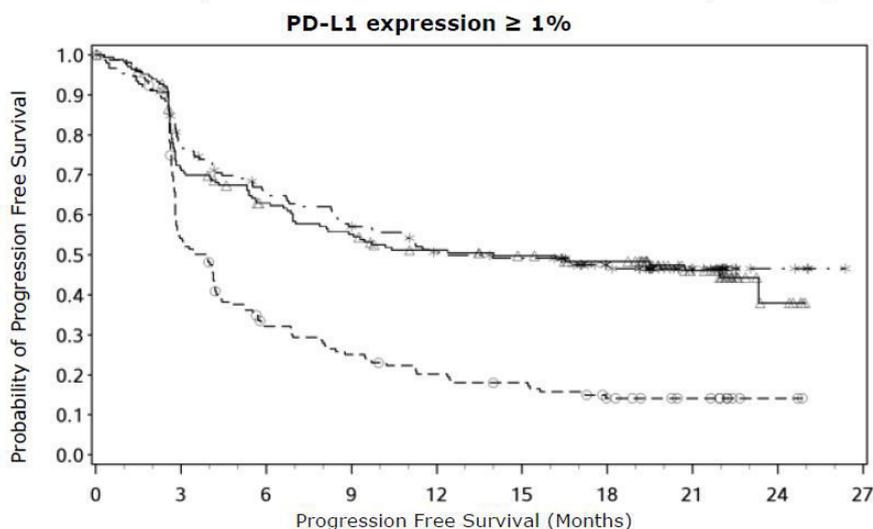
Figura 5. SLP en función de la expresión PD-L1



Number of Subjects at Risk										
Nivolumab + Ipilimumab										
123	8	65	59	50	46	41	18	4	0	
	2									
Nivolumab										
117	5	43	35	33	29	27	11	3	0	
	0									
Ipilimumab										
113	3	20	15	12	10	4	3	0	0	
	9									

- *--- Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/123), median and 95% CI: 11.24 (6.93, 23.03)
 - Δ— Nivolumab (events: 77/117), median and 95% CI: 2.83 (2.76, 5.13)
 - Ipilimumab (events: 87/113), median and 95% CI: 2.79 (2.66, 2.96)
- Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.39 (0.28, 0.54)
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.65 (0.48, 0.88)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.60 (0.43, 0.84)

Europeans Medicines Agency. Opdivo® EPAR Product Information. [cited 2016 Nov 23]



Number of Subjects at Risk										
Nivolumab + Ipilimumab										
155	113	92	81	6	66	5	26	4	0	
				9		0				
Nivolumab										
171	115	97	85	7	70	6	34	5	0	
				5		4				
Ipilimumab										
164	83	46	36	2	24	1	10	2	0	
				8		6				

- *--- Nivolumab+Ipilimumab (events: 77/155), median and 95% CI: 12.35 (8.74, N.A.)
 - Δ— Nivolumab (events: 86/171), median and 95% CI: 14.00 (7.03, N.A.)
 - Ipilimumab (events: 129/164), median and 95% CI: 3.91 (2.83, 4.17)
- Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.42 (0.31, 0.55)
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.44 (0.34, 0.58)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.94 (0.69, 1.28)

Europeans Medicines Agency. Opdivo® EPAR Product Information. [cited 2016 Nov 23]

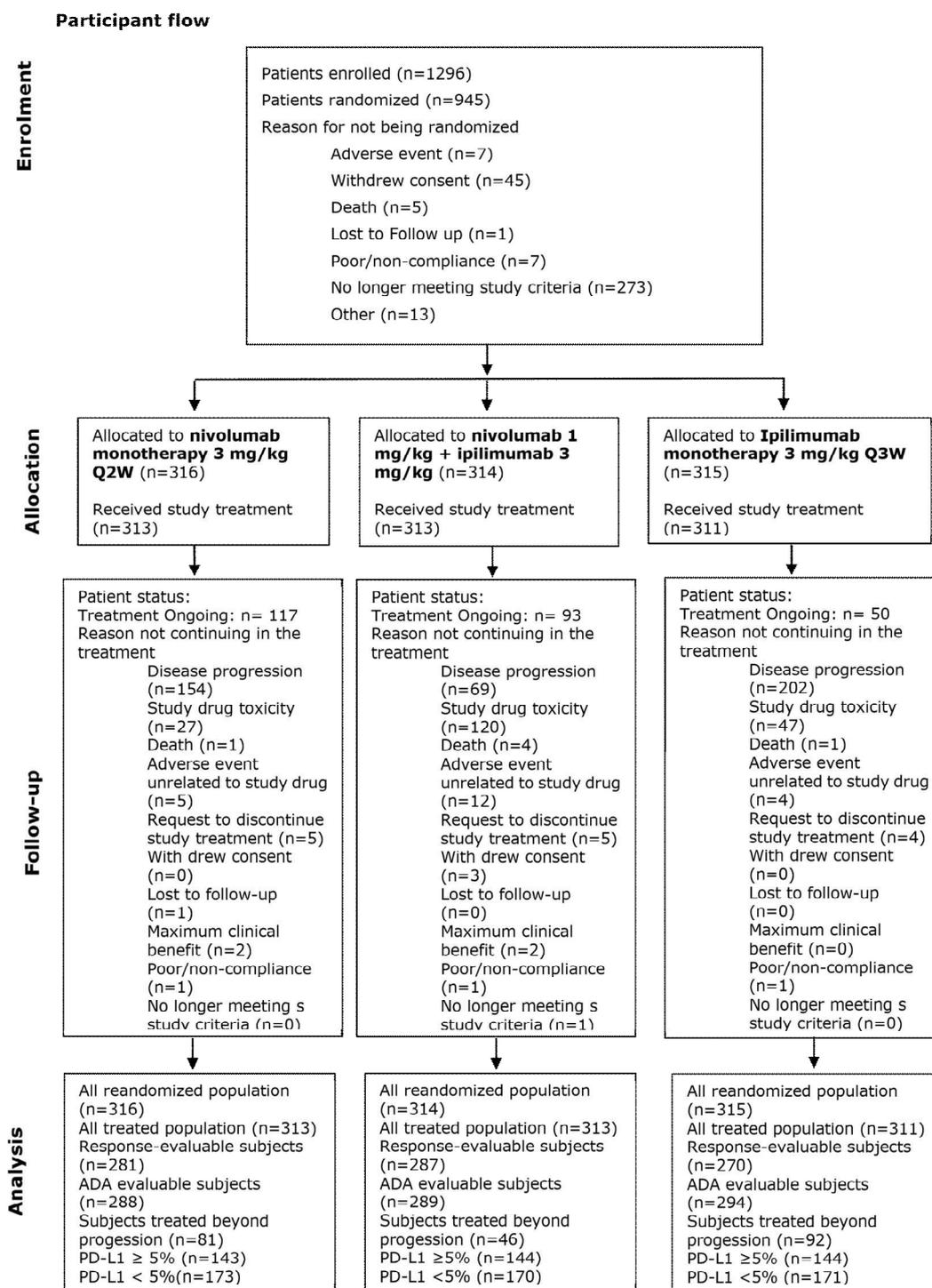
- Al finalizar el estudio, la mediana de SG no se había alcanzado en el grupo nivolumab + ipilimumab. La mediana de SG se alcanzó a los 37,6 meses en el grupo nivolumab y a los 19,9 meses en el grupo ipilimumab. La tasa de SG a los dos años fue del 64% en el grupo nivolumab + ipilimumab, 59% en el grupo nivolumab y 45% en el grupo ipilimumab. La tasa de SG a los tres años fue del 58% en el grupo nivolumab + ipilimumab, 52% en el grupo nivolumab y 34% en el grupo ipilimumab.
- Los datos de la variable intermedia SLP son favorables al régimen combinatorio, con un HR=0.76 (0.62 – 0.95) en el total de la población, pero no alcanza el HR=0,71 marcado en el diseño del estudio como diferencia relevante. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con expresión de PDL1<1% sí se alcanza esta diferencia, con un HR=0,60, a favor del régimen combinatorio. Lo que puede orientarnos en la práctica clínica.

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

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

- En el ensayo fase III pivotal Larkin J et al., los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1:1 a recibir Nivolumab+Placebo, Nivolumab+Ipilimumab o Ipilimumab+Placebo. Se realizó una estratificación de los pacientes según expresión de PD-L1 (positivo o negativo), estadio metastásico (M0, M1a, M1b, M1c) y estado mutacional BRAF V600 (WT o mutación positiva). El estudio fue doble ciego.
- El número de pacientes fue adecuado y las poblaciones de los grupos comparables y bien balanceadas según características basales. Se realizó seguimiento de todos los pacientes, informándose de las pérdidas de pacientes de cada fase del ensayo y la razón de abandono (figura 6 diagrama de flujo). Se permitió a los pacientes continuar con el tratamiento de estudio más allá de la progresión de la enfermedad en caso de que todavía existiera un beneficio clínico

Figura 6



Europeans Medicines Agency. Opdivo® EPAR Product Information. [cited 2016 Nov 23]

- El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización. Los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio se incluyeron en los análisis de seguridad.

- Inicialmente el estudio fue diseñado tomando como variable principal la supervivencia global (SG). Sin embargo, se modifica tomando las variables principales coprimarias SLP y SG. Esta modificación implica cambios solo en el plan de análisis estadístico (el error tipo I del 0,05 se reparte entre las dos variables coprimarias asignándole 0,04 a la SG y 0,01 a la SLP) y no a la conducción del estudio. Argumentan que el aumento de terapias que pueden usarse tras progresión tendrían impacto en la SG. En el momento de esta modificación ya se habían tratado el total de pacientes del estudio (N=945), se realiza una revisión retrospectiva por un radiólogo independiente de las imágenes para evaluar la progresión.
- Otras variables estudiadas fueron: tasa de respuesta y calidad de vida como variables secundarias y duración y tiempo hasta respuesta como variables exploratorias. Los datos de calidad de vida reportados son poco concluyentes, solo se hace una breve descripción de la cumplimentación del cuestionario aplicado para valorarlo.
- En cuanto al análisis de subgrupos, inicialmente se estratifican los pacientes en función de PD-L1, BRAF y estadio metastásico, pretendiendo analizar el comportamiento de las variables coprimarias en estos tres subgrupos, sin embargo, no se informan los resultados en función del estadio metastásico. **En el análisis de subgrupos del EPAR se afirma que “no existe interacción”, pero esta afirmación se refiere a la comparación de nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab, que es la preeespecificada.**
- El subgrupo PDL1 se dicotomizó inicialmente en positivo (>5%) y negativo (<5%)/indeterminado. Sin embargo, durante el estudio se ensayan cortes del 1%, 5% y 10%.
- El ensayo no fue inicialmente diseñado para la comparación entre Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab, pero se acaba haciendo de forma exploratoria (sesgo de diseño). Esta es la comparación de interés, dado que ipilimumab, según las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica, está en desuso en primera línea.
- **A pesar de que la variable coprimaria SG se considera la más adecuada para evaluar la eficacia, al finaliza el estudio no se alcanzó la mediana de supervivencia para esta variable en el grupo nivolumab + ipilimumab, por lo que su beneficio frente al grupo nivolumab en monoterapia es difícilmente medible.**
- Por otra parte, no se han informado de los resultados de calidad de vida ni del análisis de subgrupo en función del estadio metastásico, cometándose un sesgo de notificación y de desgaste.
- **Sesgo de clasificación:** la progresión es una variable subjetiva, especialmente en inmunoterapia, donde el aumento en el tamaño de la imagen observada puede deberse a la reacción inmune y no al aumento de la masa tumoral, por lo que es posible que se estén diagnosticando como progresión lo que no lo es. Además, la expresión de PD-L1 no es una técnica exacta dada la variabilidad de este biomarcador en función del entorno tumoral, colorante utilizado en la inmunohistoquímica, etc. Por lo que es posible que se clasifiquen con expresión <1% a pacientes que son >1% y viceversa. Aún con estos sesgos de clasificación se observan diferencias significativas en SLP, lo que hace pensar en un beneficio aún mayor si no existiese este sesgo. *Tabla 5.2.b de sesgos en anexo I.*

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- Actualmente Ipilimumab está en desuso en la práctica clínica para el tratamiento de primera línea de melanoma metastásico, ya que en pacientes sin mutación BRAF se ha demostrado la superioridad de Nivolumab vs Ipilimumab. El ensayo se diseñó inicialmente para la comparación vs a Ipilimumab, lo cual no resulta de interés por lo comentado anteriormente. Aunque el estudio no fue diseñado para una comparación estadística formal entre Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab, ésta se acaba haciendo de forma exploratoria, por lo que se disponen de los resultados de la comparación directa de interés (Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab). Estamos, por tanto, ante un buen comparador, aunque en la población de pacientes con mutación BRAF el mejor comparador hubiese sido una combinación de inhibidores de BRAF y de MEK.
- Otro posible comparador podría ser Pembrolizumab.
- El estudio sigue actualmente en curso y aún no se han reportado los resultados de la co-variable principal SG, que es una variable final con repercusión clínica, más adecuada para expresar resultado que la SLP, variable intermedia, subjetiva. Los datos de la variable intermedia SLP son favorables al régimen combinatorio, con un HR=0.76 (0.62 – 0.95) en el total de la población, pero

no alcanza el HR=0,71 marcado en el diseño del estudio como diferencia relevante. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con expresión de PDL1<1% sí se alcanza esta diferencia, con un HR=0,60, a favor del régimen combinatorio. Lo que puede orientarnos en la práctica clínica.

- Ipilimumab no puede ser considerado un comparador idóneo de cara al posicionamiento terapéutico en la actualidad. En cuanto a la comparación con Nivolumab, la pauta es la habitualmente usada en la práctica clínica. Así como la dosis de la pauta del régimen de combinación usada en el ensayo clínico pivotal es finalmente la misma aprobada.
- Las variables evaluadas son habitualmente utilizadas en la práctica clínica. Los resultados en SLP parecen favorables al régimen combinatorio. Sin embargo, estos resultados se basan en una variable intermedia, que, aunque habitualmente usada en este tipo de ensayos, es objetiva y difícil de medir en inmunoterapia.
- Así, en el análisis por subgrupos, la estratificación en función del BRAF, PD-L1 y estadio metastásico, se **pre-especifica**. No obstante, se desconocen las características basales y los factores pronósticos de las poblaciones estratificadas, y si están bien balanceados dentro de cada subgrupo entre los distintos brazos.
- En los dos grupos con nivolumab no se alcanzó la mediana de SG en los pacientes con mutaciones BRAF, siendo la tasa de SG a los 3 años del 68% en el grupo nivolumab + ipilimumab y del 56% en el grupo nivolumab. Sin embargo, en los pacientes sin mutaciones BRAF la mediana de SG se alcanzó en los tres grupos de tratamiento (Figura 3).
- Las comparaciones descriptivas entre los dos grupos con nivolumab sugieren que a medida que los datos se hacen más maduros se pueden obtener mejores resultados de SG con la terapia nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en pacientes con un nivel de expresión PD-L1 menor. Por otra parte, la SG fue similar en el grupo nivolumab + ipilimumab frente al grupo nivolumab en los pacientes con niveles de PD-L1 superiores al 1% y al 5% (Figura 2). No obstante, en el análisis de los datos se realizaron curvas ROC dependientes del tiempo para los resultados de SG a los 3 años con el fin de evaluar si el nivel de PD-L1 estaría relacionado con una mayor SG. En este análisis no se identificó ningún umbral de discriminación que determinara una diferencia en la SG en función del nivel de PD-L1, lo que sugiere que el nivel de expresión tumoral de PD-L1 no es un buen biomarcador predictivo de respuesta en pacientes con melanoma avanzado.
- **En la evaluación uno a uno**, se observa una diferencia en la SLP mediana de 9,92 meses, con un HR de 0.58 (0,40 – 0,84) y una p de interacción de **0.079**, que indica que los resultados del subgrupo **BRAF mutados** podrían ser más favorables. Sin embargo, este resultado de interacción no se acompaña de plausibilidad biológica ni se conocen estudios que le den consistencia. El análisis según la expresión de **PD-L1** revela que la mejor SLP observada en la población parece estar dirigida principalmente por pacientes con expresión PD-L1 <1%. Se calcula una p de interacción de **0.0267** para los pacientes con expresión **PD-L1<1%** a favor de la combinación Nivolumab+Ipilimumab con una diferencia en la mediana de SLP de 8,4 meses, con un HR de 0,60 (0,43 – 0,84). En cuanto a la plausibilidad biológica parece razonable que los pacientes con menor expresión de PD-L1 se beneficien más de añadir otro fármaco para obtener un mejor resultado, Dado que no se disponen de estudios que apoyen estos datos, en el EPAR se realiza un análisis post-hoc exploratorio multivariante para explorar el efecto del tratamiento con el régimen combinatorio frente a monoterapia con nivolumab, en SLP y ORR, cuando se ajustaron los factores pronósticos potenciales. SLP se analizó utilizando un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox mientras ORR fue analizado utilizando un modelo de regresión logística multivariante. Se incluyeron los siguientes factores pronósticos como variables predictoras:
 - Nivel de expresión PD-L1 (≥1%, <1%, no cuantificable)
 - Estado de mutación BRAF (mutante BRAF y tipo salvaje)
 - Etapa M en la Entrada del Estudio (M0 / M1a / M1b y M1c)
 - Categoría de edad (<65 y ≥65)
 - Género (masculino y femenino)
 - Raza (blanca, asiática y otras)
 - Región (EE.UU., UE, Australia y Resto del Mundo)
 - Situación de desempeño del ECOG de base (0 y 1)
 - Antecedentes de metástasis cerebrales (Sí y No)
 - Estado de fumar (Sí y No)
 - LDH basal (≥ LSN y <LSN)
 - Etapas del AJCC (III y IV)

En análisis mostró que la expresión de PD-L1, la Etapa M, el género, la región y la LDH basal fueron predictores significativos del resultado clínico tanto para SLP como para ORR.

Además, el ECOG fue un predictor significativo de SLP y estadio AJCC fue un predictor significativo de ORR. No hubo interacción estadísticamente significativa con el tratamiento de ninguno de los factores en el modelo ORR. En el modelo SLP, el tratamiento por región fue el único término de interacción significativo ($P = 0,1825$).

Este análisis multivariante por regresión de Cox, descarta/ajusta la influencia de otros factores sobre el factor estudiado y determina que la expresión de PD-L1 no sería un factor de riesgo independiente relacionado con el beneficio del régimen combinatorio. Por lo tanto, no se puede establecer un límite claro de la expresión de PD-L1 a la hora de considerar los objetivos relevantes de respuesta tumoral y SLP. Los resultados del análisis indican que otras características, tanto del paciente como del tumor (p. ej. estado funcional ECOG, estadio M, estadio AJCC, género, región y LDH en estado basal), podrían contribuir al resultado, de forma que no existen subgrupos con beneficio, por lo que en el posicionamiento tendremos que tener en cuenta el resultado sobre la población general.

Tabla 5.2.b.2 sobre aplicabilidad de un ensayo clínico.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

- Los resultados de SG favorecen a los grupos con nivolumab frente al grupo ipilimumab en todos los subgrupos analizados, pero no se puede estimar el beneficio del régimen combinado nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab en monoterapia. En el análisis descriptivo de la SG de nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab se obtiene un HR de **0,85** (IC95% 0,68 – 1,07), no estadísticamente significativo. Observando las curvas Kaplan-Meier de SG podemos observar que las curvas siguen la misma tendencia.
- Dada la forma de las curvas de SLP, la diferencia de medianas sobreestima el beneficio, ya que los riesgos no son proporcionales a lo largo del tiempo y la diferencia de medianas se mide en el punto de máxima separación de las curvas.
- El HR de la SLP para la comparación de interés, Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab, en la población general, no alcanza el límite del 0,71 que se proponen en el diseño del estudio. Sin embargo, sí se alcanza en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1<1%, HR=0,60, lo cual puede considerarse relevante para la aplicabilidad clínica. No obstante, este beneficio del régimen combinado frente a nivolumab es dudoso, ya que no se estableció el valor de la significación estadística para esta comparación de SLP.
- En la comparación frente a ipilimumab, no se alcanza el objetivo establecido (nivel de significación de 0,01).

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

- Las **pruebas diagnósticas para el control de la progresión se basan en los criterios RECIST**. Estos criterios en este tipo de fármacos no son del todo adecuados, ya que, debido al mecanismo

de acción de la inmunoterapia, existe la posibilidad de que algunos pacientes puedan experimentar pseudoprogresión (pacientes que técnicamente cumplen con los criterios RECIST para la progresión de la enfermedad, pero no tienen verdadera progresión y, por lo tanto, pueden continuar recibiendo el tratamiento hasta cierta progresión de la enfermedad). Sin embargo, en el estudio, se permite continuar con el tratamiento tras la progresión mientras exista beneficio clínico y adecuada tolerancia. Se realiza una evaluación del beneficio-riesgo en las primeras 12 semanas tras inicio del tratamiento en pacientes que se consideran que han progresado, lo que puede descartar algunas pseudoprogresiones de pacientes.

- **La expresión de PD-L1 se determina mediante métodos inmunohistoquímicos.** A pesar de que la inmunohistoquímica es en sí una técnica bien establecida, existen preocupaciones acerca de la fiabilidad y utilidad en la práctica clínica de la determinación de PDL1, debido a la naturaleza dinámica de este biomarcador así como del entorno del tumor y a la falta de datos de comparabilidad entre los diferentes ensayos.
En el estudio el nivel de expresión PD-L1 se determina mediante dos métodos: DAKO-verificación y posteriormente DAKO-validación. Al inicio del estudio el método de validación no estaba disponible, por lo que posteriormente se realizó una comparación analítica entre ambos métodos, demostrándose un grado de concordancia del 97,1%. La expresión de PD-L1 se define como el porcentaje de células tumorales que se tiñen, en un mínimo de 100 células tumorales evaluables. En el diseño, la expresión de PD-L1 se dicotomizó utilizando como corte el 5%, estratificándose los pacientes en PD-L1 positivo >5% o PD-L1 negativo <5% / indeterminado. Sin embargo, los resultados se presentan tomando como corte diferentes niveles de expresión: 1%, 5% y 10%. Sólo se validaron para el corte del 1% y 5%. Se desconoce cuál es el corte óptimo. En estudios llevados a cabo en distintas indicaciones se ha observado una asociación positiva entre la expresión PD-L1 y la actividad de Nivolumab, sin embargo, existen numerosas incertidumbres en cuanto al método estadístico usado en la identificación del corte óptimo en el nivel de expresión. En el ensayo pivotal Larkin et al. se observa que en pacientes con una expresión >1% (o >5%) la adición de ipilimumab no se asocia con una mayor SLP. Sin embargo, los análisis presentados se basan principalmente en la exploración visual de gráficos agrupados y análisis de subgrupos usando valores e intervalos de corte arbitrarios. No se realizó una estimación completa de los valores de corte utilizando enfoques estadísticos convencionales. Estos análisis deben realizarse para determinar la importancia pronóstica de la expresión de PD-L1 y la relación entre la expresión de PD-L1 (y otras covariables) y la actividad de nivolumab (e ipilimumab), y para estimar los valores de corte óptimos (si tales valores de umbral verdaderamente existen).

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 procede.

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede. No se realizan dado que se dispone de la comparación directa.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

NCCN: la opción preferente de tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) sin tratamiento previo y BRAF WT es la inmunoterapia con los antiPD1, recomendando al mismo nivel la monoterapia con nivolumab y pembrolizumab o la combinación Nivolumab+ipilimumab.

ESMO: recomienda como opciones de tratamiento en 1ª y 2ª L la inmunoterapia con anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) o con anti-CTLA4 (ipilimumab). Si BRAF-mut recomienda los inhibidores MEK en combinación con los inhibidores de BRAF.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE: Nivolumab en combinación con ipilimumab se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (no reseccable o metastásico) en adultos, sólo cuando la empresa ofrece ipilimumab con el descuento acordado en el esquema de acceso de los pacientes.

CADTH: en revisión actualmente.

SMC: Nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (no reseccable o metastásico) en adultos.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

No procede.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los datos agrupados **de nivolumab en combinación con ipilimumab en melanoma** (CA209067 (cohorte de la combinación), CA209069 y CA209004-cohorte 8), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción cutánea (51%), fatiga (43%), diarrea (42%), prurito (35%), náusea (25%), pirexia (19%), disminución del apetito (15%), hipotiroidismo (15%), vómitos (14%), colitis (14%), dolor abdominal (13%), artralgia (11%), y cefalea (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2)⁵.

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 1728) y de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 448) se presentan en la tabla siguiente. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de recurrencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

	Nivolumab en monoterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis	bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Raras	linfadenitis histocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes		eosinofilia
Poco frecuentes	eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^b , hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión ^b , hipersensibilidad
Poco frecuentes	reacción anafiláctica ^b	sarcoidosis
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperglucemia ^b	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia ^b
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis, cetoacidosis diabética	cetoacidosis diabética, diabetes mellitus
Raras	diabetes mellitus	

Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuentes	disminución del apetito	disminución del apetito
Frecuentes		deshidratación
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica	
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes		hepatitis ^b
Poco frecuentes	hepatitis ^b , hiperbilirrubinemia	
Raras	colestasis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)	
Trastornos oculares		
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco	uveítis, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes		taquicardia

Poco frecuentes	taquicardia	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^c , fibrilación auricular
Raras	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^c , fibrilación auricular	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Poco frecuentes	vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitis ^{a,b} , disnea, tos	neumonitis ^{a,b} , embolismo pulmonar ^a , disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, náusea	colitis, diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
Frecuentes	colitis, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal	estomatitis, gastritis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	pancreatitis	pancreatitis, perforación intestinal, duodenitis
Raras	gastritis, úlcera duodenal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción cutánea ^d , prurito	erupción cutánea ^d , prurito
Frecuentes	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e}	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes		artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^f , artralgia	dolor musculoesquelético ^f
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis	espondiloartropatía, síndrome de Sjogren, artritis, miopatía
Raras	miopatía	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		fallo renal ^{a,b}
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, fallo renal ^{a,b}	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, pirexia
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	edema (incluyendo edema periférico), dolor
Poco frecuentes	dolor, dolor torácico	dolor torácico
Exploraciones complementarias^g		
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, hipocalcemia, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, neutropenia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso

AEMPS. Ficha Técnica de OPDIVO [Internet]. [cited 2016 Nov 14]

Para el posicionamiento del fármaco, nos interesa saber si aparecen efectos adversos adicionales con el régimen combinatorio, en comparación con la monoterapia con Nivolumab, para ello nos centraremos en los resultados de seguridad reportados en el ensayo pivotal que se exponen en la tabla siguiente, para la comparación de interés:

Tabla 7: Resultados de seguridad del ensayo pivotal¹³.

Efecto adverso (EA):	Nivolumab+Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Comparación entre alternativas		
	Cualquier G	G 3-4	Cualquier G	G 3-4	G 3-4		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	RAR	p	NND
EA relacionado con el tratamiento	299 (95,5)	172 (55,0)	257 (82,1)	51 (16,3)	38,7% (31,84-45,56%)	<0,05	3 (2,19 - 3.14)
• Diarrea	138 (44,1)	29 (9,3)	60 (19,2)	7 (2,2)	7,1% (3,50-10,70%)	<0,05	14 (9,34 - 28,61)
• Rash	126 (40,3)	15 (4,8)	81 (25,9)	2 (0,6)	4,20% (1,68 - 6,72%)	<0,05	24 (14,89 - 59,45)
• Fatiga	110 (35,1)	13 (4,2)	107 (34,2)	4 (1,3)	2,9% (0,35-5,45%)	<0,05	34 (18,34- x)
• Prurito	104 (33,2)	6 (1,9)	59 (18,8)	0 (0)	1,9% (0,39-3,41%)	<0,05	53 (29,3 - 258,06)
• Náuseas	81 (25,9)	7 (2,2)	41 (13,1)	0	2,2% (0,57 - 3,83%)	<0,05	45 (26,14 - 173,93)
• Elevación de ALT	55 (17,6)	26 (8,3)	12 (3,8)	4 (1,3)	7% (3,7 - 10,3%)	<0,05	14 (9,7 - 27,06)
• Vómitos	48 (15,3)	8 (2,6)	20 (6,4)	1 (0,3)	2,30 (0,44 - 4,16)	<0,05	43 (24,01 - 229,46)
• Elevación de AST	48(15,3)	19 (6,1)	12 (3,8)	3 (1)	5,10 (2,23- 7,97)	<0,05	20 (12,54 - 44,87)
• Hipotiroidismo	47 (15)	1 (0,3)	27 (8,6)	0			
Sale significativo de cualquier grado pero no de grado 3-4							
• Colitis	37 (11,8)	24 (7,7)	4 (1,3)	2 (0,6)	7,10 (4,03 - 10,17)	<0,05	14 (9,83 - 24,84)

Efecto adverso:	Nivolumab+Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Comparación entre alternativas		
	Cualquier G	G 3-4	Cualquier G	G 3-4	Cualquier G		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	RAR	p	NND
Discontinuación por EA-tratamiento	114 (36,4)	92 (29,4)	24 (7,7)	16 (5,1)	28,70 % (22,61 - 34,79)	<0,05	3 (2,87 - 4,42)
• Diarrea	8,3 %		1,9 %		6,40 (2,99 - 9,81)	<0,05	16 (10,19 - 33,45)
• Colitis	8,3 %		0,6 %		7,70 (4,53 - 10,87)	<0,05	13 (9,20 - 22,09)
• Muerte	N = 0		N = 1			-	
EA de causa inmunológica	En la tabla 7.1 se especifican los eventos adversos inmuno-relacionados.						

Tabla 7.1

Event	Nivolumab alone (N=313)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
<i>no. of patients with event (%)</i>				
Any select adverse event	194 (62.0)	24 (7.7)	275 (87.9)	124 (39.6)
Treatment-related select adverse event [†]				
Skin	131 (41.9)	5 (1.6)	185 (59.1)	18 (5.8)
Pruritus	59 (18.8)	0	104 (33.2)	6 (1.9)
Rash	68 (21.7)	1 (0.3)	89 (28.4)	9 (2.9)
Rash maculo-papular	13 (4.2)	1 (0.3)	37 (11.8)	6 (1.9)
Vitiligo	23 (7.3)	1 (0.3)	21 (6.7)	0
Gastrointestinal	61 (19.5)	7 (2.2)	145 (46.3)	46 (14.7)
Diarrhea	60 (19.2)	7 (2.2)	138 (44.1)	29 (9.3)
Colitis	4 (1.3)	2 (0.6)	37 (11.8)	24 (7.7)
Hepatic	20 (6.4)	8 (2.6)	94 (30.0)	59 (18.8)
Increase in alanine aminotransferase	12 (3.8)	4 (1.3)	55 (17.6)	26 (8.3)
Increase in aspartate aminotransferase	12 (3.8)	3 (1.0)	48 (15.3)	19 (6.1)
Endocrine	45 (14.4)	2 (0.6)	94 (30.0)	15 (4.8)
Hypothyroidism	27 (8.6)	0	47 (15.0)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	13 (4.2)	0	31 (9.9)	3 (1.0)
Hypophysitis	2 (0.6)	1 (0.3)	24 (7.7)	5 (1.6)
Pulmonary	5 (1.6)	1 (0.3)	22 (7.0)	3 (1.0)
Pneumonitis	4 (1.3)	1 (0.3)	20 (6.4)	3 (1.0)

A destacar que:

- El régimen combinatorio frente a la monoterapia con Nivolumab supone un aumento de la toxicidad, con un 39% más de eventos adversos grado 3-4, fundamentalmente diarrea (7.1%), colitis (7.1%), elevación de enzimas hepáticas ALT (7%) y AST (5.1%).
- Las reacciones adversas justificaron la suspensión del tratamiento en un 29% más de pacientes en el grupo combinatorio, fundamentalmente debido a diarrea y colitis.
- A nivel inmunológico se observa aumento de las reacciones adversas de origen endocrino (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipofisitis) en un 16% más de pacientes, que en un 4.2% llegan a ser grado 3-4; aumento de los casos de neumonitis no grave en un 5.1%; y aumento general del 4% de reacciones dermatológicas grado 3-4. Un 36.5% más de pacientes en el grupo combinatorio requirieron tratamiento con agentes inmunomoduladores, consiguiéndose tasas de reducción de los eventos adversos inmunorrelacionados grado 3-4 de entre el 85-100%.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Ver apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales⁵

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nivolumab en monoterapia, ni de la combinación con ipilimumab en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Embarazo: No hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto, nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

Población de edad avanzada: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en estas poblaciones. Nivolumab se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × a 3 × el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo.

Interacciones con otros medicamentos: no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción: Inmunosupresión sistémica (se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab).

Monitorización de efectos adversos: la ficha técnica ofrece recomendaciones de ajuste/suspensión temporal/omisión de dosis de tratamiento en función del tipo y severidad de las reacciones adversas. Se recomienda revisarlas en caso necesario.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se realiza el análisis económico con los precios notificados, teniendo en cuenta las deducciones del RD y añadiéndole el IVA. Posteriormente, se realiza un análisis de sensibilidad, asumiendo una reducción de precio del 33,12% para nivolumab y del 40,5% para ipilimumab.

Precio unitario (PVL+IVA)*	Nivolumab 10 mg/mL		Ipilimumab 5 mg/mL	
	vial 4 mL (40 mg)	vial 10 mL (100 mg)	vial 10 mL (50 mg)	vial 40 mL (200 mg)
Notificado	548,34 €	1.370,85 €	4.088,76 €	16.354 €
Análisis de sensibilidad	366,71 €	916,79 €	2.432,8 €	9.730,6 €

Posología	Nivolumab+Ipilimumab	Nivolumab
		Inducción: Nivo 1mg/kg + Ipili 3mg/kg c/21d (x4dosis) Mantenimiento: Nivo 3 mg/kg c/14d

Coste día (€/día) Peso = 70 Kg	Notificado		Análisis de sensibilidad	
		Inducción: 863,4 €/día Mantenimiento: 205,65 €/día	Inducción: 517,1 €/día Mantenimiento: 137,55 €/día	205,65 €/día
Coste tratamiento completo Peso = 70 Kg	Inducción: 58.020,48 € Mantenimiento: 22.251,33 € Total: 80.271,81 €	Inducción: 34.749,12 € Mantenimiento: 14.882,91 € Total: 49.632,03 €	49.356 €	33.012 €
*Media de duración del tratamiento: (datos aportados por el laboratorio)	Inducción: 2,24 meses (67,2 días) Mantenimiento: 3,64 meses (108,2 días)		8 meses (240 días)	
Costes directos asociados *	1.092 €		1.714 €	
Coste global o coste global tratamiento/año	81.363,81 €	50.724,03 €	51.070 €	34.726 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	30.293,81 €	15.998,03 €	-	
*Costes directos asociados: Hemos calculado los costes asociados de la tabla considerando un coste aproximado de 20€ para la administración subcutánea y de 100€ para administración intravenosa				

- El coste del tratamiento completo se calcula según la media de duración del tratamiento, en meses, con los datos aportados por el laboratorio fabricante. Se observa que la media de duración de tratamiento es mayor para el brazo de nivolumab en monoterapia, 8 meses, que, para el régimen combinatorio, 5,88 meses, (2,24 + 3,64 meses en inducción + mantenimiento respectivamente). Se piensa que esto puede deberse a que se están tomando los datos de la población general, donde la tasa de abandonos se prevé mayor en el régimen combinatorio dada la mayor toxicidad de éste con respecto a nivolumab en monoterapia.
- En el caso de que se confirmasen los mejores resultados en el subgrupo con expresión PD-L1<1% y se restringiese el uso del régimen combinatorio a expresión PD-L1<1%, en base a los datos reportados hasta el momento en este subgrupo de pacientes (SLP de 2,8 y 11,2 meses para el tratamiento con nivolumab en monoterapia y el régimen combinatorio con ipilimumab respectivamente), podríamos pensar que en este subgrupo de pacientes nivolumab en monoterapia tiene malos resultados y que la adición de ipilimumab consigue mejorarlos, por lo que se beneficiarían más del régimen combinatorio. Por este motivo, podríamos prever que la media de duración del tratamiento de estos pacientes con nivolumab en monoterapia será inferior a los 8 meses reportados para la población general, de igual forma que con el régimen combinatorio será superior a los 5,88 meses reportados en la población general. Así, para estimar el coste incremental del tratamiento en este subgrupo de pacientes, se realiza otro análisis farmacoeconómico tomando como tiempo de duración de tratamiento la SLP, que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 10. Comparación de costes para el subgrupo PD-L1				
Coste día (€/día) Peso = 70 Kg	Nivolumab+Ipilimumab		Nivolumab	
	Notificado	Análisis de sensibilidad	Notificado	Análisis de sensibilidad
	Inducción: 863,4 €/día Mantenimiento: 205,5 €/día	Inducción: 517,1 €/día Mantenimiento: 137,55 €/día	205,5 €/día	137,55 €/día
Coste tratamiento completo Peso = 70 Kg	Inducción: 58.020,48 € Mantenimiento: 55.238,4 € Total: 113.258,88 €	Inducción: 34.749,12 € Mantenimiento: 36.973,44 € Total: 71.722,56 €	17.262 €	11.554,2 €
*Media de duración del tratamiento: (SLP)	Inducción: 2,24 meses (67,2 días) Mantenimiento: 8,96 meses (268,8 días)		2,8 meses (84 días)	
Costes directos asociados	2.240 €		600 €	
Coste global o coste global tratamiento/año	115.498,88 €	73.962,56 €	17.862 €	12.154,2 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	97.636,88 €	61.808,36 €	-	

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No procede.

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

Tabla 11. Coste Eficacia Incremental (CEI)							
		VARIABLE evaluada	Nivo + Ipili	Nivolumab	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
ECA Pivotal Fase III	Principal	SLP mediana (meses)	11.5 (8.9 - 22.2)	6.9 (4.3 - 9.5)	0,383 años libres de progresión (4,6 meses)	Notificado 30.293,81 €	Notificado 79.096,11 €/ año libre de progresión
						Análisis de sensibilidad 15.998,03 €	Análisis de sensibilidad 41.770,31 €/ año libre de progresión
	Subgrupo 1 anexo	SLP mediana (meses)	11,2	2,8	0,7 años libres de progresión (8,4 meses)	Notificado 97.636,88 €	Notificado 139.481,257 €/ año libre de progresión
						Análisis de sensibilidad 61.808,36 €	Análisis de sensibilidad 88.297,66 €/ año libre de progresión

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos del estudio pivotal fase III y el coste del tratamiento, por cada año libre de progresión ganado el coste adicional estimado es de 79.096,11 €, aunque también es compatible con un CEI de 41.770,31 € teniendo en cuenta el análisis de sensibilidad.

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

- La mortalidad por melanoma en España en el año 2013 fue de **986 pacientes**. Tasa ajustada de 1,9/100.000 pacientes/año para hombres (n=581) y 1,04/100.000 para mujeres (n=405)¹⁴.
- El **39%** de los pacientes con melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) presentan expresión de PD-L1 <1%*.

*Para estimar el número de pacientes con expresión de PD-L1 <1% se extraen datos de distintos estudios: se procede a sumar por un lado el número de pacientes con expresión PD-L1 cuantificable y por otro el número de pacientes con PD-L1 <1% encontrado en cada estudio. (Los datos utilizados se exponen en la tabla siguiente).

Fuente de información:	PD-L1 cuantificable N	PD-L1 <1% N (%)
Nivolumab+Ipilimumab EPAR (Ensayo Pivotal Larkin et al)	843	353 (41,8%)
Nivolumab EPAR (Estudio MDX1106-03 farmacodinámico)	38	13 (34,2%)
Pembrolizumab EPAR (Estudio Keynote-0002)	421	130 (31%)
Total	1.302	508 (39%)

- De esta forma se estiman **384 pacientes** con expresión PD-L1 <1%, en España, que podrían beneficiarse del régimen combinatorio.

En la tabla 12 se calcula el impacto presupuestario con diferentes escenarios para distintos posicionamientos.

Tabla 12. 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
986 pacientes con melanoma avanzado en España	<u>Notificado</u> 30.293,81	0,383 años libres de progresión (4,6 meses)	<u>Notificado</u> 29.869.696,7 €	377,638
	<u>Análisis de sensibilidad</u> 15.998,03 €		<u>Análisis de sensibilidad</u> 15.774.057,6 €	
384 (subgrupo PDL1<1%)	<u>Notificado</u> 97.636,88 €	0,7 años libres de progresión (8,4 meses)	<u>Notificado</u> 37.492.561,9 €	268,8
	<u>Análisis de sensibilidad</u> 61.808,36 €		<u>Análisis de sensibilidad</u> 23.734.410,2 €	

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

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

- Ambas pautas, el régimen combinatorio y la monoterapia con nivolumab se administran vía intravenosa en la unidad de día de oncología.
- No existen diferencias en la preparación que influyan en el cumplimiento del tratamiento por el paciente.
- El peor perfil de toxicidad del régimen combinatorio puede requerir suspensiones de tratamientos y provocar una mayor tasa de abandonos.

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

- En España, la tasa ajustada de incidencia de melanoma oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año. El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma.
- El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en: inmunoterapia, quimioterapia y terapia dirigida frente a BRAF² en monoterapia o en combinación con inhibidores MEK.
- Las guías NCCN concluyen que la opción preferente para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) sin tratamiento previo es la inmunoterapia, ya sea con los antiPD1 en monoterapia (nivolumab y pembrolizumab), o con la combinación nivolumab+ipilimumab, excepto para aquellos pacientes con mutaciones BRAF, que clínicamente necesitan una respuesta rápida, en los que la opción preferente son los inhibidores BRAF en combinación con Inhibidores MEK (dabrafenib/trametinib y vemurafenib/cobimetinib).
- En modelos de tumores sinérgicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 (nivolumab) y CTLA-4 (ipilimumab) dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica⁵.
- Disponemos de un ensayo pivotal en fase III, en el que se compara la combinación vs a nivolumab, aunque de forma exploratoria, del cuál extraemos las siguientes conclusiones:

- En la población general del estudio se observa un beneficio modesto de la combinación frente a Nivolumab en monoterapia en términos de SLP, con un HR que no alcanza la significación estadística marcada en el diseño.
 - Con respecto a la SG, la mediana de SG se alcanzó en el grupo nivolumab pero no en el grupo nivolumab + ipilimumab. En el análisis descriptivo de la SG de nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab se obtiene un HR de **0,85** (IC95% 0,68 – 1,07), no estadísticamente significativo. Podemos afirmar que los resultados en SG favorecen ligeramente a los grupos tratados con nivolumab, tanto en monoterapia como en combinación, frente al grupo tratado con ipilimumab en monoterapia. Este beneficio parece más claro en subgrupos clínicamente relevantes (pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 menor al 5% y al 1%, pacientes con mutaciones BRAF y pacientes con niveles elevados de LDH. No obstante, los análisis de las curvas ROC no identificaron un umbral de expresión de PD-L1 que se relacione con una mejor respuesta al tratamiento.
 - En pacientes con baja expresión de PD-L1 (PD-L1 <1%) sí se alcanza la significación estadística marcada para la SLP en el régimen combinatorio con respecto a nivolumab en monoterapia. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante usando el modelo de regresión de Cox y una p de interacción de 0,2, no se alcanzan diferencias, por lo que PD-L1 no sería un factor de riesgo independiente relacionado con el beneficio del régimen combinatorio. Además, dadas las preocupaciones sobre si la expresión PD-L1 es o no una herramienta fiable en la práctica clínica y ante la falta de evidencia sobre cuál es el punto de corte apropiado se piensa que no hay datos suficientes para restringir el régimen combinatorio según la expresión de PD-L1.
 - Existe una mayor toxicidad con el régimen combinatorio, presentando un 38,7% más de eventos adversos grado 3-4 y un 28,7% más de suspensión de tratamiento que en los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia.
 - Los datos de calidad de vida son poco concluyentes, presentándose solo una breve descripción de la cumplimentación del cuestionario aplicado para valorarla, no pudiendo determinar la repercusión sobre la calidad de vida del tratamiento con nivolumab + ipilimumab.
- Desde el punto de vista farmacoeconómico, el tratamiento con la combinación supone un mayor impacto presupuestario.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **Categoría B-1: NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual.**

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

No procede.

9.4 Plan de seguimiento

No procede.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Melanoma SEOM [Internet]. Available from: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma>
2. NIVO-PEMBRO_melanoma_HGUGM_31_10_16.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma.
4. AEMPS. Ficha técnica de KEYTRUDA [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
5. AEMPS. Ficha Técnica de OPDIVO [Internet]. [cited 2016 Nov 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
6. AEMPS. Ficha técnica de YERVOY [Internet]. [cited 2016 Nov 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
7. AEMPS. Ficha técnica de TAFINLAR [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf
8. AEMPS. Ficha técnica de ZELBORAF [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf
9. Espinosa Bosch M, Araujo Fernández F, Flores Moreno S, Sierra JF, López-Briz E. Ipilimumab en melanoma avanzado o metastásico primera línea. Febrero 2015. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), 2015. ISBN: 978-84-606-8466-4.
10. GÉNESIS Ipilimumab_Vemurafenib_def_09_12 (3).
11. Europeans Medicines Agency. Opdivo® EPAR Product Information. [cited 2016 Nov 23]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf
12. FDA. Opdivo® CDER Product Information. [cited 2016 Nov 23]; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf
13. 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 [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2016 Nov 3];373(1):23–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>
14. (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Mortalidad por cáncer y otras causas en España año 2012. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fdvigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2013.pdf>)
15. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J. J., Cowey, C. L., ... & Snylie, M. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*.

ANEXOS

Tabla 5.2.b.1

**Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
 Evaluaciones del riesgo de sesgo**

Item	Descripción	Apoyo para la valoración	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
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.	Se asignaron de forma aleatorizada	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 aleatorizada 1:1:1	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Describir las medidas utilizadas para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante.	Doble ciego Misma forma de administración de todos los brazos	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Describir las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores y al personal del estudio al conocimiento de que intervención recibió un participante.	Doble ciego	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Describir la compleción de los datos de resultados para cada resultado principal, incluido los abandonos y las exclusiones del análisis.	Análisis ITT. Los datos de la co-variable principal SG aún no se han reportado.	Riesgo poco claro
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados		No se han reportado los resultados de SG, calidad de vida ni análisis del subgrupo en función del estadio metastásico	Riesgo poco claro
Otros sesgos			
Sesgo de diseño		No se diseña inicialmente para la comparación de interés Nivolumab+Ipilimumab vs Nivolumab	Riesgo poco claro

5.2.b.2 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SÍ	El estudio no fue diseñado para una comparación estadística formal entre Nivolumab+ipilimumab y Nivolumab. Ésta se considera exploratoria.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Dudoso	Hasta el momento de análisis solo tenemos datos de SLP, que al ser una variable intermedia tiene limitaciones. Habrá que ver si la mejora en la SLP se correlaciona con una mejora significativa en la SG
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Dudoso	Las variables co-primarias evaluadas (SLP y SG) sí son habituales en la clínica, sin embargo, sólo se aportan datos de la SLP. Por lo que el resultado es incompleto. La SLP es insuficiente, especialmente en los estudios de inmunoterapia dada la dificultad para medir la progresión de forma objetiva.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SÍ	Nuestros pacientes son como los de la población estudiada
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Dudoso	No se puede valorar la aplicabilidad clínica con una variable intermedia (SLP). Sin embargo, el mayor aumento de SLP en el subgrupo de PDL1<1% nos orienta hacia una aplicabilidad clínica en estos pacientes.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Dada la dificultad para medir objetivamente la progresión en estudios de inmunoterapia, no es descartable que se produzca algún tipo de sesgo en este sentido, es decir, que se evalúe como progresión lo que no es progresión y viceversa.

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^a Isabel Guzmán Ramos*, Dulce Guerra Estévez, Emilio Jesús Alegre del Rey**.

– **Institución en la que trabaja:** *AGS Sur de Sevilla (Hospital Universitario Virgen de Valme).
 **Hospital Universitario de Puerto Real.

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: M^a Isabel Guzmán Ramos
- 2-Tutor/a: Dulce Guerra Estévez
- 3-Revisor/a externo/a: Emilio Jesús Alegre del Rey

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 PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Dulce Guerra Estévez

Alegaciones al borrador público de: NIVOLUMAB + IPILIMUMAB en MELANOMA AVANZADO (IRRESECABLE O METASTÁSICO) PRIMERA LÍNEA		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Jimena Alonso (Market Acces Manager, Bristol-Myers Squibb)	<p>Área económica: análisis de costes del subgrupo PD-L1<1% como único subgrupo analizado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Según Ficha Técnica¹, nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para todo tipo de pacientes con melanoma metastásico, sin restricción en función de PD-L1 - Estudio Checkmate 067²: en el análisis descriptivo de OS del régimen vs nivo, si bien se observan datos de OS similares entre el régimen y la monoterapia en los altos expresores de PD-L1, el régimen proporcionó mayor ORR independientemente de la expresión de PD-L1. Hasta la fecha, PD-L1 no ha demostrado ser un marcador predictivo de respuesta en melanoma metastásico, y por lo tanto no debería ser un factor excluyente para seleccionar el tratamiento en pacientes con esta patología. 	<p>En el informe realizó el análisis de coste de la población general. Además, se añadió el análisis de sensibilidad para los costes en el subgrupo de PD-L1<1% porque, aunque al realizar la regresión de Cox no se obtuvieron diferencias en este subgrupo, faltaban los datos de supervivencia global, que quizás podrían determinar alguna diferencia en este subgrupo.</p>
Jimena Alonso (Market Acces Manager, Bristol-Myers Squibb)	<p>Página 29: “El peor perfil de toxicidad del régimen combinatorio puede requerir suspensiones de tratamientos y provocar una mayor tasa de abandonos.”</p> <p>Los datos a 28 meses² de seguimiento mínimo demuestran lo que ya se observaban en anteriores actualizaciones tanto del Checkmate 067³ como del Checkmate 069⁴. La discontinuación por eventos adversos no impactó en el beneficio clínico: más del 70% de los pacientes que discontinuaron por efectos adversos alcanzaron una respuesta y más de la mitad de estos pacientes seguían vivos con una mediana de seguimiento de 30 meses (mOS NR). Sugerimos hacer referencia a esos datos actualizados.</p> <p>Además, dado que el 70,7% de los pacientes que discontinúan el tratamiento alcanzó una respuesta, recomendamos incluir este ajuste tras la tabla 9 (página 26): “el coste del tratamiento en dichos pacientes que discontinúan es un 37,13% inferior al que aparece en la tabla 9. Así, la reducción en el coste total de la población es del 14,70%.” Los cálculos parten de la media actualizada de duración de tratamiento (13,1 dosis: 3,2 dosis de inducción + 9,9 dosis de mantenimiento).</p>	<p>En este apartado estamos evaluando la conveniencia del medicamento, no su eficacia ni impacto en el beneficio clínico, por lo que no creemos conveniente incluir comentarios con respecto a la tasa de respuesta. En el Checkmate 067 se demuestra que el tiempo de tratamiento con el régimen combinatorio es menor y que la tasa de abandonos es mayor.</p> <p>Por otro lado, no vemos conveniente añadir un análisis de sensibilidad de coste para los pacientes que discontinúan el tratamiento por toxicidad.</p>
Jimena Alonso (Market Acces Manager, Bristol-Myers Squibb)	<p>En la página 17 y 29 se afirma “Los datos de calidad de vida reportados son poco concluyentes, solo se hace una breve descripción de la cumplimentación del cuestionario aplicado para valorarlo”.</p> <p>Se propone sustituirla por esta información: “En el estudio Checkmate 067⁵ no se observaron cambios clínicamente relevantes para los pacientes tratados con nivolumab+ipilimumab con respecto a la situación basal en ninguna de las medidas de calidad de vida relacionada con la salud a un año: índice global EORTC QLQ-C30, cada una de sus escalas, índice EQ-5D y su escala visual analógica (EQ-5D VAS). Esta ausencia de deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes tratados con nivolumab+ipilimumab respecto a los tratados con nivolumab o ipilimumab en monoterapia se mantiene incluso para el subgrupo de pacientes que presentaron eventos adversos de grado 3-4.”</p>	<p>Nuestra afirmación se refiere a los datos sobre calidad de vida que aparecen en el artículo publicado en el New England Journal of Medicine y en el EPAR. Estos datos son escasos ya que únicamente se comenta en el EPAR el porcentaje de pacientes que respondieron al cuestionario, sin hacer referencia a los resultados. Es cierto que, en la comunicación aportada por Bristol, se muestra que no se observaron cambios clínicamente relevantes para los pacientes que recibieron las diferentes líneas de tratamiento. No obstante, el estudio tiene la limitación de no incluir en el análisis a los pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos o progresión de la enfermedad, que son</p>

		mayor número en el grupo del tratamiento combinado, por lo que los resultados podrían estar sesgados. Por ello, y por tratarse de datos obtenidos de comunicaciones orales, no creemos conveniente incluirlo en el informe.
M ^a Amparo Valladares López (Outcomes Research Associate Director, Merck Sharp & Dohme de España S.A.)	Se sugiere actualizar en el presente informe los datos de eficacia y seguridad de la combinación nivolumab + ipilimumab conforme los resultados recientemente comunicados en el 'AACR Annual Meeting 2017'.	Consideramos que los datos obtenidos de publicaciones a texto completo son más fiables que los reportados en comunicaciones orales, por lo que no vemos conveniente modificar los datos.
Dra. Marta Urech/Pablo Blanco/Ignacio Cuervo-Arango/Elena Ruiz-Beato (Medical Manager/Product Manager/Market Access Manager/Payer Evidence & Health Economics, Roche Farma)	<p><i>Apartado 5.1.a.</i></p> <p>El informe se fundamenta principalmente en los datos de eficacia y seguridad del ensayo pivotal Checkmate 067. Dichos datos, en el momento de elaboración del documento, han sido comunicados en dos ocasiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primero, mediante una publicación en New England Journal of Medicine, con fecha de corte de base de datos: 17 de febrero de 2015 - Segundo, en una comunicación oral en el congreso ASCO 2016, con fecha de corte de base de datos: noviembre de 2015. <p>Consideramos que los datos provenientes de publicaciones a texto completo son más fiables. No obstante, si se decide mantener los datos de eficacia comunicados en ASCO 2016, se deberían igualmente actualizar los datos de seguridad para la misma fecha de corte de la base de datos, en la cual el porcentaje de pacientes que experimentó un evento adverso de grado 3-4 en el brazo de nivolumab + ipilimumab pasó a ser del 56,5%, vs el brazo de nivolumab con el 19,8%. Igualmente, el porcentaje de eventos adversos de cualquier grado que llevaron a discontinuación de tratamiento fue del 38,7% en el brazo de nivolumab + ipilimumab vs 10,5% en el brazo de nivolumab.</p> <p>En el apartado 5.2.b- B (aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital) existen dos aspectos que nos gustaría puntualizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Página 18, primer punto: se indica que "estamos, por tanto, ante el mejor comparador posible". Consideramos necesario matizar que esta afirmación es cierta para la población de pacientes no portadora de mutación BRAF, ya que en el caso de pacientes BRAF-mutados, el mejor comparador posible sería, de acuerdo a las guías clínicas posteriormente citadas, una doble combinación de inhibidores de BRAF y MEK. - página 19, tercer punto: se indica que los resultados de la combinación de nivolumab + ipilimumab podrían ser más favorables en los pacientes BRAF mutados. Consideramos necesario puntualizar la N de pacientes con mutación BRAF por cada rama del estudio (análisis de subgrupo de 102 en la rama de nivolumab + ipilimumab y 98 en la rama de nivolumab). Igualmente consideramos necesario puntualizar que desconocemos las características basales y factores pronóstico (Niveles de LDH, Numero de metástasis, estadio) de dicha población BRAF mutada, y si están bien balanceados dentro de este subgrupo entre los distintos brazos. 	<p>Apartado 5.1.a. Todos los datos de eficacia y seguridad incluidos en el informe se obtuvieron del informe EPAR, por lo que no creemos conveniente realizar ningún tipo de modificación.</p> <p>Apartado 5.2.b- B Se modifica dicho apartado, matizando que en el caso de pacientes con mutación BRAF el mejor comparador posible sería la combinación de inhibidores BRAF/MEK. También se puntualiza que se desconocen las características basales y los factores pronósticos de las poblaciones estratificadas en función de BRAF, PD-L1 y estadio metastásico, y si están bien balanceados dentro de cada subgrupo entre los distintos brazos.</p>
Dra. Marta Urech/Pablo Blanco/Ignacio Cuervo-Arango/Elena Ruiz-Beato (Medical Manager/Product Manager/Market Access Manager/Payer Evidence & Health Economics,	<p><u>Al punto 5.4.1 y 3.2.b sobre guías de práctica clínica Combinación de iBRAF e iMEK como alternativa de tratamiento estándar</u></p> <p>En varios puntos del texto se hace referencia a la monoterapia con inhibidores de BRAF/MEK como opción preferida de tratamiento, cuando en base a las últimas guías clínicas se debe emplear la combinación de los dos abordajes</p>	<p>Apartado 5.4.1 y 3.2.b Se modifican las recomendaciones a las que se hace referencia.</p> <p>Con respecto a la modificación de las recomendaciones de las guías NCCN, consideramos que están expresadas de forma correcta, por lo que no procedemos a modificarlas.</p>

<p>Roche Farma)</p>	<p>siempre que sea posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Página 7, primer párrafo: “La terapia sistémica consiste en: inmunoterapia, quimioterapia y terapia dirigida frente a BRAF² en monoterapia o en combinación con inhibidores de MEK” - Página 21, Guías de práctica clínica: ESMO: “recomienda como opciones de tratamiento en 1ª y 2ª L la inmunoterapia con anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) o con anti-CTLA4 (ipilimumab). Si BRAF-mut recomienda también los inhibidores MEK en combinación con inhibidores de BRAF” - Página 30, punto 2 de conclusiones: “La terapia sistémica consiste en: inmunoterapia, quimioterapia y terapia dirigida frente a BRAF en combinación con inhibidores MEK” <p>Al mismo tiempo en el apartado 3.2b recomendación el comentario sobre la guía NCCN no es correcto, ya que no recomiendan de manera preferente la inmunoterapia para pacientes BRAF. Proponemos modificar por el siguiente texto “ Las guías NCCN recomiendan como opción preferente para el tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irresecable) sin tratamiento previo y sin mutación BRAF, la inmunoterapia ya sea con los antiPD1 en monoterapia, nivolumab y pembrolizumab, o con la combinación nivolumab+ipilimumab. En cuanto a la población BRAF mutada las mismas guías definen como opciones preferentes la inmunoterapia y las combinaciones de iBRAF/iMEK, y para pacientes que requieren una rápida respuesta las combinaciones de iBRAF/iMEK. Adicionalmente proponemos incluir las recomendaciones de las guías clínicas de SEOM.</p> <p>SEOM guidelines 2015: Las guías clínicas de SEOM 2015 recomiendan realizar la determinación de la mutación BRAF a todos los pacientes con melanoma metastásico (grado de recomendación 1a). La combinación de inhibidores de BRAF y MEK debería ser ofrecida a los pacientes con mutación BRAF (grado 1a). La terapia con anti PD-1 es una alternativa para aquellos pacientes con mutación BRAF que presentan enfermedad poco agresiva, y es la primera opción en pacientes BRAF wild type</p>	<p>No se incluyen las recomendaciones de SEOM guidelines 2015 al considerar que se encuentran obsoletas, ya que continúan posicionando ipilimumab en monoterapia en primera línea para pacientes BRAF no mutados, con un grado de recomendación A.</p>
<p>Dra. Marta Urech/Pablo Blanco/Ignacio Cuervo-Arango/Elena Ruiz-Beato (Medical Manager/Product Manager/Market Access Manager/ Payer Evidence & Health Economics, Roche Farma)</p>	<p>En la tabla 4, sólo se indica el número de comprimidos en el caso de la combinación vemurafenib + cobimetinib. Solicitamos o bien eliminar esta información, o bien incluir la misma información para la combinación de dabrafenib + trametinib: 150 mg (2 comp de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg) y Trametinib 2 mg (un comp) una vez al día. Además, sugerimos puntualizar el régimen de toma de medicación, ya que en el caso de dabrafenib y trametinib se requiere toma en ayunas de la medicación (según ambas fichas técnicas), y conservación del fármaco en nevera en el caso de trametinib (ficha técnica). En el caso de vemurafenib y cobimetinib no se requiere conservación en frío ni ayunas.</p>	<p>Se incluye la información referida al número de comprimidos de dabrafenib y trametinib. En el apartado conveniencia de la tabla 4, se puntualiza la toma en ayunas de dabrafenib y trametinib, así como la conservación en frío de trametinib.</p>

9.- PANOBINOSTAT en combinación con bortezomib y dexametasona, en mieloma múltiple refractario y/o en recaída

pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador

AUTORES

Esaú Aguilar del Valle
José Antonio Marcos Rodríguez
Elia Romero Carreño

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

PANOBINOSTAT en Mieloma Múltiple refractario y/o en recaída

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2016
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
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.....	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.....	13
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	19
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	19
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.....	21
C. Relevancia clínica de los resultados del ensayo PANORAMA 1.	22
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	22
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	23
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	23
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y conclusiones.....	23
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	23
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	23
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	23
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	24
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	26
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
6.1.c Precauciones de empleo en casos especiales.....	30
7. AREA ECONÓMICA	32
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	32
8.1 Descripción de la conveniencia.....	32
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	32
9. AREA DE CONCLUSIONES.	32
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	32
9.2 Decisión.....	33
10. BIBLIOGRAFÍA.....	34

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AUC: área bajo la curva.
CBR: tasa de beneficio clínico.
CD: esquema con carfilzomib y dexametasona.
CDER: Center for Drug Evaluation and Research.
CLD: esquema con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.
CLR/F: aclaramiento renal aparente.
CyBorD: esquema con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona.
EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Scale for Performance Status.
ELD: esquema con elotuzumab, lenalidomida y dexametasona.
EMA: European Medicines Agency.
EPAR: European Public Assessment Report.
FDA: Food and Drug Administration.
HDAC: histona deacetilasa.
HR: hazard ratio.
IMiD: agente inmunomodulador
IMWG: International Myeloma Working Group.
IP: inhibidor del proteasoma
ISS: Índice pronóstico internacional.
LD: esquema con lenalidomida y dexametasona.
PD: esquema con pomalidomida y dexametasona.
MM: Mieloma múltiple
MP: esquema con melfalán y prednisona.
MPB: esquema con melfalán, prednisona y bortezomib.
MPT: esquema con melfalán, prednisona y talidomida.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence.
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
ORR: tasa de respuesta global.
OS: supervivencia global.
PAN-BTZ-Dex: régimen panobinostat, bortezomib y dexametasona.
PFS: supervivencia libre de progresión
RAN: recuento absoluto de neutrófilos.
SG: supervivencia global.
SLP: supervivencia libre de progresión.
SNS: Sistema Nacional de Salud.
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
Vee: volumen de distribución en estado estacionario.
VD: esquema con bortezomib y dexametasona.
VTD: esquema con bortezomib, talidomida y dexametasona.

VMP: esquema con bortezomib, melfalán y prednisona.

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:

Aguilar del Valle, E.; Marcos Rodríguez, J.A.; Romero Carreño, E.; Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. [Octubre 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: Panobinostat.

Indicación clínica solicitada: En combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador.

Autores / Revisores: Esaú Aguilar del Valle, José Antonio Marcos Rodríguez, Elia Romero Carreño.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: 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: Panobinostat

Nombre comercial: Farydak ®

Laboratorio: Novartis

Grupo terapéutico: Otros agentes antineoplásicos

Código ATC: L01XX42

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Medicamento de uso hospitalario.

Información de registro: Registro centralizado. Medicamento huérfano.

Tabla 1.- Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA
Cápsulas duras, 10 mg	30	709259	-
Cápsulas duras, 15 mg	15	709260	-
Cápsulas duras, 20 mg	15	709262	-

* En España, panobinostat no tiene autorizada su comercialización.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2.- Descripción del problema de salud

Definición ¹	El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas con capacidad para producir proteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia ó lesiones óseas.
Principales manifestaciones clínicas ²	Las principales manifestaciones son hipercalcemia, alteraciones a nivel renal, anemia y afectación ósea (fracturas, dolor óseo). De igual modo, cursa con una mayor susceptibilidad a infecciones, hiperviscosidad sanguínea (relacionada con IgA) y neuropatía periférica.
Incidencia y prevalencia ³	Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias. Representa un 10% de todas las neoplasias hematológicas. La incidencia anual es de 4 a 5 casos por 100.000 habitantes (la incidencia es ligeramente superior en hombres que en mujeres).
Evolución/ Pronóstico ^{2,4}	<p>El mieloma múltiple es sumamente tratable pero rara vez curable. 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 durante varios años y una fase terminal agresiva. La mediana de supervivencia en la era anterior a la quimioterapia era aproximadamente de 7 meses. Con el desarrollo de nuevos antineoplásicos, el pronóstico mejoró significativamente, con una mediana de supervivencia de 24 a 30 meses y una tasa de supervivencia a 10 años del 3%.</p> <p>La aparición de nuevas terapias, entre las que se incluyen corticoesteroides, inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) o bortezomib, así como el desarrollo del trasplante autólogo/allogénico de células madre han conseguido mejorar el pronóstico de la enfermedad, con medianas de supervivencia que actualmente sobrepasan los 45-60 meses.</p> <p>El estudio de las translocaciones cromosómicas y deleciones detectadas por análisis FISH nos permite estratificar a los pacientes en tres grupos con diferente pronóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo alto: translocación t(4;14), t(14;16), 17p13. Mediana de supervivencia de 25 meses. • Riesgo intermedio: deleción 13q14. Mediana de supervivencia de 42 meses. • Riesgo bajo: resto de alteraciones citogenéticas. Mediana de supervivencia 50 meses.

Grados de gravedad / Estadaje^{5,6}

En primer lugar, es imprescindible establecer un diagnóstico diferencial de la enfermedad activa con respecto a otras entidades clínicas como el mieloma asintomático o la gammapatía monoclonal de significado incierto. Para ello, el International Myeloma Staging Group (IMWG) ha desarrollado una herramienta útil en la determinación de la actividad de la enfermedad.

Mieloma Activo o Sintomático: Requiere presencia de componente monoclonal en suero u orina, plasmocitosis medular >10% y daño orgánico con al menos 1 criterio de 7 posibles, siendo los más frecuentes:

- 1.) Calcio corregido >11.5 mg/dL
- 2.) Cr >2 mg/dL
- 3.) Hb <10 g/dL o descenso de 2g/dL por debajo del nivel basal
- 4.) Enfermedad ósea

Existen dos escalas empleadas para el estadaje de la enfermedad. La primera de ellas es la escala de **Durie y Salmon** (1975), que clasifica el mieloma en tres estadios:

- Estadio I*: engloba a pacientes con hemoglobina >10 g/dL, niveles de calcio en rango de normalidad, ausencia de lesiones osteolíticas generalizadas, niveles séricos de IgG <5g/dL e IgA <3g/dL y excreción urinaria de proteína monoclonal (Bence-Jones) <4g/día. *Se han de cumplir todos los criterios.
- Estadio II: engloba a los pacientes que no cumplen los criterios para ser clasificados en los estadios I o III.
- Estadio III*: presentan anemia (Hb <8,5g/dL), hipercalcemia (calcio sérico >12 mg/dL), lesiones osteolíticas avanzadas, niveles séricos de IgG >7g/dL e IgA >5g/dL o excreción urinaria de proteína monoclonal (Bence-Jones) >12g/día. * Se ha de cumplir al menos un criterio.

Cada uno de estos tres estadios se puede sub-clasificar en A o B según el grado de disfunción renal (A: creatinina sérica <2mg/dL; B: creatinina sérica ≥2mg/dL).

A pesar de la utilidad de este sistema de estadaje, no es válido a la hora de establecer el pronóstico de la enfermedad. Se ha desarrollado un nuevo sistema internacional, el **Índice Pronóstico Internacional** (ISS, 2005) en el que se contemplan dos parámetros para determinar el estadio, la β2 microglobulina y la albúmina. Se establece una clasificación en base a los niveles de ambas:

- Estadio I: β2M < 3.5 mg/dL / ALB ≥ 3.5 g/dL
- Estadio II: engloba a los pacientes que no cumplen los criterios para ser clasificados en los estadios I o III.
- Estadio III: β2M ≥ 5.5 mg/dl.

Las técnicas de electroforesis de proteínas en suero y orina (24 horas) permiten identificar y cuantificar el componente monoclonal o paraproteína. El isotipo detectado con más frecuencia es IgG (65%), seguido de IgA (25-30%) e IgD (2%). Los mielomas secretores de IgE e IgM son excepcionales. En aproximadamente un 10% de pacientes, solo se detecta secreción de cadenas ligeras, lo que se conoce como mieloma Bence-Jones. Por último, se habla de mieloma no secretor en aquellos casos (1-2%) en los que la secreción de proteína monoclonal es muy escasa o inexistente.

Carga de la enfermedad ⁷	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.
-------------------------------------	--

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente, existen dos tipos de abordaje para el tratamiento del MM sintomático, ambos con finalidad paliativa: quimioterapia de inducción seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), de elección siempre que la edad, comorbilidades y el estado funcional del paciente lo permitan, o tratamiento definitivo con quimioterapia, para aquellos pacientes no candidatos a TPH.

El algoritmo de tratamiento en pacientes candidatos a TPH consiste en una fase de inducción (enfocada a reducir la carga tumoral con vistas al TPH), una etapa de consolidación post-TPH y una fase de mantenimiento.

Durante la fase de inducción, deben evitarse tanto los agentes alquilantes como las nitrosoureas, así como la exposición de forma prolongada a lenalidomida, ya que ambas opciones comprometen la reserva medular y dificultan la recolección posterior de progenitores hematopoyéticos. Se emplean agentes como lenalidomida, talidomida o bortezomib, generalmente durante un número de ciclos limitado (4 en el caso de lenalidomida)⁹. A continuación se enumeran algunos de los esquemas de elección para la fase de inducción:

- VD (bortezomib-dexametasona)
- Bortezomib-doxorrubicina-dexametasona
- VTD (bortezomib-talidomida-dexametasona)
- CyBorD (bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona)
- Lenalidomida-dexametasona

El objetivo del tratamiento quimioterápico en los pacientes no candidatos a TPH es la reducción de la carga tumoral, así como el aumento de la supervivencia. A diferencia los pacientes candidatos, serían opciones válidas de tratamiento esquemas basados en agentes alquilantes (melfalán) e inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida). Entre los principales esquemas empleados en pacientes no candidatos a TPH se encuentran:

- Lenalidomida-dexametasona
- MPB (melfalán-prednisona-bortezomib)
- MPT (melfalán-prednisona-talidomida)
- VD (bortezomib-dexametasona)

La selección del tratamiento en la recaída va a depender de distintos parámetros, tales como las características de la enfermedad, la respuesta y tolerancia al tratamiento previo o las características del paciente. En cuanto a la enfermedad, serán aspectos a tener en cuenta la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, la afectación orgánica o la presencia de enfermedad extramedular. El estado funcional, la presencia de comorbilidades, el objetivo del tratamiento y las preferencias del paciente deben ser tomados en cuenta a la hora de decidir la estrategia a seguir en la recaída. Por último, es importante definir tanto la respuesta a tratamientos previos (duración de la misma, refractariedad al tratamiento), como la tolerancia. Para aquellos pacientes con recaída en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, existe la posibilidad de retratamiento con el esquema de inducción. Además de esta estrategia, existen distintas opciones terapéuticas disponibles para pacientes en recaída, que se describen a continuación:

- Lenalidomida-dexametasona (LD): En los ensayos MM-009 y MM-010, la combinación LD ha demostrado aumentos significativos tanto en tiempo hasta la progresión como en supervivencia global en comparación con placebo-dexametasona. Los pacientes que participaron en el ensayo constituían una población altamente pretratada, habiendo recaído tras el trasplante aproximadamente el 50% de ellos. En un ensayo de brazo único, la combinación LD demostró actividad en pacientes con enfermedad en recaída y refractariedad.
- Pomalidomida-dexametasona (PD): Pomalidomida pertenece, junto con talidomida y lenalidomida, al grupo farmacoterapéutico de los inmunomoduladores. La combinación pomalidomida-dexametasona se evaluó en el ensayo MM-003, que comparó PD frente a

dexametasona a altas dosis, obteniéndose un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión en 2,1 meses, sin diferencias significativas en supervivencia global. Tomando como base estos resultados, el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicado en Febrero de 2015, recomienda la utilización de pomalidomida en pacientes en recaída o refractarios, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento (incluyendo bortezomib, lenalidomida y un agente alquilante).

- Carfilzomib-dexametasona (CD): carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación, autorizado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa. La combinación CD fue evaluada frente a la combinación bortezomib-dexametasona (VD) en el ensayo en fase III ENDEAVOR, en el cual se incluyeron pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tratados con 1-3 líneas previas. Se obtuvo un incremento notable en la supervivencia libre de progresión (9,3 meses de diferencia, HR=0,53 p<0,0001), sin diferencias en supervivencia global. Sin embargo, los datos más recientes del estudio ENDEAVOR confirman un aumento estadísticamente significativo en la SG con el esquema CD respecto a VD (diferencia de 7,6 meses; HR=0,791; IC95% 0,648-0,964; p=0,01).
- Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (CLD): La adición de carfilzomib al esquema LD aumentó la supervivencia libre de progresión en 8,7 meses (resultado estadísticamente significativo), según los resultados del ensayo ASPIRE. Los pacientes incluidos en el estudio debían haber recibido entre una y tres líneas de tratamiento previas.
- Daratumumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno CD38, expresado en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple. Actualmente se encuentra autorizado por la EMA para la utilización en pacientes en recaída o refractarios, tras haber recibido al menos dos líneas de tratamiento incluyendo un inhibidor del proteasoma y un inmunomodulador. Para su autorización se tuvieron en cuenta los resultados de un estudio en fase I/II no comparativo, en el que se alcanzaron tasas de respuesta global del 29,2% (3% de respuestas completas). La mediana de duración de la respuesta fue de 7,4 meses y la mediana de tiempo hasta progresión de 3,7 meses. La tasa estimada de supervivencia al año fue del 65%.

Actualmente existen otras opciones de tratamiento recogidas por las principales guías de práctica clínica, que incluyen fármacos aún no comercializados en nuestro país. Un ejemplo es la combinación elotuzumab-lenalidomida-dexametasona (ELD), que contiene el anticuerpo monoclonal elotuzumab, dirigido frente al antígeno SLAMF7 ampliamente expresado en células de mieloma múltiple, e indicado en el tratamiento de pacientes tras al menos una línea de tratamiento previa. Otro caso sería el anticuerpo monoclonal ixazomib, autorizado por la FDA en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes en primera o sucesivas recaídas. Actualmente, existe un programa de acceso expandido tanto para elotuzumab como para ixazomib, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	PANOBINOSTAT Farydak®	CARFILZOMIB Kyprolis®	POMALIDOMIDA Imnovid®	LENALIDOMIDA Relimad®	TALIDOMIDA Thalidomide Celgene®
Presentación	Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 20 mg	Vial 60 mg polvo para solución	Cáps duras 3 mg Cáps duras 4 mg	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 20 mg Cáps duras 25 mg	Cáps duras 50 mg
Posología	Oral, 20 mg/día días 1, 3, 5, 8, 10 y	IV, 20 mg/m ² los días 1 y 2 del	Oral, 4 mg/día días 1 a 21 de cada	Oral, 25 mg/día	Oral, 200 mg/día durante ciclos de

	12 de un ciclo de 21 días.	primer ciclo; 27 mg/m ² los días 8, 9, 15 y 16 del primer ciclo. Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los ciclos posteriores (ciclos de 28 días). Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 se omiten.	ciclo de 28 días	días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	6 semanas (máximo 12 ciclos)
Indicación aprobada en FT	Mieloma Múltiple Resistente o recidivante tras progresión a ≥2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib.	Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo	Mieloma Múltiple 3ª línea (que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib).	Mieloma Múltiple en 1ª línea (pacientes no candidatos a trasplante) y ≥2 línea de tratamiento.	Mieloma Múltiple en 1ª línea (pacientes ≥ 65a o no candidatos a QT a altas dosis)
Efectos adversos	Infección del tracto respiratorio superior, neumonía, pancitopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia. Mareos, dolor de cabeza. Hipotensión. Diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia. Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia. Pérdida de peso.	Infecciones del tracto respiratorio, urinarias, sepsis, trombocitopenia, anemia, neutropenia, dolor óseo y/o muscular, toxicidad cardíaca, toxicidad pulmonar, disnea, hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), insuficiencia renal aguda.	Tox. Hematológica (Neutropenia, anemia, trombocitopenia), náuseas, dolor óseo, neumonitis, eventos tromboembólicos, disfunción cardíaca, efecto teratogénico, trastornos hepáticos, segundas neoplasias.	Tox. Hematológica (Neutropenia, anemia, trombocitopenia), efecto teratogénico, efectos cardiovasculares (infarto de miocardio, eventos tromboembólicos), trastornos tiroideos, infecciones, segundas neoplasias, trastornos hepáticos, cataratas, neuropatía periférica, fatiga, astenia, trastornos digestivos (estreñimiento, diarrea) calambres musculares, erupción cutánea	Eventos tromboembólicos, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), síncope, bradicardia, tox. Hematológica (neutropenia, trombocitopenia), efectos teratogénicos, trastornos hepáticos, somnolencia, infecciones y segundas neoplasias (LMA/SMD).
Utilización de recursos	Requiere de hospital de día, ya que se asocia a bortezomib.	Requiere de hospital de día.	No requiere de hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.
Conveniencia	Administración oral.	Vía intravenosa.	Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.
Otras características diferenciales	Autorizado por AEMPS y NO comercializado en España	Autorizado por AEMPS y comercializado en España	Autorizado por AEMPS y comercializado en España	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹²

Farydak es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) que inhibe la actividad enzimática de la HDAC en concentraciones nanomolares. La HDAC cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de histonas y de algunas otras proteínas. La inhibición de la actividad de HDAC provoca una mayor acetilación de las histonas, una alteración epigenética que resulta en una relajación de la cromatina, que activa la transcripción. In vitro, panobinostat produjo la

acumulación de histonas acetiladas y de otras proteínas, produciendo detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas. Se observaron niveles elevados de histonas acetiladas en modelos xenógrafos de ratón que se trataron con panobinostat. Panobinostat mostró una mayor citotoxicidad en células tumorales que en células normales.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: Fecha aprobación: 22/12/2015. Tratamiento del mieloma múltiple refractario y/ o en recaída en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. Actualmente no comercializado.

EMA: Fecha aprobación: 28/08/2015. Farydak, en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador.

FDA: Fecha aprobación:[23/2/2015]. Farydak en combinación con bortezomib y dexametasona , está indicado para el tratamiento de adultos que han recibido al menos 2 regímenes anteriores , incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador .

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹²

Primera fase de tratamiento (Ciclos 1 al 8)

Panobinostat está disponible en cápsulas (10, 15 y 20 mg) y se administra en ciclos de 21 días de tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrada vía oral en toma única, con o sin alimentos, durante los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 del ciclo.

Panobinostat se administra en combinación con dexametasona y bortezomib. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo. Para bortezomib, la dosis recomendada es de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo.

Tabla 4.- Pauta de dosificación recomendada de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo 1-8).

Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3	
	Farydak	1		3		5			8		10			12
Bortezomib	1			4				8			11			Periodo de descanso
Dexametasona	1	2		4	5			8	9		11	12		Periodo de descanso

Segunda fase de tratamiento (Ciclos 9 al 16)

Se recomienda que los pacientes que obtengan beneficio clínico prosigan el tratamiento durante 8 ciclos más. La duración total del tratamiento puede ser de hasta 16 ciclos (48 semanas).

Panobinostat se administrará con la misma posología que en la primera fase de tratamiento.

La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg en una única dosis, los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo.

La dosis recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo.

Tabla 5.-Pauta de dosificación recomendada de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos 9-16).

Ciclos 9-16 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Farydak													Periodo de descanso
Bortezomib													Periodo de descanso
Dexametasona													Periodo de descanso

4.4 Utilización en poblaciones especiales¹²

Pediatría: No se ha estudiado panobinostat en pacientes con mieloma múltiple menores de 18 años.

Mayores de 65 años: En los pacientes mayores de 65 años, se recomienda realizar controles con mayor frecuencia con particular atención a la toxicidad gastrointestinal y la trombocitopenia. En pacientes >75 años, dependiendo de la condición general del paciente y de las comorbilidades, se puede considerar un ajuste de la dosis inicial o de la pauta de los componentes del régimen de combinación. En esta población, se puede iniciar panobinostat a dosis de 15 mg y si se tolera bien en el primer ciclo, escalar la dosis a 20 mg en el segundo ciclo. Bortezomib se puede iniciar con 1,3 mg/m² una vez por semana los días 1 y 8 y dexametasona con 20 mg los días 1 y 8.

Insuficiencia renal: La exposición plasmática de panobinostat no sufre alteraciones en pacientes con cáncer e insuficiencia renal de leve a grave. Por consiguiente, no es necesario realizar ajustes en la dosis inicial. Panobinostat no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática: En estudios realizados en pacientes con insuficiencia hepática se observaron incrementos en las concentraciones plasmáticas de panobinostat, por lo que se requiere ajuste de dosis:

- En pacientes con insuficiencia hepática leve se debe iniciar con una dosis reducida de 15 mg de panobinostat durante el primer ciclo de tratamiento. Se puede considerar un escalado de la dosis de 15 mg a 20 mg en función de la tolerabilidad del paciente.
- Los pacientes con insuficiencia hepática moderada deben recibir una dosis inicial reducida de 10 mg durante el primer ciclo de tratamiento. Se puede considerar un escalado de la dosis de 10 mg a 15 mg en función de la tolerabilidad del paciente.
- Debido a la falta de experiencia y datos de seguridad con panobinostat, no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática grave

Tabla 6.- Modificación recomendada de la dosis inicial de panobinostat en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática*	Nivel de bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Modificación de la dosis inicial de bortezomib
Leve	≤1,0 x LSN	>LSN	Reducir la dosis de panobinostat a 15 mg en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 20 mg en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.	Ninguna
	>1,0 x LSN y ≤1,5 x LSN	Todos		
Moderada	>1,5 x LSN y ≤3,0 x LSN	Todos	Reducir la dosis de panobinostat a 10 mg en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 15 mg en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.	Reducir la dosis de bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más a 0,5 mg/m ² en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.

SGOT = Transaminasa glutámico oxalacética sérica;
 AST = aspartato aminotransferasa
 LSN = límite superior de la normalidad
 * De acuerdo con la clasificación NCI-CTEP

4.5 Farmacocinética¹²

Absorción:

Panobinostat se absorbe rápida y casi completamente alcanzando la Tmax en 2 horas tras la administración oral en pacientes con cáncer avanzado. La biodisponibilidad oral absoluta es de 21% aproximadamente. Después de la administración oral, la farmacocinética de panobinostat es lineal en el rango de dosis de 10-30 mg, pero el AUC aumenta menos de lo esperado proporcionalmente a la dosis con dosis más elevadas.

La exposición global a panobinostat y la variabilidad interindividual no se modificaron en presencia o ausencia de alimentos, sin embargo, la Cmax se redujo en <45% y el Tmax se prolongó de 1 a 2,5 horas con comida (es decir, tanto desayuno normal como un desayuno rico en grasas). Dado que la comida no altera la biodisponibilidad global (AUC), panobinostat puede administrarse con alimentos en pacientes con cáncer.

Distribución:

Panobinostat se une moderadamente a las proteínas del plasma humano (aproximadamente 90%). Su fracción en los eritrocitos in vitro es de 0,60, con independencia de la concentración. El volumen de distribución de panobinostat en estado estacionario (V_{ee}) es aproximadamente 1.000 litros basado en los parámetros finales estimados a partir de la población del análisis farmacocinético.

Biotransformación:

Panobinostat presenta un extenso metabolismo y una gran fracción de la dosis se metaboliza antes de alcanzar la circulación sistémica. Las vías metabólicas involucradas en la biotransformación del panobinostat son la reducción, hidrólisis, oxidación y glucuronidación. El metabolismo oxidativo juega un papel menos destacado, alcanzando aproximadamente el 40% de la dosis. El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es el principal enzima oxidativo, con una participación menor de CYP2D6 y 2C19. Panobinostat representa del 6 al 9% de la exposición plasmática relacionada con el fármaco. El compuesto original es considerado responsable de toda la actividad farmacológica de panobinostat.

Eliminación:

Tras una dosis oral única de [¹⁴C] panobinostat a pacientes, la radioactividad en orina osciló entre el 29 y 51% y en las heces entre el 44 y 77%. Panobinostat inalterado representó <2,5% de la

dosis en orina y <3,5% en las heces. El resto corresponde a metabolitos. El aclaramiento renal aparente de panabinostat (CLR/F) osciló entre 2,4 y 5,5 l/h. La semivida de eliminación terminal de panabinostat fue aproximadamente de 37 horas calculada a partir de los parámetros estimados finales de la población de análisis PK.

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (11/9/2015) y del informe CDER de la FDA (09/11/14)^{13,14}. En ambos se describen los resultados de un ensayo pivotal fase III y otro ensayo en fase II.

En fecha 15/10/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros Clinical Trials, utilizando como descriptor [panabinostat AND multiple myeloma], obteniéndose 7 resultados en esta categoría. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III (PANORAMA I), que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA. El resto de referencias pertenecen a ensayos clínicos fase I y II. Se incluye una referencia adicional, correspondiente a los resultados finales de supervivencia global del ensayo PANORAMA 1¹⁶.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 7.- Variables empleadas en el ensayo clínico:

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable
Variable principal	Supervivencia libre de progresión	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión, recaída de respuesta completa, o la muerte, lo que ocurra primero. 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	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria b	Tasa respuesta global	Proporción de pacientes que lograron al menos una respuesta parcial según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) o la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).	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 debidas a causas distintas a la progresión no cuentan. Es un método útil para evaluar discretamente la durabilidad del beneficio del tratamiento.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable
Variable principal	Eventos adversos hematológicos	Incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia.	Intermedia
Variable secundaria	Eventos adversos no hematológicos	Incluyen diarrea, fatiga o astenia y neuropatía periférica	Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos^{15,16,17}

Tabla 8. - PANORAMA1. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial¹⁵. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, et al Lancet Oncol. 2014 Oct; 15(11): 1195-206

-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 768 pacientes en proporción 1:1, 387 en el grupo experimental, y 381 en el grupo control.

-Diseño: Estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, multinacional.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: El esquema de tratamiento constaba de dos fases, con una duración máxima de 12 ciclos. En la **Fase I** (8 ciclos de 21 días), los pacientes recibieron panobinostat oral (20 mg) o placebo tres veces por semana durante las 2 primeras semanas, y bortezomib intravenoso (1,3 mg / m²) en los días 1, 4, 8 y 11, en combinación con dexametasona oral (20 mg) administrada el mismo día que bortezomib, así como el día posterior. Los pacientes con beneficio clínico, definido como la no progresión de la enfermedad al menos hasta el día 1 del ciclo 8, pasaron a la **Fase II** (4 ciclos de 42 días) en la que panobinostat o placebo fue administrado en la misma pauta que en la fase I, modificando la pauta de bortezomib a semanal (semanas 1, 2, 4 y 5), en combinación con dexametasona en el mismo día que bortezomib y al día siguiente.

-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractariedad, que han recibido de 1 a 3 tratamientos previos, con un ECOG performance status igual o menor a 2. Los pacientes candidatos a tratamiento debían tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9$ cél/L, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ cél/L, aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y valores de creatinina sérica no mayores de 1.5 veces el límite superior normal, además de una adecuada función hepática.

-Criterios de exclusión: Pacientes con refractariedad primaria o refractarios a bortezomib (definido según protocolo como aquellos pacientes que no obtuvieron una respuesta mínima o que progresaron en los 60 días siguientes a la última dosis); pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con un inhibidor de histona deacetilasa; pacientes que hubieran recibido tratamiento anti-mieloma en las 3 semanas previas al inicio del estudio; pacientes que hubieran recibido inmunoterapia biológica, tratamiento experimental o radioterapia en las 4 semanas previas al inicio del estudio; pacientes con neuropatía periférica de grado ≥ 2 , diarrea no resuelta de grado ≥ 2 , con deterioro de la función cardíaca (QTcF superior a > 450 ms), enfermedad cardíaca o vascular clínicamente significativa (por ejemplo, hipertensión no controlada).

-Tipo de análisis: Análisis por Intención de Tratar.

Resultados (análisis Septiembre de 2013)

Variable evaluada en el estudio	Grupo activo N=387 resultado (IC95%)	Grupo placebo N=381 resultado (IC95%)	Diferencia de medias	HR (IC95%)	
Resultado principal -Supervivencia Libre de Progresión (mediana)	11,99 meses (10,33-12,94)	8,08 meses (7,56-9,23)	3,91 meses	0,63 (0,52-0,76)	$p < 0.0001$
Resultados secundarios de interés -Supervivencia global (mediana)	33,64 meses (31,34-no estimable)	30,39 meses (26,87-no estimable)	3,25 meses	0,87* (0,69-1,10)	$p = 0.26$
-Tasa respuesta global (respuesta parcial o superior)	60,7% (55,7-65,6)	54,6% (49,4-59,7)	6,1%		$p = 0,09$
-Respuesta completa o casi completa	27,6% (23,2-32,4)	15,7% (12,2-19,8)	11,9%		$p = 0.00006$
-Duración de la respuesta (parcial o superior) (mediana)	13,14 meses (11,76-14,92)	10,87 meses (9,23-11,76)	2,27 meses		
-Tiempo hasta respuesta (mediana)	1,51 meses (1,41-1,64)	2,00 meses (1,61-2,79)	0,49 meses		
-Tiempo hasta progresión, recaída o	12,71 meses	8,54 meses			

muerte (mediana)	(11,30–14,06)	(7,66–9,72)	4,17 meses		
Supervivencia libre de progresión (evaluado por comité independiente)	11,99 meses	8,31 meses	3,68 meses	0,63 (0,52-0,76)	$p < 0.0001$
-Efectos adversos graves	60%	42%			
* Análisis intermedio con el 68,9% de los eventos pre-especificados.					
Resultados por subgrupos -Supervivencia Libre de Progresión (mediana) en pacientes que hubieran recibido al menos 2 tratamientos previos (incluyendo Bortezomib e inmunomodulador)**	12,5 meses (7,26-14,03)	4,7 meses (3,71- 6,05)	7,8 meses	0,47 (0,31- 0,72)	$p = 0.0003$

**Datos del subgrupo de la indicación aprobada.

Figura A. Análisis de supervivencia libre de progresión. Extraído de San Miguel JF et al., Lancet Oncol 2014;15: 1195–206N.

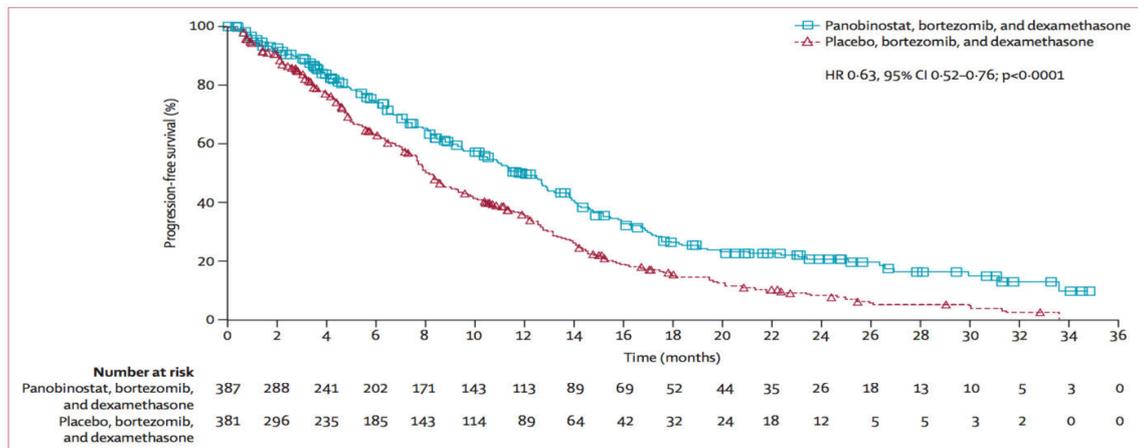
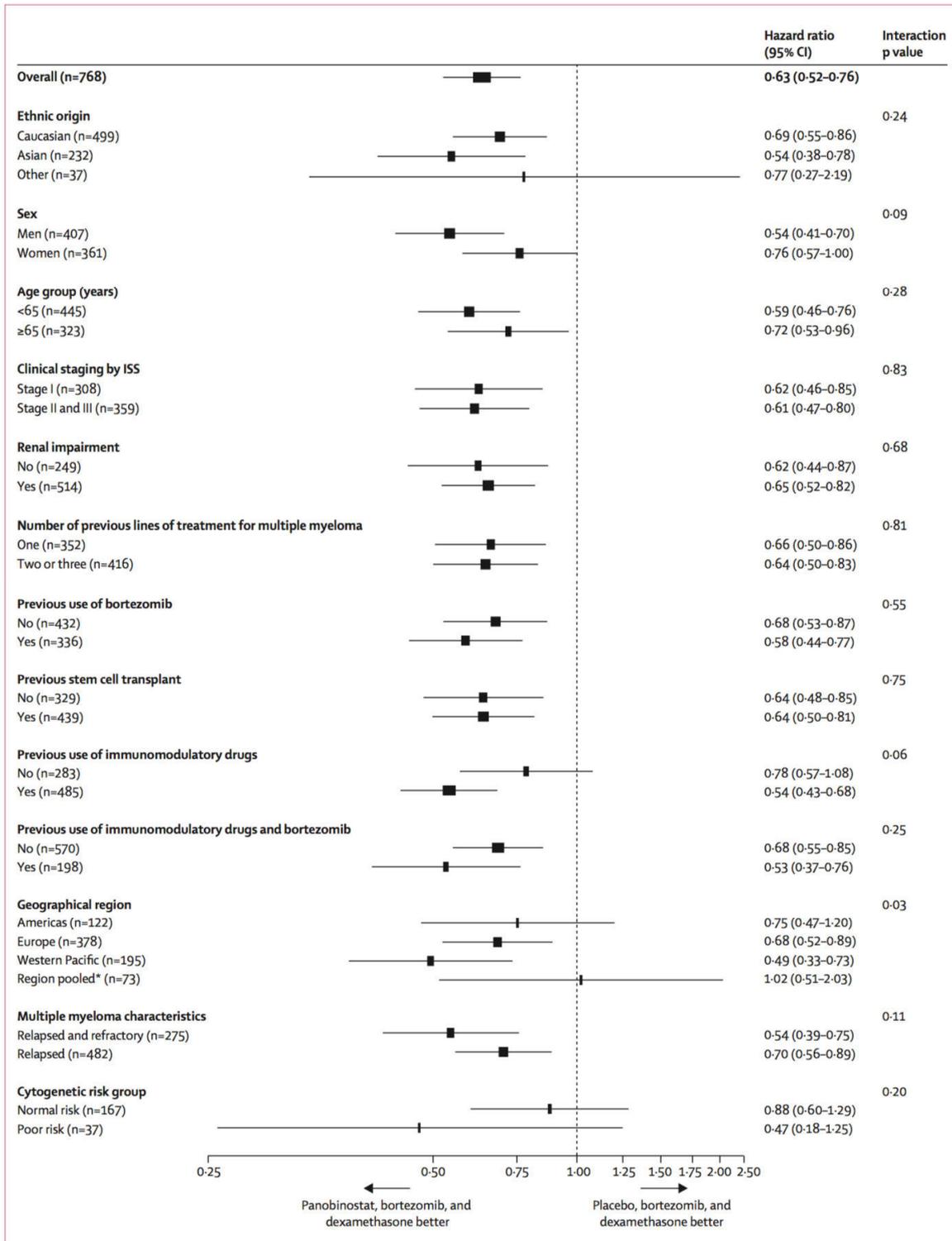


Figura B. Análisis de supervivencia libre de progresión por subgrupo de pacientes. Extraído de San Miguel JF et al., Lancet Oncol 2014;15: 1195–206N.



Recientemente (octubre de 2016) se han publicado los datos definitivos de supervivencia global, tanto en población general como en el subgrupo de pacientes que habían recibido al menos dos líneas de tratamiento:

Tabla 9. - Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial⁶. San-Miguel et al. Lancet Haematol. 2016; 3(11): e506–e515.

-Supervivencia global (mediana)	40,3 meses (35,0-44,8)	35,8 meses (29,0-40,6)	4,5 meses	0,94 (0,78-1,14)	p=0,5435
<i>Resultados por subgrupos</i>					
-Supervivencia libre de progresión. (mediana) en pacientes que hubieran recibido al menos 2 tratamientos previos (incluyendo Bortezomib e inmunomodulador)	25,5 meses (19,6-34,3)	19,5 meses (14,1-32,5)	6 meses	1,01 (0,68-1,50)	

Figura C. Análisis de supervivencia global. Extraído de San-Miguel et al. Lancet Haematol. 2016;3(11):e506–e515.

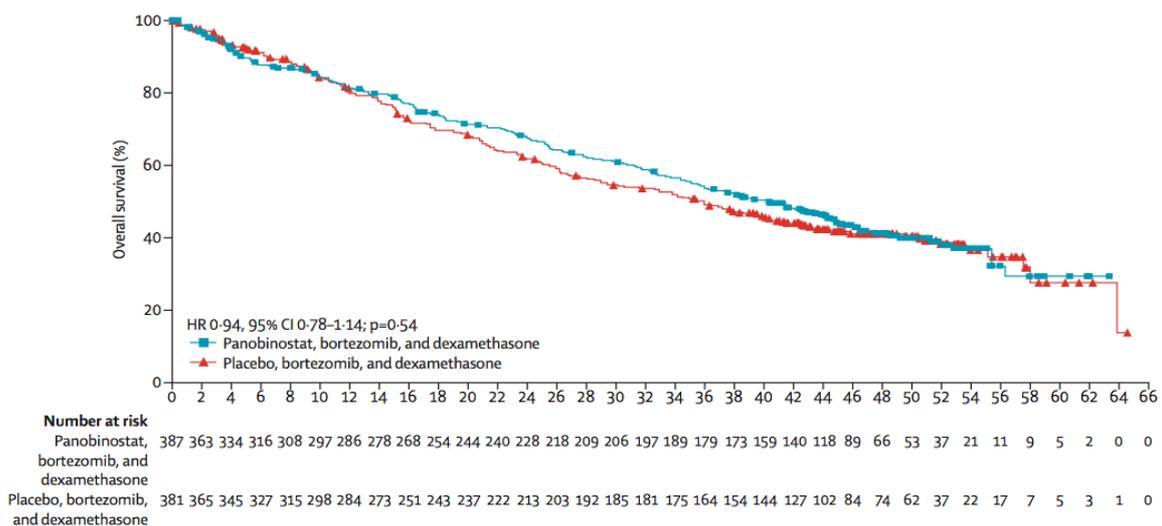


Figura D. Supervivencia global en el subgrupo con al menos dos regímenes previos incluyendo bortezomib y un fármaco inmunomodulador. Extraído de San-Miguel et al. Lancet Haematol. 2016;3(11):e506–e515.

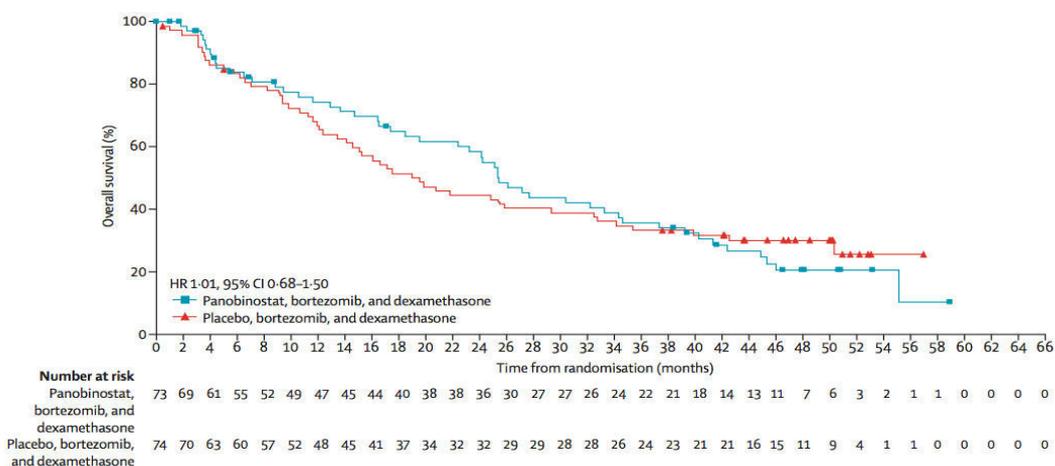


Figura E. Análisis de Supervivencia global por subgrupos. Extraído de San-Miguel et al. Lancet Haematol. 2016;3(11):e506–e515.

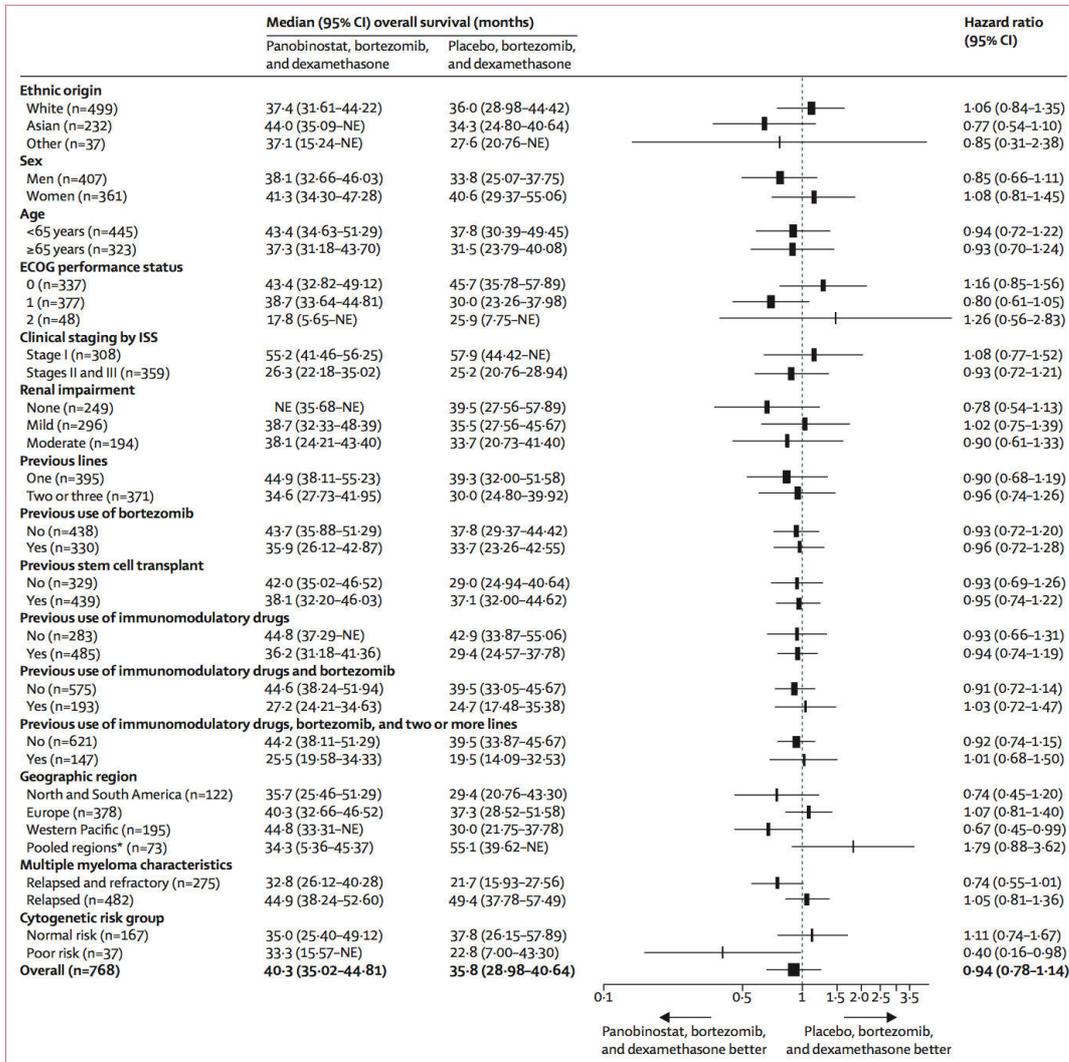


Tabla 10. - PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma¹⁷. Paul G. Richardson, Melissa Alsina, Donna M. Weber, Steven E. Coutre, Sagar Lonial, Cristina Gasparetto, Sutapa Mukhopadhyay, Michael S. Ondovik, Mahmudul Khan, Carole S. Paley, and Robert L. Schlossman. Blood 2013 122: 2331-2337.

-Nº de pacientes: Incluye un número total de 55 pacientes.
-Diseño: Estudio fase II, de una sola rama, abierto, multicéntrico, de dos fases de tratamiento.
-Tratamiento grupo activo: El esquema de tratamiento se dividió en dos fases. Fase I, (8 ciclos de 21 días) en la que los pacientes recibieron panobinostat oral (20 mg) tres veces por semana durante las 2 primeras semanas, y bortezomib intravenoso (1,3 mg/m²) en los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo. Se administró dexametasona vía oral (20 mg) en el mismo día que bortezomib y al día siguiente. Los pacientes que mostraron beneficio clínico pasaron a la Fase II (ciclos de 42 días), en la que panobinostat fue administrado en la misma pauta, modificando el esquema de bortezomib a una vez por semana durante las semanas 1, 2, 4 y 5 en combinación con dexametasona (mismo día que bortezomib y al día siguiente). El tratamiento se continuó hasta progresión, fallecimiento, toxicidad o revocación del consentimiento por parte del paciente.
-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple en recaída y refractario a bortezomib, con un ECOG performance status menor o igual a 2, que hubieran recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, siendo una de ellas un inmunomodulador (IMiD). Los pacientes debían tener enfermedad medible, que se define como valores de proteína M ≥ 10 g/L o proteína M en orina de 24 horas ≥ 200 mg, en base a los criterios de IMWG de 2003. Los pacientes debían presentar un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9 / L$ y recuento de plaquetas $\geq 70 \times 10^9 / L$. Además, se requirió que los niveles de electrolitos se encontraran dentro de los rangos normales. Los niveles de transaminasas debían encontrarse en $\leq 2,5$ veces el límite superior normal.
-Criterios de exclusión: Pacientes tratados previamente con un inhibidor de deacetilasas, pacientes con enfermedad refractaria primaria, pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre que hubieran precisado tratamiento inmunosupresor por enfermedad injerto contra huésped. Los pacientes con neuropatía periférica grado 2 o superior fueron excluidos del ensayo.

Resultados

VARIABLE EVALUADA (Medidas al final del ciclo 8)	N= 55 n(%N)
Respuesta global	19 (34,5%)
Respuesta completa	0
Casi respuesta completa	1 (1,8%)
Respuesta parcial	18 (32,7%)
Tasa beneficio clínico	29 (52,7%)
Respuesta mínima	10 (18,2%)
Enfermedad estable	20 (36,4%)
Progresión de la enfermedad	3 (5,5%)
Desconocida	3 (5,5%)
Muy buena respuesta parcial	3 (5,5%)
Supervivencia global (mediana)	9 meses
Supervivencia libre de eventos (mediana)	5 meses

Tabla 11.- Tasa de respuesta global, tasa de beneficio clínico y mediana de supervivencia libre de progresión según características basales.

	n	ORR, % (95% CI)	CBR, % (95% CI)	PFS, months (95% CI)
Disease progressed				
On BTZ	40	37.5 (22.7-54.2)	55.0 (38.5-70.7)	4.2 (2.6-5.8)
Within 60 d of BTZ	15	26.7 (7.8-55.1)	46.7 (21.3-73.4)	7.6 (6.7-9.7)
BTZ in last prior line of therapy				
Yes	27	25.9 (11.1-46.3)	48.1 (28.7-68.1)	4.9 (2.1-7.6)
No	28	42.9 (24.5-62.8)	57.1 (37.2-75.5)	6.0 (3.9-7.6)
DEX in last BTZ-containing regimen				
Yes	45	26.7 (14.6-41.9)	46.7 (31.7-62.1)	4.9 (2.6-6.7)
No	10	70.0 (34.8-93.3)	80.0 (44.4-97.5)	6.2 (2.6-NR)
DEX in last prior line of therapy				
Yes	37	32.4 (18.0-49.8)	54.1 (36.9-70.5)	4.2 (2.6-6.7)
No	18	38.9 (17.3-64.3)	50.0 (26.0-74.0)	6.5 (2.6-9.7)
ISS Staging*				
Stage 1	18	61.1 (35.8-82.7)	83.3 (58.6-96.4)	6.9 (5.4-12.5)
Stage 2	23	21.7 (7.5-43.7)	34.8 (16.4-57.3)	3.0 (2.1-4.2)
Stage 3	13	15.4 (1.9-45.5)	38.5 (13.9-68.4)	4.9 (1.4-9.0)

Tabla 12.- Efectos adversos descritos en el ensayo (N=55).

	All grades, n (%)	Grade 3, n (%)	Grade 4, n (%)
Nonhematologic			
Diarrhea	39 (70.9)	10 (18.2)	1 (1.8)
Fatigue	38 (69.1)	11 (20.0)	0
Nausea	33 (60.0)	3 (5.5)	0
Hypokalemia	12 (21.8)	2 (3.6)	2 (3.6)
Hypotension	11 (20.0)	3 (5.5)	2 (3.6)
Asthenia	11 (20.0)	5 (9.1)	0
Abdominal distention	11 (20.0)	4 (7.3)	0
Pneumonia	9 (16.4)	6 (10.9)	2 (3.6)
Dehydration	9 (16.4)	2 (3.6)	1 (1.8)
Abdominal pain	9 (16.4)	3 (5.5)	0
Flatulence	6 (10.9)	3 (5.5)	0
Sepsis	5 (9.1)	2 (3.6)	3 (5.5)
Syncope	5 (9.1)	5 (9.1)	0
Septic shock	3 (5.5)	0	3 (5.5)
Hypophosphatemia	3 (5.5)	3 (5.5)	0
Hematologic			
Thrombocytopenia	36 (65.5)	7 (12.7)	28 (50.9)
Anemia	26 (47.3)	8 (14.5)	0
Neutropenia	10 (18.2)	5 (9.1)	3 (5.5)

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 PANORAMA-1 se trata de un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado en proporción 1:1, doble ciego y controlado con placebo. Los resultados de la variable principal (SLP) fueron evaluados tanto por los investigadores del estudio como por un Comité Independiente, ciego para la asignación de tratamiento. Los resultados evaluados por este Comité fueron consistentes con la revisión del investigador (11.99 meses vs 8,31 meses [HR 0.63, 95%CI 0.52-0.76; P<0.0001]). El análisis de la variable de eficacia primaria (SLP) fue realizado por intención

de tratar. La mediana de seguimiento fue de 6,47 meses (1,81-13,47) en el grupo panobinostat-bortezomib-dexametasona y 5,59 meses (2,14-11,30) en el grupo placebo-bortezomib-dexametasona.

Como limitación del análisis de subgrupos del estudio PANORAMA-1, es importante destacar que se evalúan los resultados en un número elevado de ellos (13), de los cuales únicamente fueron estratificados al inicio dos (número de líneas de tratamiento previo y utilización de bortezomib en líneas anteriores). Como aspecto positivo, destacamos que el análisis de subgrupos aporta los resultados del test de interacción, con datos estadísticamente significativos únicamente en la categoría de "Región geográfica". Los resultados positivos obtenidos en la categoría de pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, proceden de un análisis no pre-especificado, que no aparece en el estudio de subgrupos incluido inicialmente en la publicación del ensayo PANORAMA-1. Este grupo de pacientes representa únicamente al 19% del total de la población del estudio. Por último, no se aportan datos del test de interacción, lo cual resta validez a los resultados de este análisis post hoc.

En cuanto a las terapias post-progresión, tanto en la población general del estudio como en la subpoblación para la cual se ha autorizado el fármaco se observa una distribución desigual en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento una vez finalizado el estudio entre el brazo de tratamiento experimental y el brazo control (población general: 37,7% vs 48,8%; subgrupo indicación: 35,6% vs 66,2%).

El ensayo Panorama-2 se trata de un estudio en fase II, de dos etapas, brazo único, abierto y multicéntrico. La variable principal del ensayo fue la tasa de respuesta global, según la definición de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Las variables secundarias evaluadas incluyen el tipo de respuesta y su duración, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, además de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

Tabla 13.- Evaluación del riesgo de sesgo (ensayo PANORAMA-1)

Evaluación del riesgo de sesgo		
Ítem	Descripción (cita)	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	"El investigador contactó con un sistema informático que registró, asignó al azar, y estratificó a los pacientes por número de líneas de tratamiento previas (uno vs dos vs tres) y el uso previo de bortezomib (sí vs no)." La randomización se llevó a cabo por IVRS/IWRS.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	"El sistema informático registró, asignó al azar"	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	"Los pacientes y médicos, fueron enmascarados para la asignación de tratamiento. Los comprimidos de panobinostat y placebo eran iguales para asegurar el cegamiento."	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores	"El clínico y el equipo del ensayo clínico de Novartis fueron enmascarados a la asignación al tratamiento" La evaluación fue realizada también por un Comité independiente que desconocía los resultados registrados por el investigador.	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"Los estadísticos que realizaron el análisis de datos (incluyendo B-RB) fueron enmascarados a la asignación del tratamiento hasta el momento del análisis de la variable principal".	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	"387/387 incluidos en el análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo panobinostat y 381/381 incluidos en el análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo placebo. 5 pacientes de cada grupo no recibieron el tratamiento asignado. Uno de los pacientes asignados al azar para recibir panobinostat recibió placebo durante los ciclos 1 y 2 debido a un error de asignación inadecuada; el paciente recibió posteriormente panobinostat, pero fue incluido en el grupo de placebo para el análisis de seguridad."	Bajo riesgo

Notificación selectiva de resultados	No se muestran los test de calidad de vida	Riesgo poco claro
--------------------------------------	--	-------------------

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo PANORAMA 1 demostró de forma significativa un aumento en la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona. El comparador seleccionado fue la combinación bortezomib-dexametasona, que constituye una de las alternativas terapéuticas más eficaces empleadas en la práctica clínica habitual en el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o en recaída/refractariedad.

Como posibles limitaciones del ensayo, creemos conveniente destacar que un 74% (n=570) de los pacientes incluidos en el mismo no habían recibido como líneas previas bortezomib o un fármaco inmunomodulador. Sin embargo, no parece que este hecho pueda constituir una limitación importante en cuanto a la aplicabilidad del fármaco en la práctica clínica real, puesto que la indicación de uso autorizada por la EMA se basa en los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo bortezomib y un IMiD.

Respecto a los criterios de selección, el ensayo clínico excluye tanto a pacientes con neuropatía periférica de grado ≥ 2 como a aquellos con un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. Consideramos esta situación una limitación en la aplicabilidad de los resultados, puesto que aquellos pacientes que hubieran recibido en líneas previas tratamiento con bortezomib, lenalidomida o talidomida podrían haber experimentado algún grado de neuropatía periférica. Además, creemos necesario tener en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal, ya que de esta forma la población del estudio se ajustaría en mayor medida a la realidad de la práctica clínica. A pesar de ello, es importante destacar que los datos procedentes de un estudio en fase I en pacientes con tumores sólidos y variabilidad en la función renal demostraron que la presencia de insuficiencia renal leve, moderada o grave no afecta al grado de exposición plasmática de panobinostat.

5.2.b.2 Tabla 14

SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Se compara el fármaco frente bortezomib más dexametasona, una de las alternativas terapéuticas más eficaces utilizadas en la práctica clínica. Otra alternativa igualmente válida en esta situación sería la combinación lenalidomida-dexametasona (teniendo en cuenta que solo un 20% de pacientes habían recibido lenalidomida con anterioridad).
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La diferencia de medianas de SLP es de 3,91 meses con HR=0,63(IC 95%, 0,52-0,76) p< 0.0001. Si nos centramos en el subgrupo de pacientes que recibieron al menos dos líneas de tratamiento (incluyendo bortezomib y un inmunomodulador), la diferencia de medianas en SLP pasa a 7,8 meses con HR=0,47 (IC 95%, 0,31- 0,72) p=0.0003
¿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 ha tenido en cuenta a los pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 2 y a aquellos con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, ambas situaciones habituales en los pacientes que podrían ser beneficiarios del tratamiento con panobinostat.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	Aunque los pacientes han sido tratados con líneas previas, el 56% de ellos no había recibido bortezomib con anterioridad, así como el 36% de pacientes no había sido tratado previamente con inmunomoduladores. No obstante, la indicación autorizada se limita a la población tratada con al menos dos líneas previas, incluyendo bortezomib y un IMiD,

		lo cual se ajusta a las características de los pacientes tratados en la práctica clínica real.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	A pesar de haber recibido la autorización por la EMA para el tratamiento de pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previas (incluyendo bortezomib y un inmunomodulador), los resultados obtenidos proceden del análisis de un subgrupo de pacientes no preespecificado, que corresponde al 19% del total de pacientes incluidos en el ensayo. Además, según el informe CDER, los cuestionarios sobre calidad de vida no aportan datos suficientes para una comprensión adecuada y no se muestran en el artículo.

C. Relevancia clínica de los resultados del ensayo PANORAMA 1.

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

El ensayo clínico PANORAMA-1 demostró un incremento de la supervivencia libre de progresión en el grupo experimental (panobinostat-bortezomib-dexametasona) de 3,91 meses (HR=0,63; IC 95% 0,52-0,76; $p < 0,0001$) respecto al grupo control (placebo-bortezomib-dexametasona). En cuanto a la supervivencia global, el resultado correspondiente al análisis del 68,9% de eventos muestra una diferencia de 3,25 meses entre ambos brazos de tratamiento, resultado no estadísticamente significativo (HR=0,87; IC 95% 0,69-1,10; $p = 0,26$). Los resultados evaluados por el Comité Central Independiente difieren ligeramente de los observados por los investigadores del estudio, según los datos publicados en el EPAR. La mediana de supervivencia libre de progresión según el Comité Central fue de 9,95 vs 7,76 meses (HR=0,69; IC 95% 0,58-0,83; $p < 0,0001$), a favor del brazo experimental.

Respecto al resto de objetivos secundarios evaluados (tasa de respuesta global, respuesta completa/casi completa, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta, tiempo hasta la progresión, recaída o muerte) los resultados son favorables al tratamiento experimental en todos los casos, si bien sólo se aportan datos de significación estadística para la tasa de respuesta global ($p = 0,09$) y la tasa de respuesta completa/casi completa ($p = 0,00006$). Los objetivos secundarios relacionados con la aparición de efectos adversos se desarrollarán más adelante en el apartado dedicado a la evaluación de la seguridad.

En cuanto al análisis de subgrupos, los resultados son consistentes con los observados en la población general, siendo favorables al grupo de tratamiento experimental en todos los casos, a excepción del subgrupo de pacientes procedentes de África, Mediterráneo Oriental y Sudeste Asiático (grupo poco representativo; $N = 73$). En el mencionado análisis de subgrupos se muestra una posible diferencia en el beneficio clínico obtenido por los pacientes que han sido tratados previamente con un inmunomodulador (HR= 0,54; IC95% 0,43–0,68) y los que no han recibido este tratamiento con anterioridad (HR=0,78; IC95% 0,57–1,08). La p de interacción para este subgrupo es de 0,06 (diferencia no estadísticamente significativa). La única categoría en la que parecen existir diferencias estadísticamente significativas entre los distintos subgrupos de pacientes es la región geográfica de procedencia.

La indicación aprobada se centra en un subgrupo de pacientes tratados con dos líneas previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador. Los datos de este subgrupo han sido publicados recientemente; La diferencia en la mediana de SLP en estos pacientes fue de 7,8 meses: PAN-BTZ-Dex 12,5 meses (IC del 95%, 7,3-14,0); Placebo - BTZ - Dex 4,7 meses (IC del 95%, 3,7 - 6,1); HR, 0,47 (IC del 95%, 0,31 - 0,72). Los resultados en cuanto a SLP fueron claramente superiores en el brazo de tratamiento experimental (12,5 vs 4,7 meses; HR= 0,47; IC95% 0,31-0,72, $p = 0,0003$), con una reducción del riesgo absoluto de progresión del 53%. Sin embargo, no disponemos de los datos del test de interacción para este subgrupo (no incluidos en la publicación ni en el EPAR), por lo cual no podemos determinar si las diferencias observadas son debidas al azar. A pesar de ello, tanto la EMA como la FDA han restringido la aprobación de panobinostat a este subgrupo de pacientes, con base en los resultados obtenidos en el ensayo PANORAMA-1.

En el artículo del ensayo pivotal PANORAMA-1 se analizan los datos de un subgrupo de pacientes con características relacionadas con las de la indicación autorizada por la EMA:

pacientes tratados previamente con bortezomib y un inmunomodulador, sin especificar que hubieran recibido dos o más tratamientos previos. Los resultados en este grupo de pacientes proceden de un análisis preespecificado, en el que se observó una mejor respuesta en cuanto a SLP para el brazo de tratamiento experimental en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con IMiD/bortezomib (HR=0.53 vs 0.68), no alcanzándose la significación estadística ($p_{int}=0.25$). Es importante destacar que la principal diferencia en cuanto a las características de la población del subgrupo al que hace referencia la indicación es que en éste se incluirían pacientes que hubieran recibido la combinación bortezomib + talidomida en primera línea, que se incorporarían al ensayo en segunda línea de tratamiento.

Los resultados para este subgrupo del estudio PANORAMA 1 (HR 0,53; IC95 0,37-0,76) son muy similares a los aportados por el EPAR para la indicación aprobada (0,47 (IC 0,31-0,72).

Como se ha comentado previamente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global en el análisis realizado sobre el total de pacientes participantes en el ensayo. Con un 68,9% de eventos analizados, se obtuvo una supervivencia de 33,64 meses en el brazo de tratamiento experimental, frente a los 30,39 meses obtenidos en el brazo control (HR=0,87; IC95% 0,69-1,10; $p=0,26$). En el análisis final de los datos de supervivencia global, publicado en octubre de 2016, los resultados no alcanzaron la significación estadística en la población general del ensayo (40,3 vs 35,8 meses; HR 0,94 ; IC95% 0,78-1,14, $p= 0,5435$), como tampoco en el subgrupo de pacientes con al menos dos líneas de tratamiento, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador (25,5 vs 19,5 meses; HR 1,01; IC95% 0,68-1,50)¹⁶. Pese a que el cruce de pacientes entre ambos brazos de tratamiento no estuvo permitido, es importante destacar la influencia que las líneas posteriores de tratamiento han podido ejercer en los resultados finales de supervivencia. Atendiendo a los resultados en población general del estudio, un 37.7% de los pacientes recibieron otros tratamientos una vez finalizado el estudio en el brazo experimental, frente a un 48.8% en el brazo control. La proporción de pacientes en la subpoblación altamente pretratada fue de un 35.6% en el brazo experimental y un 66.2% en el brazo control. El mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento una vez finalizado el estudio en el brazo placebo-bortezomib-dexametasona dificulta la evaluación del impacto real del tratamiento con panobinostat sobre la supervivencia.

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 dispone de estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda avanzada en Cochrane Library el 26-10-2015 con los criterios Cochrane review-review y no se encontró ningún resultado.

5.3.b Comparaciones indirectas (CII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Con fecha 25/10/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, con los criterios "indirect comparison AND multiple myeloma", sin obtener ningún resultado.

Con fecha 25/10/15 se realizó una búsqueda bibliográfica en Google Académico, con los criterios "indirect comparison AND multiple myeloma", obteniendo 1 resultado relevante:

Tabla 15. - RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS.
 Efficacy of Treatments in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Indirect Treatment Comparison¹⁹

Paul G. Richardson, Jae Hoon Lee, Istvan Majer, Arun Krishna and Richard C. Woodman.
 Blood. 2014. 124 (21); 2638–2638.

Variable principal estudiada	PAN/BTZ/DEX	BTZ/DEX	LEN/DEX	DOX/BTZ	BTZ	DEX
- Supervivencia libre de progresión (HR, IC 95%)	1.00	1.60 (1.32-1.92)	1.87 (0.87-3.49)	1.66 (0.87-2.90)	2.77 (1.53-4.62)	5.11 (2.51-9.20)
- Tiempo hasta progresión (HR, IC 95%)	1.00	1.67 (1.37-2.02)	1.90 (0.89-3.50)	1.61 (0.83-2.82)	2.90 (1.60-4.83)	5.35 (2.59-9.65)
-CR+casi-CR (OR, IC 95%)	1.00	0.50 (0.34-0.69)	0.49 (0.08-1.63)	0.60 (0.17-1.51)	0.44 (0.14-1.04)	0.05 (0.01-0.15)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA

Se interpretan correctamente **SI X** **NO** **Dudoso**

Cómo se interpretaron:

Se discutió la heterogeneidad **SI X** **NO** **Dudoso**

Se realizó análisis de sensibilidad (re-análisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI** **NO X**

Otros comentarios: La población de pacientes de los estudios fue similar, a excepción del ensayo por comparación de pares en los que sólo se consideraron los pacientes con una línea de tratamiento previa.

Está justificada la comparación indirecta: **SI X** **NO** **Dudoso**

Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio X Organismo independiente
 Nombre: **LeBow Institute for Myeloma Therapeutics, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center**, Dana-Farber Cancer Institute (Departamento de Oncología Médica), Escuela de Medicina de Harvard (Boston, MA) y *Gachon University Gil Medical Center (Incheon, Corea del Sur)*.

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía clínica NCCN (versión 2.2017)¹⁹:

La guía NCCN incluye panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona como una alternativa con categoría 1 para los pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, incluyendo un inmunomodulador y bortezomib. Sin embargo, no se incluye dentro de los esquemas clasificados como “Preferred Regimes”.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
Preferred Regimens:	Other Regimens:
<ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Daratumumab^{13,14} • Daratumumab¹⁴/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab¹⁴/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)¹⁵ • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)¹⁵ • Elotuzumab¹⁶/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Ixazomib¹⁷/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Lenalidomide/dexamethasone¹⁸ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁹/dexamethasone¹⁸ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁹/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide¹⁹/carfilzomib/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)⁶ • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • High-dose cyclophosphamide • Ixazomib¹⁷/dexamethasone⁶ • Panobinostat²⁰/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat²⁰/carfilzomib⁶ • Pomalidomide¹⁹/cyclophosphamide/dexamethasone

Tabla 16.- Guía clínica NCCN versión 2.2017.

Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group²⁰.

Las recomendaciones de la guía del IMWG para pacientes en recaída y refractariedad a lenalidomida y bortezomib incluyen la utilización de esquemas con carfilzomib (preferiblemente en combinación con lenalidomida y dexametasona a bajas dosis) o pomalidomida (en combinación con dexametasona a bajas dosis), seleccionando entre uno u otro fármaco en función de la respuesta y tolerancia a las terapias previas, así como a las características del paciente. La combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona puede considerarse en pacientes en recaída y refractariedad a lenalidomida y bortezomib, o a combinaciones similares. El informe incluye la siguiente tabla, que clasifica los esquemas disponibles en el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractariedad según la evidencia científica disponible:

Regimen	Level of evidence	Grade of recommendation
<i>One-drug regimens</i>		
Bortezomib	I	A
Carfilzomib	II	A
Thalidomide	II	B
Lenalidomide	II	B
<i>Two-drug regimens</i>		
Bortezomib plus dexamethasone	II	B
Bortezomib plus liposomal doxorubicin	I	A
Thalidomide plus dexamethasone	II	B
Lenalidomide plus dexamethasone	I	A
Pomalidomide plus dexamethasone	I	A
Lenalidomide plus bortezomib	II	B
<i>Three-drug regimens</i>		
Bortezomib-thalidomide-dexamethasone	I	A
Cyclophosphamide-bortezomib-prednisone	II	B
Cyclophosphamide-lenalidomide-dexamethasone	II	B
Cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone	II	B
Lenalidomide-bortezomib-dexamethasone	II	A
Bendamustine-bortezomib-dexamethasone	II	B
Bendamustine-lenalidomide-dexamethasone	II	B
Thalidomide-liposomal doxorubicin-dexamethasone	II	B
Panobinostat-bortezomib-dexamethasone	II	A
Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone	I	A
<i>Four-drug regimens</i>		
Cyclophosphamide-bortezomib-thalidomide-dexamethasone	II	B
Lenalidomide-melphalan-prednisone-thalidomide	II	B

Tabla 17.-Niveles de evidencia de los tratamientos empleados en mieloma múltiple refractario/en recaída.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE: Informe Enero 2016²¹.

Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona se recomienda dentro de su autorización de comercialización como opción para el tratamiento de mieloma múltiple, es decir, para los pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o resistentes al tratamiento que han recibido al menos 2 regímenes previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. La recomendación está sujeta a un descuento sobre el precio de comercialización.

El informe hace ciertas consideraciones relativas al ensayo PANORAMA-1, tales como la mediana de edad inferior a la de los pacientes tratados en Reino Unido, una población enriquecida en pacientes previamente trasplantados o la utilización de bortezomib durante periodos de tiempo superiores a los empleados en la práctica clínica habitual (12 ciclos frente a los 8 que establece el National Health Service). Destaca también que la indicación aprobada para su comercialización se basa en los resultados en un subgrupo reducido de pacientes (19% del total), no preespecificado al inicio del estudio. A pesar de estas consideraciones, el informe concluye que la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona ofrece un beneficio clínicamente relevante en pacientes con mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractariedad.

El documento incluye una comparación indirecta presentada por el laboratorio comercializador de panobinostat. Al considerarse la combinación lenalidomida-dexametasona como el comparador más adecuado, se enfrentaron los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes del estudio PANORAMA-1 con al menos dos líneas previas de tratamiento (incluyendo un inmunomodulador y bortezomib) frente a una población de pacientes procedentes de los estudios MM-009 y MM-010

con al menos 2 o 3 líneas de tratamiento previas (no necesariamente bortezomib y agentes inmunomoduladores). A pesar de que los evaluadores destacan las limitaciones de la comparación indirecta, derivadas fundamentalmente de las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas, reconocen que los resultados sugieren que la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona es de una eficacia similar a lenalidomida-dexametasona.

Scottish Medicines Consortium: Informe Febrero 2016²².

Aprueba el uso de Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos en recaída y/o refractarios que han recibido al menos dos líneas de tratamiento, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. La recomendación está sujeta a un acuerdo de precio que mejore la relación coste-efectividad del fármaco.

Informe de Posicionamiento Terapéutico elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Publicado el 21 de Noviembre de 2016²³.

En el informe se pone de manifiesto la escasez de alternativas terapéuticas disponibles para pacientes en recaída tras bortezomib y lenalidomida, así como la falta de consenso sobre cuál es la mejor terapia en este escenario clínico. Se citan como opciones de tratamiento las combinaciones con dexametasona y bortezomib, lenalidomida y dexametasona o bortezomib más doxorubicina pegilada liposomal. Se indica que talidomida se puede considerar en pacientes con alteraciones hematológicas, dada su limitada mielotoxicidad, seleccionado bortezomib en pacientes con insuficiencia renal o trombosis venosa profunda previa y lenalidomida en pacientes con neuropatía periférica. Según los evaluadores, los pacientes que progresan con lenalidomida y dexametasona pueden responder a la adición de bortezomib. Aquellos que progresan con bortezomib y dexametasona pueden responder a la adición de ciclofosfamida. Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de un IMiD y bortezomib son candidatos a pomalidomida, panobinostat, carfilzomib o combinaciones de fármacos.

En el informe se destaca que la asociación de panobinostat con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractario y/o en recaída ha mostrado ser superior a la combinación de bortezomib más dexametasona en términos de SLP, y con aumentos clínicamente significativos en los índices de respuesta completa y casi completa y en la duración de la respuesta, si bien no se observaron diferencias en cuanto supervivencia global.

Se destaca que los resultados en la indicación autorizada para comercialización proceden de un subgrupo no predefinido, no apreciando diferencias significativas con los resultados en la población global del estudio. Se justifica la selección de pacientes tanto por la toxicidad asociada al esquema panobinostat-bortezomib-dexametasona como por la necesidad de nuevas alternativas en pacientes en recaída tras bortezomib y un fármaco inmunomodulador.

Los evaluadores hacen referencia a la indicación autorizada, que deja abierta la posibilidad de utilización de la combinación en pacientes refractarios a bortezomib. Los datos disponibles para determinar su eficacia en esta población de pacientes son limitados, ya que fueron excluidos del ensayo pivotal (PANORAMA-1). Únicamente disponemos de los resultados del estudio PANORAMA-2, donde se incluyeron pacientes con MM en recaída y refractario, que no habían respondido a bortezomib y habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento. Si bien los datos sugieren que la adición de panobinostat a la combinación de bortezomib y dexametasona podría revertir la refractariedad al tratamiento previo con bortezomib, estos proceden de un estudio en fase 2 no comparativo, lo que limita la validez de los resultados.

Por todo lo anterior, los evaluadores concluyen lo siguiente:

“La indicación de panobinostat en asociación a bortezomib y dexametasona ya está centrada, como consecuencia de la alta toxicidad asociada a la combinación, en aquellos pacientes adultos

con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente IMiD, debido a que este tipo de pacientes podría tener mayor carencia de tratamientos alternativos”.

“No obstante, no existen datos suficientes para determinar el balance beneficio riesgo en pacientes refractarios a bortezomib (progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores a la última línea de tratamiento con bortezomib)”.

“El hecho de que panobinostat en asociación con bortezomib y dexametasona no haya demostrado por el momento un aumento de la supervivencia, unido a la elevada toxicidad de la combinación, genera dudas sobre la relevancia en práctica clínica de la combinación”.

Se incluye en el informe la siguiente consideración final del Grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico:

“La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para panobinostat (Farydak®)”.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de panobinostat se recurrió tanto a su ficha técnica¹² como al ensayo clínico pivotal¹⁵.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los datos de seguridad de panobinostat se obtuvieron de 3 estudios con un total de 451 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple tratados en combinación con panobinostat más bortezomib más dexametasona y de un total de 278 pacientes tratados con panobinostat como agente único para otras neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

Del estudio pivotal, con 381 pacientes tratados, el grupo de placebo más bortezomib más dexametasona obtuvieron una mediana de duración mayor en comparación con el grupo de panobinostat más bortezomib más dexametasona (6,7 meses y 5,4 meses, respectivamente). Además el brazo de panobinostat más bortezomib más dexametasona tuvo una mayor proporción de efectos adversos grado 3/4 frente al brazo control placebo más bortezomib más dexametasona (96% vs. 82% respectivamente). La incidencia de reacciones graves también fue superior para el brazo de panobinostat (60% vs. 42%, respectivamente). Estos datos ponen de manifiesto que la adición de panobinostat al tratamiento de bortezomib más dexametasona afecta de manera negativa a la tolerabilidad del tratamiento.

A continuación se describen los efectos adversos más frecuentes según grado CTC, que se notificaron en el ensayo PANORAMA-1:

Figura F. Análisis de efectos adversos. Extraído de San Miguel JF et al., Lancet Oncol 2014;15: 1195–206N.

	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone (n=381)					Placebo, bortezomib, and dexamethasone (n=377)				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Non-haematological adverse events										
Diarrhoea	260 (68%)	87 (23%)	76 (20%)	92 (24%)	5 (1%)	157 (42%)	77 (20%)	50 (13%)	28 (7%)	2 (<1%)
Peripheral neuropathy*	231 (61%)	75 (20%)	89 (23%)	65 (17%)	2 (<1%)	253 (67%)	107 (29%)	91 (24%)	55 (15%)	0
Asthenia or fatigue†	217 (57%)	63 (17%)	63 (17%)	86 (23%)	5 (1%)	153 (41%)	68 (18%)	40 (11%)	44 (12%)	1 (<1%)
Nausea	138 (36%)	72 (19%)	45 (12%)	20 (5%)	1 (<1%)	78 (21%)	54 (14%)	22 (6%)	2 (<1%)	0
Peripheral oedema	109 (29%)	67 (18%)	34 (9%)	8 (2%)	0	72 (19%)	55 (15%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	107 (28%)	54 (14%)	41 (11%)	12 (3%)	0	47 (12%)	30 (8%)	13 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)
Constipation	102 (27%)	61 (16%)	37 (10%)	4 (1%)	0	123 (33%)	81 (21%)	38 (10%)	3 (<1%)	1 (<1%)
Pyrexia	99 (26%)	71 (19%)	23 (6%)	5 (1%)	0	56 (15%)	36 (10%)	13 (3%)	6 (2%)	1 (<1%)
Vomiting	98 (26%)	39 (10%)	31 (8%)	25 (7%)	3 (<1%)	49 (13%)	30 (8%)	14 (4%)	5 (1%)	0
Cough	81 (21%)	58 (15%)	19 (5%)	4 (1%)	0	70 (19%)	53 (14%)	17 (5%)	0	0
Insomnia	73 (19%)	54 (14%)	19 (5%)	0	0	61 (16%)	46 (12%)	14 (4%)	1 (<1%)	0
Dizziness	71 (19%)	40 (10%)	20 (5%)	11 (3%)	0	62 (16%)	37 (10%)	16 (4%)	9 (2%)	0
Upper respiratory tract infection	68 (18%)	25 (7%)	34 (9%)	9 (2%)	0	55 (15%)	27 (7%)	22 (6%)	6 (2%)	0
Pneumonia	65 (17%)	0	17 (4%)	37 (10%)	11 (3%)	48 (13%)	2 (<1%)	7 (2%)	29 (8%)	10 (3%)
Dyspnoea	56 (15%)	30 (8%)	17 (4%)	7 (2%)	2 (<1%)	44 (12%)	22 (6%)	13 (3%)	7 (2%)	2 (<1%)
Hypotension	53 (14%)	28 (7%)	14 (4%)	9 (2%)	2 (<1%)	35 (9%)	19 (5%)	11 (3%)	4 (1%)	1 (<1%)
Headache	52 (14%)	37 (10%)	12 (3%)	3 (<1%)	0	40 (11%)	24 (6%)	15 (4%)	1 (<1%)	0
Abdominal pain	51 (13%)	27 (7%)	15 (4%)	9 (2%)	0	40 (11%)	29 (8%)	8 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Nasopharyngitis	49 (13%)	32 (8%)	17 (4%)	0	0	47 (12%)	30 (8%)	15 (4%)	2 (<1%)	0
Back pain	48 (13%)	20 (5%)	25 (7%)	3 (<1%)	0	47 (12%)	27 (7%)	15 (4%)	5 (1%)	0
Dyspepsia	47 (12%)	32 (8%)	14 (4%)	1 (<1%)	0	43 (11%)	24 (6%)	18 (5%)	1 (<1%)	0
Upper abdominal pain	44 (12%)	30 (8%)	11 (3%)	3 (<1%)	0	36 (10%)	23 (6%)	12 (3%)	1 (<1%)	0
Weight decreased	44 (12%)	22 (6%)	15 (4%)	7 (2%)	0	17 (5%)	11 (3%)	4 (1%)	2 (<1%)	0
Pain in extremity	40 (10%)	24 (6%)	15 (4%)	1 (<1%)	0	54 (14%)	25 (7%)	26 (7%)	3 (<1%)	0
Herpes zoster	18 (5%)	5 (1%)	9 (2%)	3 (<1%)	1 (<1%)	40 (11%)	8 (2%)	25 (7%)	7 (2%)	0
Newly occurring or worsening haematological laboratory abnormalities‡										
Platelet count	371/380 (98%)	43/298 (14%)	72/373 (19%)	124/380 (33%)	132/380 (35%)	314/376 (84%)	120/374 (44%)	76/369 (21%)	73/375 (19%)	45/376 (12%)
Absolute lymphocyte count	314/380 (83%)	20/316 (6%)	92/350 (26%)	157/374 (42%)	45/380 (12%)	278/377 (74%)	22/314 (7%)	106/347 (31%)	123/368 (33%)	27/377 (7%)
White blood cell count	308/380 (81%)	72/282 (26%)	148/358 (41%)	78/379 (21%)	10/380 (3%)	180/377 (48%)	77/273 (28%)	72/349 (21%)	26/375 (7%)	5/377 (1%)
Absolute neutrophil count	285/380 (75%)	45/323 (14%)	109/360 (30%)	106/379 (28%)	25/380 (7%)	134/377 (36%)	34/306 (11%)	57/352 (16%)	34/375 (9%)	9/377 (2%)
Haemoglobin concentration	235/379 (62%)	49/86 (57%)	119/278 (43%)	56/372 (15%)	11/379 (3%)	197/377 (52%)	47/68 (69%)	78/254 (31%)	63/361 (17%)	9/377 (2%)

Data are n (%) or n/N (%). Events are shown that occurred in at least 10% of patients in either treatment group in the safety set. *Hypoesthesia, muscular weakness, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, or polyneuropathy. †Asthenia and fatigue adverse event terms. ‡Numerator and denominator are reported for each grade because data are for newly occurring or worsening abnormalities; denominators exclude patients who had the same or higher grade abnormality at baseline (those with missing data at baseline were assumed to have no abnormality).

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos CTC grado 3 a 4 no hematológicos más frecuentes para el grupo panobinostat más bortezomib más dexametasona frente a placebo más bortezomib más dexametasona fueron diarrea (25% vs 6%), astenia o fatiga (24% vs 13%) y neuropatía periférica (18% vs 15%).

Se han notificado anomalías en el electrocardiograma (ECG) en pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona, principalmente depresión en el segmento ST-T (21,7%) y cambios en la onda T (39,6%).

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos CTC grado 3 a 4 hematológicos más frecuentes para el grupo panobinostat más bortezomib más dexametasona frente a placebo más bortezomib más dexametasona fueron trombopenia (68% vs 31%), neutropenia (35% vs 11%) y anemia (18% vs 19%).

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue de un mes y la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 12 días. Se comunicaron hemorragias de grado 3 o 4 (CTC) en el 4,2% de los pacientes.

Se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, en algunos casos de gravedad.

Los efectos adversos de grado 3-4 condujeron a la interrupción del tratamiento para 97 (25%) pacientes en el grupo de panobinostat y 50 (13%) pacientes en el grupo de placebo. Los efectos

adversos más comunes que llevaron a la suspensión de los pacientes en el grupo panobinostat fueron diarrea (17 [4%]), neuropatía periférica (14 [4%]), astenia o fatiga (22 [6%]), trombocitopenia (6 [2%]), y la neumonía (5 [1%]); para el grupo de placebo, los efectos adversos más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron fatiga (11 [3%]), neumonía (8 [2%]), neuropatía periférica (7 [2%]), y diarrea (6 [2%]).

Un 7,9% de los pacientes del brazo de tratamiento con panobinostat más bortezomib más dexametasona murieron durante el periodo de tratamiento frente a un 4,8% del brazo con placebo más bortezomib más dexametasona. Hubo 11 muertes relacionadas con el tratamiento de panobinostat más bortezomib más dexametasona (2 casos de hemorragia, 1 caso de infarto, 7 casos de infecciones graves y 1 caso de accidente cerebrovascular) y 7 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de bortezomib más dexametasona (4 casos de infecciones graves, 1 caso de hemorragia, 1 caso de embolia pulmonar y 1 caso de paro cardiaco).

Tabla 18. **PANORAMA1**¹⁵ San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jdrzejczak WW, Günther A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct; 15(11): 1195-206

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio (Efectos adversos Grado 3-4)	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND
-Diarrea	25 %(97)	8 %(30)	17% (IC95: 12,09% a 22,32%)	<0,005	6
-Astenia o fatiga	24 %(91)	13 %(45)	11% (IC95: 6,39% a 17,07%)	<0,005	9
-Trombopenia	68 %(256)	31 %(118)	37% (IC95: 31,56% a 44,5%)	<0,005	3
-Neutropenia	35 %(131)	11 %(43)	24% (IC95: 16,96% a 28,3%)	<0,005	4

6.1.c Precauciones de empleo en casos especiales¹²

Disminución de recuentos hematológicos:

En pacientes con trombocitopenia de grado 3 (CTC) (recuento de plaquetas <50 x 10⁹/l con hemorragia) puede ser preciso suspender temporalmente la administración o reducir la dosis siguiente. Podría ser necesario realizar transfusiones de plaquetas, si estuvieran clínicamente indicadas.

Ajustes de dosis recomendado para trombocitopenia

Grado de trombocitopenia el día de tratamiento	Modificaciones de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación de trombocitopenia de grado 2 (≥50 x 10 ⁹ /l)	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación de trombocitopenia de grado 2 (≥50 x 10 ⁹ /l)	
				1 dosis omitida	Más de 1 dosis omitida
Grado 3 Plaquetas <50 x 10 ⁹ /l con hemorragia	Omitir la dosis	Reiniciar a dosis reducida	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Reiniciar a dosis reducida
Grado 4 Plaquetas <25 x 10 ⁹ /l	Omitir la dosis	Reiniciar a dosis reducida	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Reiniciar a dosis reducida

La neutropenia puede exigir una reducción temporal o permanente de la dosis

Grado de neutropenia el día del tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación de neutropenia a grado 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación de neutropenia a grado 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
Neutropenia de grado 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis
Neutropenia de grado 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) o neutropenia febril (<1,0 x 10 ⁹ /l y fiebre ≥38,5°C)	Omitir la dosis	Reanudar a dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis

Hemorragia

Tanto los médicos como los pacientes deben estar alertados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, especialmente en pacientes con trastornos de coagulación o en aquellos que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes.

Infecciones

El tratamiento con Farydak no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas. Las infecciones en curso deben tratarse antes de iniciar el tratamiento. Hay que monitorizar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento con panobinostat; si se diagnostica una infección, se debe establecer un tratamiento anti-infeccioso apropiado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento con Farydak.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, se debe interrumpir el tratamiento con panobinostat e instaurarse un tratamiento antimicótico adecuado.

Trastornos gastrointestinales

Ante el primer signo de cólicos abdominales, heces blandas o inicio de diarreas, se recomienda tratar al paciente con un antidiarreico (p.ej. loperamida) o cualquier tratamiento adicional de acuerdo con las recomendaciones terapéuticas locales. En caso necesario, se puede restituir el líquido y los electrolitos por vía intravenosa. Debido a una posible agudización de la diarrea, se debe tener precaución a la hora de usar medicamentos con propiedades laxantes. Se debe aconsejar al paciente que consulte con su médico la posibilidad de utilizar cualquier producto laxante.

Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de toxicidad gastrointestinal:

Reacción adversa	Grado el día de tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación a ≤ grado 1	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación a ≤ grado 1
Diarrea	Grado 2 pese a la administración de antidiarreicos	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Omitir la dosis	Reiniciar con dosis reducida o cambiar a una vez por semana
	Grado 3 pese a la administración de antidiarreicos	Omitir la dosis	Reiniciar con una dosis reducida	Omitir la dosis	Reiniciar con dosis reducida o con la misma dosis pero con una pauta de una vez por semana
	Grado 4 pese a la administración de antidiarreicos	Interrupción definitiva		Interrupción definitiva	

Cambios en el electrocardiograma

Panobinostat puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT)

El QTcF debe ser <480 ms antes de iniciar el tratamiento con Farydak.

Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (como el potasio, el magnesio o el fósforo) y del ECG, especialmente en los pacientes que padecen reacción adversa gastrointestinal intensa.

Farydak ha de administrarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que presentan un riesgo significativo de padecerla.

Esto incluye pacientes:

- con síndrome del QT largo.
- cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se ha de tener precaución al administrar de forma concomitante medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc

7. AREA ECONÓMICA

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para panobinostat (Farydak®). Actualmente no existe ninguna vía de acceso al fármaco.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Panobinostat es un fármaco de administración oral, en combinación con bortezomib (vía subcutánea o intravenosa) y dexametasona (vía oral), por lo que su administración no supone una ventaja desde el punto de vista de la comodidad del paciente, puesto que éste deberá acudir al menos una vez en semana al hospital para la administración de la medicación intravenosa/subcutánea. Además, añade los inconvenientes propios de incorporar a una terapia preexistente un nuevo fármaco de administración ambulatoria (adherencia, toxicidad, gestión de la medicación).

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que pueda influir de forma apreciable. Es importante incidir en la adherencia al tratamiento 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 al tratamiento con inmunomoduladores o bortezomib en mieloma múltiple. A la hora de seleccionar el esquema de tratamiento, es importante tener en cuenta las condiciones en las que se ha producido la recaída (número de líneas de tratamiento recibidas con anterioridad, respuesta a terapias previas, comorbilidades del paciente, toxicidades al tratamiento, etc.).

Entre las opciones disponibles se encuentra el retratamiento con el esquema utilizado en primera línea, siempre que la progresión de la enfermedad se haya producido más allá de los 6 meses

tras la finalización del tratamiento. Alternativas terapéuticas a esta estrategia serían las combinaciones de bortezomib e inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida) o el esquema bortezomib-doxorrubicina liposomal, así como las combinaciones de inmunomodulador y corticoides (Lenalidomida/dexametasona, pomalidomida/dexametasona).

En el contexto de la recaída, las guías clínicas ya reflejan como alternativas de tratamiento fármacos como los nuevos inhibidores del proteasoma (ixazomib, carfilzomib) o anticuerpos monoclonales (elotuzumab, daratumumab), tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos.

A) Aspectos clínico-terapéuticos

EFICACIA:

Panobinostat, añadido a bortezomib, ha mostrado beneficio antitumoral en pacientes en progresión que hayan recibido al menos dos líneas previas que incluyan bortezomib y un inmunomodulador, y sin progresión en los seis meses posteriores al final del tratamiento con bortezomib. En la población general del ensayo, aumentó la supervivencia libre de progresión de forma estadísticamente significativa en 3,91 meses. Sin embargo, este aumento en SLP no se tradujo en una mayor supervivencia para los pacientes tratados con la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona (aumento de 4,5 meses según los resultados finales de supervivencia global, diferencia no estadísticamente significativa).

En la tabla de resultados por subgrupos, se muestra un mayor beneficio clínico entre los pacientes previamente tratados con un inmunomodulador (HR=0,54; IC95% 0,43–0,68) frente a los no tratados con este grupo de fármacos. El análisis de subgrupos realizado aporta los resultados del test de interacción, siendo el valor de $p_{int}=0,06$ para la categoría "Uso previo de fármacos inmunomoduladores", de lo que deducimos que las diferencias observadas entre ambos grupos probablemente se deben al azar.

La ausencia de beneficio en supervivencia, la toxicidad añadida al retratamiento con bortezomib y la ausencia de datos de calidad de vida hacen que, por el momento, sea difícil identificar pacientes que puedan obtener un claro beneficio clínico con esta combinación. Esta consideración podría variar en un futuro si datos más maduros de supervivencia mostraran una diferencia apreciable.

SEGURIDAD

La adición de panobinostat a bortezomib/dexametasona conlleva un incremento en el riesgo de aparición de ciertos efectos adversos (incremento del 17% diarrea, 24 % neutropenia, 11% astenia o fatiga, 37% trombopenia).

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario:

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para panobinostat (Farydak®).

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: B-1. No se incluye en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of Multiple Myeloma. *Leukemia* 2009
- (2). S Vincent Rajkumar. www.UPTODATE.com ; Editor: Robert A Kyle; actualizado 05 de noviembre de 2016. Disponible en:
http://www.uptodate.com/contents/search?search=MIELOMA+M%C3%9ALTIPLE&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=
- (3) International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008 Database: Summary Table by Cancer. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- (4) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412-3420.
- (5) P. Moreau. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi133–vi137, 2013
- (6) Sabín P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma>.
- (7) Blommestein, Hedwig M HM. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *European Journal of Haematology.*
- (8) Shaji K. Kumar MD. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer.* Volume 118, Issue 6, pages 1585–1592, 15 March 2012.
- (9). Kumar S. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* Volume: 114 Issue: 9 Pages: 1729 – 1735
- (10) Sonneveld P. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology.* October 10, 2012 vol. 30 no. 29
- (11) Christoph Röllig. Indirect comparison of the efficacy of melphalan-prednisone-bortezomib relative to melphalan- prednisone-thalidomide and melphalan-prednisone for the first line treatment of Multiple myeloma. *The Lancet.* Volume 385, No. 9983, p2197–2208, 30 May 2015.
- (12). Ficha técnica Farydak. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150828132600/anx_132600_es.pdf
- (13) Agencia Europea del Medicamento (EMA). Publicado 11/09/2015. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/human_med_001895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- (14) Food and Drug Administration (FDA). Publicado Febrero/2015. Informe CDER.
- (15) San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct; 15(11): 1195-206
- (16) San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(11): e506–e515.

- (17). Paul G. Richardson, Melissa Alsina, Donna M. Weber, Steven E. Coutre, Sagar Lonial, Cristina Gasparetto, Sutapa Mukhopadhyay, Michael S. Ondovik, Mahmudul Khan, Carole S. Paley, and Robert L. Schlossman. *Blood* 2013 122: 2331-2337.
- (18). Efficacy of Treatments in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Indirect Treatment Comparison. Paul G. Richardson, Jae Hoon Lee, Istvan Majer, Arun Krishna, and Richard C. Woodman. *Blood*. 2014.124 (21); 2638–2638
- (19). NCCN Guidelines Version 2.2017 Multiple Myeloma. Actualizado 22/12/2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#myeloma
- (20) Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016 May; 30(5): 1005-17.
- (21). Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance Published: 27 January 2016
- (22). Panobinostat, 10mg, 15mg and 20mg hard capsules (Farydak®) SMC No. (1122/16). Scottish Medicines Consortium. 8 January 2016.
- (23) Informe de Posicionamiento Terapéutico de panobinostat (Farydak®) en mieloma múltiple, 45/2016. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 21 de noviembre de 2016.

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:** Esaú Aguilar del Valle
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen de la Victoria
- **Institución que le vincula al informe:** SAFH; SEFH

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 XNO

	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 XNO

	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:** José Antonio Marcos Rodríguez
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen de Macarena
- **Institución que le vincula al informe:**

Participación en el informe de evaluación como: Tutor

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 XNO

	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 XNO

	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
 José Ant. Marcos Rodríguez

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:** Elia Romero Carreño
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen Macarena
- **Institución que le vincula al informe:** SAFH.

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 XNO

	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 XNO

	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

03/07/2017

FIRMA

Elia Romero Carreño

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: José Antonio Marcos Rodríguez / Elia Romero Carreño

Alegaciones al borrador público de: PANOBINOSTAT		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).	AMGEN. ALEGACIÓN 1.- <u>"En consecuencia, se solicita valorar la corrección de los siguientes aspectos en el Informe, según indicado a continuación:</u> [pág. 8] <i>Carfilzomib-dexametasona (CD): carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación, autorizado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa. La combinación CD fue evaluada frente a la combinación bortezomib-dexametasona (VD) en el ensayo en fase III ENDEAVOR, en el cual se incluyeron pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tratados con múltiples 1-3 líneas previas. Se obtuvo un incremento notable en la supervivencia libre de progresión (9,3 meses de diferencia, HR=0,53 p<0,0001), sin diferencias en supervivencia global. Los datos más recientes muestran una SG significativamente superior con CD en comparación con VD, con una mediana de SG (IC 95%) de 47,6 meses (42,5-NE) en el grupo CD y de 40,0 meses (32,6-42,3) en el grupo VD (HR mortalidad por cualquier causa 0,791; IC 95% 0,648-0,964; p unilateral = 0,0100)."</i>	Se acepta. Se añade la siguiente frase: "Sin embargo, los datos más recientes del estudio ENDEAVOR confirman un aumento estadísticamente significativo en la SG con el esquema CD respecto a VD (diferencia de 7,6 meses; HR=0,791; IC95% 0,648-0,964; p=0,01)".
Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).	AMGEN. ALEGACIÓN 1.- <u>"En relación a la información sobre carfilzomib descrita en la Tabla 3 del Apartado 3.3 (pág. 8), se solicita incluir mención a que la indicación de carfilzomib en combinación con dexametasona sola actualmente está en proceso administrativo para resolver sobre su precio y condiciones de financiación por parte de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia en la parte [Indicación aprobada en FT], ya que consta como indicación en la FT vigente en Europa, y la siguiente corrección sobre la posología de KRd:² [Posología] IV, 20 mg/m² los días 1 y 2 del primer ciclo; 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 de un ciclo de 28 días. del ciclo 1, y los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los ciclos posteriores (ciclos de 28 días). Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 se omiten."</u>	Se acepta. Se corrige en el informe.
Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).	AMGEN. ALEGACIÓN 2.- <u>En relación a la información descrita en el apartado 3.2.b sobre esquemas de elección y retratamiento (Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, pág. 7), y tal y como se indica en el propio apartado, "para aquellos pacientes con recaída en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento existe la posibilidad de re-tratamiento con el esquema de inducción".</u> En este sentido, el retratamiento constituye una posibilidad, no una obligación, tal y como reflejan también las principales guías clínicas a nivel internacional. En consecuencia, se solicita valorar la siguiente reformulación menor del párrafo para reflejar la posibilidad (no obligatoriedad) del retratamiento, según indicado en el mismo: <i>La selección del tratamiento en la recaída va a depender de distintos parámetros, tales como las características de la enfermedad, la respuesta y tolerancia al tratamiento previo o las características del paciente. En cuanto a la enfermedad, serán aspectos a tener en cuenta la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, la afectación orgánica o la presencia de enfermedad extramedular. El estado funcional, la presencia de comorbilidades, el objetivo del tratamiento y las preferencias del paciente deben ser tomados en cuenta a la hora de decidir la estrategia a seguir en la recaída. Por último, es importante definir tanto la respuesta a tratamientos previos (duración de la misma, refractariedad al tratamiento), como la tolerancia. Para aquellos pacientes con recaída en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, existe la posibilidad de re-tratamiento con el esquema de inducción. Las opciones para pacientes que recaen en un periodo inferior a</i>	Se acepta. Se modifica el informe: "Para aquellos pacientes con recaída en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, existe la posibilidad de retratamiento con el esquema de inducción. Además de esta estrategia, existen distintas opciones terapéuticas disponibles para pacientes en recaída, que se describen a continuación: "

	<p>los seis meses son diversas. A continuación se describen los principales esquemas de elección en este escenario clínico adicionalmente al retratamiento:</p>	
<p>Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).</p>	<p>NOVARTIS. ALEGACIÓN 1 – alinear el informe de evaluación con los resultados del PANORAMA 1 que hacen referencia al subgrupo de pacientes que se incluyeron finalmente en la indicación (que no son todos los pacientes estudiados en el PANORAMA 1).</p> <p>1.1. Solicitamos eliminar la frase (pág. 20): “Como posibles limitaciones del ensayo, creemos conveniente destacar que un 74% (n=570) de los pacientes incluidos en el mismo no habían recibido como líneas previas bortezomib o un fármaco inmunomodulador. Al tratarse de fármacos usados habitualmente tanto en primera línea como en recaída de la enfermedad, creemos que esto puede constituir una limitación importante en cuanto a la aplicabilidad de los resultados en nuestro medio”.</p> <p>1.2. Esta alegación también debe tenerse en cuenta en la Tabla 14, donde se indica (pág. 20): “Aunque los pacientes han sido tratados con líneas previas, el 56% de ellos no había recibido bortezomib con anterioridad, así como el 36% de pacientes no había sido tratado previamente con inmunomoduladores. Un amplio porcentaje de pacientes no han sido tratados con dos de las líneas más habituales y con mejores resultados del arsenal terapéutico, lo cual no refleja la realidad de los pacientes a tratar en la práctica clínica.”</p> <p>1.3 Solicitamos eliminar de la tabla 14 la frase (pág. 20): “A pesar de haber recibido la autorización por la EMA para el tratamiento de pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previas (incluyendo bortezomib y un inmunomodulador), los resultados obtenidos proceden del análisis de un subgrupo de pacientes no pre-especificado, que corresponde al 19% del total de pacientes incluidos en el ensayo. Además, según el informe CDER, los cuestionarios sobre calidad de vida no aportan datos suficientes para una comprensión adecuada y no se muestran en el artículo”.</p>	<p>1.1. Se acepta. Se elimina la frase “Al tratarse de fármacos usados habitualmente tanto en primera línea como en recaída de la enfermedad, creemos que esto puede constituir una limitación importante en cuanto a la aplicabilidad de los resultados en nuestro medio”. Se sustituye por “Sin embargo, no parece que este hecho pueda constituir una limitación importante en cuanto a la aplicabilidad del fármaco en la práctica clínica real, puesto que la indicación de uso autorizada por la EMA se basa en los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo bortezomib y un IMiD”.</p> <p>1.2. Se acepta. Se elimina la frase “Un amplio porcentaje de pacientes no han sido tratados con dos de las líneas más habituales y con mejores resultados del arsenal terapéutico, lo cual no refleja la realidad de los pacientes a tratar en la práctica clínica”. Se sustituye por “No obstante, la indicación autorizada se limita a la población tratada con al menos dos líneas previas, incluyendo bortezomib y un IMiD, lo cual se ajusta a las características de los pacientes tratados en la práctica clínica real”.</p> <p>1.3. No se acepta. Según se indica en la bibliografía aportada en el documento de alegaciones (referencia número 6), el análisis del subgrupo de pacientes que había recibido bortezomib e inmunomoduladores está preplaneado en el diseño del estudio. Sin embargo, el texto al que hace referencia la alegación se refiere a un análisis realizado en un subconjunto de pacientes (≥2 líneas de tratamiento previas incluyendo bortezomib y un inmunomodulador) incluidos en el subgrupo mencionado anteriormente. Este análisis no fue pre-planeado en el diseño del estudio, tratándose de un análisis post-hoc. Se aporta la cita en la bibliografía referida (referencia 6, página e510): “The subgroups were prespecified but the analysis was only prespecified in the event of a significant overall survival benefit. We did post-hoc subgroup analyses based on two or more previous regimens including bortezomib and an immunomodulatory drug (yes vs no) and baseline ECOG performance status (no restrictions [0] vs only light work [1] vs only self-care [2]). The patients with at least two previous treatment regimens including previous immunomodulatory drugs and bortezomib were a subset of a prespecified subgroup (patients who had received bortezomib and an immunomodulatory drug)”. Por tanto, la indicación autorizada se basa en los resultados de un análisis post-hoc en 147 pacientes (19% del total), que constituyen una subpoblación dentro del subgrupo de pacientes tratados previamente con bortezomib e inmunomoduladores independientemente del número de líneas previas (subgrupo que sí fue pre-especificado).</p>
	<p>NOVARTIS. ALEGACIÓN 2 – actualización de la evidencia clínica de panobinostat</p> <p>2.1 Solicitamos actualizar el contenido de la frase (pág. 11): “En fecha 15/10/2015 se realizó una búsqueda</p>	<p>2.1. Se acepta.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Las referencias 1 y 6 ya se encontraban recogidas en el informe. No obstante, se

<p>Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).</p>	<p>bibliográfica en PubMed, con filtros Clinical Trials, utilizando como descriptor [panobinostat AND multiple myeloma], obteniéndose 7 resultados en esta categoría. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III (PANORAMA I), que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA. El resto de referencias pertenecen a ensayos clínicos fase I y II.”</p> <p>2.2 Solicitamos actualizar el contenido de la tabla 8 (análisis Septiembre 2013) con el contenido de la tabla 9 (análisis final Octubre 2016) y substituir las figura A, B por las figuras C, D y E (pág. 12). JUSTIFICACIÓN: □ Los resultados de Septiembre 2013 son resultados parciales, para evitar confusiones de cara al lector y simplificar la interpretación de los resultados del estudio consideramos más apropiados dejar únicamente los resultados finales de Octubre del 2016</p> <p>Para ello es necesario actualizar los datos de la tabla 8 (análisis Septiembre 2013) con el contenido de la tabla 9 (análisis final Octubre 2016) y substituir las figura A, B por las figuras C, D y E</p> <p>2.3 Solicitamos sustituir la frase (pág. 18): “Los resultados evaluados por este Comité son ligeramente inferiores a los observados por los investigadores del estudio, según los datos publicados en el EPAR”. Se propone el siguiente texto: “Los resultados evaluados por este Comité fueron acordes con la revisión del investigador (11.99 meses vs 8,31 meses [HR 0.63, 95%CI 0.52-0.76; P<0.0001]), la diferencia fue de 3,68 meses a favor de panobinostat”.</p>	<p>incluye la referencia 6 en la descripción de la bibliografía consultada (página 11). Se modifica el texto: “Se incluye una referencia adicional, correspondiente a los resultados finales de supervivencia global del ensayo PANORAMA 1”</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se incorpora la referencia a la corrección al artículo original, puesto que los datos aportados se encuentran actualizados en el artículo del ensayo Panorama 1 (recogidos en la tabla 8 del informe). ▪ No se incorpora la referencia 4, al tratarse de un análisis de subgrupos procedente del ensayo pivotal (PANORAMA 1). Los resultados relevantes para evaluar la eficacia de panobinostat ya se encuentran incluidos en el informe. ▪ No se incorporan las referencias 3 y 5, al tratarse de publicaciones en formato póster. Los datos de la referencia 5 ya se encuentran recogidos en el informe, al haber sido publicados posteriormente en formato artículo (referencia 6). <p>2.2. No se acepta. Consideramos que en el informe se indica con claridad a qué análisis corresponde cada tabla de resultados/figura, especificando que los datos definitivos de supervivencia global son los que aparecen en la tabla 9 y las figuras C, D y E.</p> <p>2.3. Se acepta. Se sustituye por “Los resultados evaluados por este Comité fueron consistentes con la revisión del investigador (11.99 meses vs 8,31 meses [HR 0.63, 95%CI 0.52-0.76; P<0.0001])”.</p>
<p>Elia Romero Carreño. J.A. Marcos Rodríguez. F.E.A. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).</p>	<p>NOVARTIS. ALEGACIÓN 3 – aspectos relacionados con la seguridad de panobinostat en la subpoblación con indicación aprobada por la EMA .</p> <p>3.1 Solicitamos eliminar la frase (pág. 20): “Respecto a los criterios de selección, el ensayo clínico excluye tanto a pacientes con neuropatía periférica de grado ≥ 2 como a aquellos con un aclaramiento de creatinina <60 mL/min. Consideramos esta situación una limitación en la aplicabilidad de los resultados, puesto que aquellos pacientes que hubieran recibido en líneas previas tratamiento con bortezomib, lenalidomida o talidomida podrían haber experimentado algún grado de neuropatía periférica”.</p> <p>3.2 Esta alegación también debe tenerse en cuenta en el la Tabla 14, donde se indica (pág. 20): “No se ha tenido en cuenta a los pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 2 y a aquellos con aclaramiento de creatinina <60 mL/min, ambas situaciones habituales en los pacientes que podrían ser beneficiarios del tratamiento con panobinostat”.</p> <p>3.3 Solicitamos eliminar la frase (pág. 20): “Además, creemos necesario tener en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal, ya que de esta forma la población del estudio se ajustaría en mayor medida a la realidad de la práctica clínica. Ambas situaciones son habituales en los pacientes que podrían ser beneficiarios del tratamiento con</p>	<p>3.1/2. No se acepta. Los pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 2 o $ClCr < 60$ mL/min fueron excluidos del ensayo PANORAMA 1. Puesto que ambas son situaciones habituales en pacientes con mieloma múltiple en recaída, consideramos que la evidencia acerca de la utilización de la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona en pacientes con neuropatía grado ≥ 2 o $ClCr < 60$ mL/min es insuficiente, tanto en lo relativo a la eficacia como a la tolerabilidad del tratamiento. Es por ello que consideramos este aspecto como una limitación a la hora de extrapolar los resultados del estudio PANORAMA 1 a la práctica clínica real.</p> <p>3.3. Se acepta. El texto reflejado en la alegación hace referencia a la aplicabilidad de los resultados del estudio PANORAMA 1 en la práctica clínica real. No obstante, se modifica la frase: “Además, creemos necesario tener en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal, ya que de esta forma la población del estudio se ajustaría en mayor medida a la</p>

	<p>panobinostat “.</p> <p>3.4 Solicitamos eliminar la frase (pág. 32): “La adición de panobinostat a bortezomib/dexametasona conlleva un incremento en el riesgo de aparición de ciertos efectos adversos (incremento del 17% diarrea, 24 % neutropenia, 11% astenia o fatiga, 37% trombopenia)”</p>	<p>realidad de la práctica clínica. A pesar de ello, es importante destacar que los datos procedentes de un estudio en fase I en pacientes con tumores sólidos y variabilidad en la función renal demostraron que la presencia de insuficiencia renal leve, moderada o grave no afecta al grado de exposición plasmática de panobinostat ”.</p> <p>3.4. No se acepta. Los datos a los que se hace referencia en la alegación y que se incluyen en el informe, corresponden a la comparación de efectos adversos entre el brazo experimental y el brazo control en la población global del estudio. Los resultados de seguridad obtenidos en el subgrupo de pacientes con al menos dos líneas previas (incluyendo bortezomib e IMiD) corresponden a un análisis en una población no estratificada previamente. Según este análisis, la combinación panobinostat-bortezomib-dexametasona fue peor tolerada que la combinación placebo-bortezomib-dexametasona, con una mayor incidencia de diarrea, fatiga/astenia, neuropatía periférica, neutropenia y trombopenia. Esta mayor incidencia fue observada tanto en efectos adversos de cualquier grado como en aquellos grado 3/4.</p>
--	--	--

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

10.- PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea

AUTORES

Mercedes Manzano García
Pablo Montejano Hervás
Inmaculada Reyes Torres
Emilio J. Alegre del Rey
Manuel J. Cárdenas Aranzana

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

PEMBROLIZUMAB en CPNM en segunda línea

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Mayo 2017
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

Tabla de contenido

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	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	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales	8
4.5 Farmacocinética	8
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	9
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	19
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	20
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	20
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	20
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	20
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	20
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	23
5.4.1 Guías de Práctica clínica	23
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	24
5.4.3 Opiniones de expertos	24
5.4.4 Otras fuentes	25
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	25
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	25
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	25
6.2 Ensayos Clínicos comparativos	26
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	27
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	27
7. AREA ECONÓMICA	28

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	28
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	30
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	31
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	31
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	32
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	32
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	33
8.1 Descripción de la conveniencia.....	33
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	33
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	33
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	33
9.2 Decisión.....	36
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	36
9.4 Plan de seguimiento.....	36
10. BIBLIOGRAFÍA.....	37

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: Manzano García M; Montejano Hervás P, Reyes Torres I; Alegre del Rey EJ; Cárdenas Aranzana MJ. PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en segunda línea. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Mayo 2017 (revisado junio 2017).

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: Pembrolizumab

Indicación clínica solicitada: Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.

Autores / Revisores: Mercedes Manzano García, Pablo Montejano Hervás, Inmaculada Reyes Torres, Emilio J. Alegre del Rey, Manuel J. Cárdenas Aranzana.

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: Pembrolizumab

Nombre comercial: Keytruda®

Laboratorio: MSD

Grupo terapéutico: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC18

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Opinión positiva FDA y EMA para su autorización. Procedimiento de registro centralizado.

Tabla 1: Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad*
Vial polvo 50 mg	1 vial	-	1715,25€

*PVL -7,5% (Dto RD) + 4% IVA

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2: Descripción del problema de salud

Definición	<p>Pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Incluye tanto la indicación de no escamoso como la de escamoso.</p> <p>El cáncer de pulmón (CP) se puede clasificar en función de su histología en dos grandes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de pulmón microcítico o de células pequeñas, que representan aproximadamente un 15%-20% de los cánceres de pulmón - Carcinoma de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80%-85% restante de los cánceres de pulmón. <p>Los principales tipos histológicos del CPNM según la OMS incluye: epidermoide o escamoso (aproximadamente un 25% a 30%) y los no escamosos, que incluyen adenocarcinoma (37%-47%) y de células grandes (10-18%). 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. 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. Además, la diseminación intratorácica del CP por extensión directa, puede producir otros síntomas diversos 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</p>

	<p>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 CPNM se vuelve evidente cuando ya se ha diseminado a otras partes del cuerpo, en cuyo caso los primeros síntomas de la enfermedad pueden reflejar esta diseminación metastásica.</p> <p>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 seguimiento².</p> <p>La caracterización del tumor es crucial, por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad.</p>																								
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>El CP es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres⁴. En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de CP, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres⁵. La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial⁶⁻⁷. En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año). Las cifras absolutas de mortalidad por CP en España vienen aumentando desde la década de los años 50, aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido⁶. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de CP. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres (8 por cada 100.000 habitantes/año)⁵.</p> <p>En Andalucía podemos hablar de una cifra estimada de 3.850 nuevos casos por año y una mortalidad anual de 3.570 pacientes⁸.</p> <p>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 pobre⁹.</p> <p>Para el año 2016, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el CP en los Estados Unidos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Se diagnosticarán alrededor de 224,390 nuevos casos de CP (117,920 hombres y 106,470 mujeres) · Alrededor de 158,080 personas morirán a causa de CP (85,920 hombres y 72,160 mujeres)¹⁰ 																								
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>Supervivencia estimada a 5 años según estadio clínico (TNMc) y patológico (TNMp)</p> <table border="1" data-bbox="438 1574 1088 1848"> <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> <p>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 pronóstico³.</p>	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%																								

Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Table. AJCC TNM Staging System for Lung Cancer (7th edition, 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">TNM Staging</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage IA</td> <td>T1a N0 M0 T1b N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IB</td> <td>T2a N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIA</td> <td>T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIB</td> <td>T2b N1 M0 T3 N0 M0 T4 (same lobe nodules) N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIA</td> <td>T1-3 N2 M0 T3 N1 M0 T4 (same lobe nodules) N1-2 M0 T4 (extension) N0-1 M0 T4 (extension) N0-1 M1 (ipsilateral lung)</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIB</td> <td>Any T N3 M0 T4 (extension) N2-3 M0-1 (ipsilateral lung)</td> </tr> <tr> <td>Stage IV</td> <td>Any T Any N M1a Any T Any N M1b</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabla tomada del NICE¹¹</p>	TNM Staging		Stage IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0	Stage IB	T2a N0 M0	Stage IIA	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0	Stage IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0 T4 (same lobe nodules) N0 M0	Stage IIIA	T1-3 N2 M0 T3 N1 M0 T4 (same lobe nodules) N1-2 M0 T4 (extension) N0-1 M0 T4 (extension) N0-1 M1 (ipsilateral lung)	Stage IIIB	Any T N3 M0 T4 (extension) N2-3 M0-1 (ipsilateral lung)	Stage IV	Any T Any N M1a Any T Any N M1b
	TNM Staging																
Stage IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0																
Stage IB	T2a N0 M0																
Stage IIA	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0																
Stage IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0 T4 (same lobe nodules) N0 M0																
Stage IIIA	T1-3 N2 M0 T3 N1 M0 T4 (same lobe nodules) N1-2 M0 T4 (extension) N0-1 M0 T4 (extension) N0-1 M1 (ipsilateral lung)																
Stage IIIB	Any T N3 M0 T4 (extension) N2-3 M0-1 (ipsilateral lung)																
Stage IV	Any T Any N M1a Any T Any N M1b																
Carga de la enfermedad*	<p>El CP 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 comporta³.</p> <p>Además, el CPNM presenta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y de sus familiares o cuidadores. 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 tratamiento¹².</p>																

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento de pacientes con CP dependerá en gran medida de la histología, el estadio tumoral, las características moleculares, y del estado de salud general del paciente. Los pacientes con estadio I, II o III de CPNM son generalmente tratados con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia, 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 tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM los regímenes de quimioterapia basada en platino siguen siendo el estándar de tratamiento.

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. 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/m² o 75mg/m² cada tres semanas) o al mejor terapia de apoyo. Los pacientes asignados a Docetaxel (75mg/m²) 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%)¹³.

Además, los pacientes tratados con Docetaxel habían mejorado el control del dolor y presentaban significativamente menos deterioro en la calidad de vida.

Además de Docetaxel, también estaría indicado en segunda línea Nivolumab, en aquellos pacientes que hayan progresado a un régimen de quimioterapia basada en platino. Demostró,

independientemente del nivel de expresión de PD-L1, una supervivencia global, tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión significativamente mejor que docetaxel¹⁴.

Tratamientos en segunda línea del CPNM de células no escamosas:

Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en ausencia de mutaciones específicas son docetaxel y posteriores tratamientos que han demostrado mejores resultados frente a este, como son: nintedanib en combinación con docetaxel, nivolumab y ramucirumab en combinación con docetaxel. La combinación de ramucirumab y docetaxel, no está financiada para esta indicación en España.

En el bajo porcentaje de pacientes con mutaciones, cualquier paciente con un tumor que expresa una mutación activadora de EGFR deben recibir un ITK como terapia de segunda línea, si no hubiere recibido previamente, o bien, si ya ha recibido una primera línea con un ITK, podría tratarse con un régimen basado en platino combinado. Erlotinib mantiene esta indicación, pero tras los estudios sobre la mutación activadora de la tirosina quinasa asociada al EGFR, su uso quedaría reservado para pacientes con este marcador.

En el caso de una mutación en el gen ALK, debe recibir crizotinib como terapia de segunda línea, si no hubiere recibido previamente. Si ya ha recibido crizotinib, puede tratarse con un régimen basado en platino combinado.

La cirugía, radioterapia y técnicas endoscópicas pueden ser consideradas para el control de síntomas y de complicaciones evolutivas (hemoptisis, síndrome de vena cava...). La resección de metástasis única puede ser indicada, con especial mención de la cerebral, suprarrenal y pulmonar contralateral.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®)¹	Nivolumab (Opdivo®)¹⁵	Docetaxel (Taxotere®)¹⁶	Pemetrexed (Alimta®)¹⁷	Nintedanib (Vargatef®) + docetaxel¹⁸
Presentación	• Vial polvo 50 mg	• Vial 40 mg/4 ml. • Vial 100 mg/10 ml.	• Vial 20 mg/0,5ml	Viales de polvo para solución. • 100 mg • 500 mg	Nintedanib Cápsulas blandas • 100 mg • 150 mg + Docetaxel
Posología	2 mg/kg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas	75 mg/m ² en perfusión IV cada 21 días.	500mg/m ² cada 21 días	200 mg/12h los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días.
Indicación aprobada en FT	- Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. - CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS≥1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de	-Melanoma no resecable o metastásico con progresión de la enfermedad después de Ipilimumab y si la mutación BRAF V600 es positiva. - Cáncer de pulmón no microcítico metastásico en progresión tras quimioterapia. - Carcinoma de células renales	-Cáncer de mama tratamiento adyuvante. -Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente tratamiento. -En monoterapia contra cáncer de mama	Entre otras: En monoterapia, segunda línea de CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominante de célula escamosa	Se administra en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la

	quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber aprobado para estas mutaciones antes de recibir Pembrolizumab	avanzado después de tratamiento previo, en adultos. - Linfoma de Hodgkin en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y de tratamiento con brentuximab vedotina. - Monoterapia en cáncer escamoso de cabeza y cuello en adultos tras progresión al tratamiento con platino.	metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. -Cáncer pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado tras fracaso de quimioterapia previa. -Cáncer de próstata. -Adenocarcinoma gástrico. -Cáncer de cabeza y cuello escamoso localmente avanzado.		quimioterapia de primera línea
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • fatiga • erupción • prurito • artralgias • náuseas, diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • fatiga • disnea • dolor musculoesquelético • disminución de apetito • erupción cutánea, prurito • tos • náuseas • estreñimiento • hipotiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • neutropenia • anemia • alopecia • náuseas • vómitos • estomatitis • diarrea • astenia • reacciones de hipersensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • mielosupresión • neuropatía • arritmias 	<ul style="list-style-type: none"> • diarrea • aumento de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) • vómitos
Utilización de recursos	Enfermería	Enfermería	Enfermería	Enfermería	Enfermería
Conveniencia	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día
Otras características diferenciales	Administración iv.	Administración iv.	Administración iv.	Administración iv.	Oral más administración i.v

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral¹.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: Aprobado para las siguientes indicaciones:

-Monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas deben haber recibido también terapia dirigida antes.

Además esta autorizado en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos, en monoterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK; en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. [15/06/2017]

FDA: Aprobado para las siguientes indicaciones:

- Melanoma no resecable o metastásico. [12/2015]
- Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 1\%$. [10/2015]
- Pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad después de quimioterapia basada en platino. [08/2016]
- Pacientes adultos y pediátricos con Linfoma de Hodgkin clásico resistente o tras recaída de 3 o más líneas de tratamiento previo. [14/03/2017]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Pembrolizumab es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento con Pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta¹.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

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

Mayores de 65 años: En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal (IR): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con IR leve o moderada. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con IR grave.

Insuficiencia hepática (IH): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes IH leve. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con IH moderada o grave¹.

4.5 Farmacocinética.

Se estudió la farmacocinética de Pembrolizumab en 2.856 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa. Se distribuye de forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de Pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño ($\sim 7,4$ l; CV: 19%). Como se esperaba de un anticuerpo, Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica. Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación. El aclaramiento sistémico de Pembrolizumab es de $\sim 0,2$ l/día (CV: 37%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~ 27 días (CV: 38%).

La exposición a Pembrolizumab expresada mediante concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis dentro

del rango de dosis para la eficacia. Con la administración repetida, se observó que el aclaramiento de Pembrolizumab era independiente del tiempo y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,2 veces mayor cuando se administró cada 3 semanas. Las concentraciones de Pembrolizumab cerca del estado estacionario se alcanzaron a las 18 semanas; la mediana de $C_{mín}$ a las 18 semanas fue aproximadamente de 24 mcg/ml, a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas¹.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2016) en el que se describe un ensayo clínico pivotal de fase II/III. A fecha 05/09/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con Category: Therapy y Score: Narrow, encontrándose un ensayo clínico, que corresponde con el ensayo pivotal de fase II/III.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 4. Variables empleadas en el ensayo clínico KEYNOTE-010 ²⁰

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia Global (SG)	SG: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP)	SLP: tiempo desde la aleatorización hasta confirmación radiológica de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de respuesta objetiva (TRO)	TRO: porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial según la versión RECIST 1.1	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta	tiempo desde la primera evidencia de la respuesta hasta la progresión de la enfermedad o la muerte	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	Los eventos adversos se clasifican de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos	Final
Variable principal	Tolerabilidad		Final

Si un sujeto ha confirmado progresión de la enfermedad por irRC, no debería recibir un tratamiento adicional de prueba en el estudio. Si un paciente tiene progresión de la enfermedad confirmada, pero es clínicamente estable, es decisión del investigador si el paciente debe continuar con el tratamiento asignado por protocolo hasta que la progresión de la enfermedad se confirme por lo menos 28 días a partir de la fecha de la exploración que sugiere progresión de la enfermedad.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial²⁰

Referencia: Roy S Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, Joo-Hang Kim, Catherine Dubos Arvis, Myung-Ju Ahn, Margarita Majem, Mary J Fidler, Gilberto de Castro Jr, Marcelo Garrido, Gregory M Lubiniecki, Yue Shentu, Ellie Im, Marisa Dolled-Filhart, Edward B Garon

-Nº de pacientes: 1034 pacientes

-Diseño: Ensayo de fase II/III, internacional, aleatorizado 1:1:1, no ciego

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- **Brazo Experimental 1:** Pembrolizumab 2mg/Kg en perfusión intravenosa (30 min)
- **Brazo Experimental 2:** Pembrolizumab 10 mg/Kg en perfusión intravenosa (30 min)
- **Brazo control:** Docetaxel 75mg/m² en perfusión intravenosa (1 hora)

Todos los regímenes se repetirán cada 3 semanas, hasta dos años o progresión documentada de la enfermedad, AES

inaceptables, enfermedades intercurrentes que impedía aún más la administración del tratamiento, la decisión del investigador para retirar al sujeto, la retirada objeto de consentimiento, el embarazo, falta de cumplimiento terapéutico o requisitos de procedimiento, o de interrupción debido a razones administrativas.

-Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años con CPNM avanzado
- Haya sufrido progresión (según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos [RECIST] después de dos o más ciclos de doblete de platino, así como un inhibidor de tirosina quinasa apropiado en personas con mutaciones EGFR sensibilizantes o reordenamiento del gen ALK.
- Enfermedad medible por el investigador según criterios RECIST.
- Estado funcional medido por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \leq 1.
- Provisión de una muestra de tumor.
- Expresión de PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales (es decir, niveles de PD-L1 \geq 1%).

-Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con docetaxel para el CPNM No escamoso.
- Tratamiento con esteroides sistémicos tres días antes de la primera dosis del tratamiento de prueba o cualquier otra forma de medicación inmunosupresora.
- Necesidad de cualquier otra forma de terapia antineoplásica sistémica o localizada, mientras esté incluido en el EC.
- Antes de la quimioterapia citotóxica sistémica, estar tratado con terapia antineoplásica biológica (por ejemplo, el cetuximab), cirugía mayor previo a 3 semanas; radioterapia torácica $>$ 30 Gy previo a 6 meses; terapia previa con un inhibidor de la tirosina quinasa o radioterapia paliativa completa antes de 7 días.
- El tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti-citotóxico asociado a los CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a células T de co-estimulación o vías de puntos de control) o la participación en otro ensayo clínico de Pembrolizumab.
- Antecedentes de neoplasia maligna previa, salvo si el paciente ha sido sometido a la terapia potencialmente curativa sin evidencia de recurrencia de la enfermedad que durante 5 años desde el inicio la iniciación de que la terapia
- Metástasis del SNC y /o meningitis carcinomatosa.
- Enfermedad autoinmune activa o historia documentada de la enfermedad autoinmune, o síndrome que requiere esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores.
- Enfermedad pulmonar intersticial.

-Pérdidas: Se incluyeron 2699 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 1034. 345 pacientes se incluyeron en el grupo del Pembrolizumab 2 mg/kg, de ellos, 339 recibieron tratamiento (6 pacientes se perdieron). 346 pacientes se incluyeron en el grupo de Pembrolizumab 10 mg/kg, de los cuales recibieron tratamiento 343 (3 pacientes se perdieron), 343 se incluyeron en el grupo control en tratamiento con docetaxel, y se produjeron 34 pérdidas.

-Tipo de análisis: Por intención a tratar.

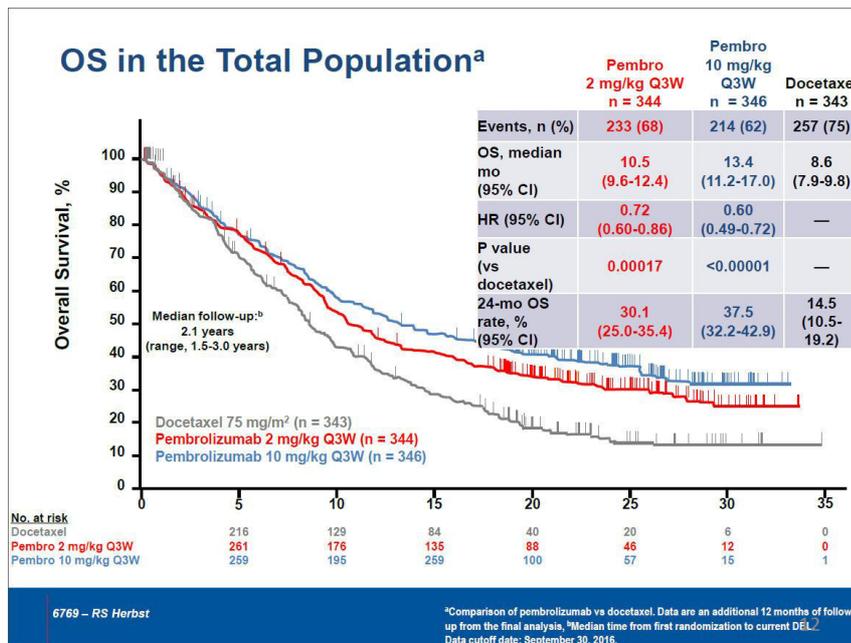
-Cálculo de tamaño muestral: El análisis final fue planeado para aproximadamente 200 muertes en todos grupos de tratamiento en pacientes con una tasa de proporción del tumor PD-L1 mayor o igual al 50%. Suponiendo que, en una distribución exponencial de los supervivientes con una mediana esperada de 9 meses en el grupo de docetaxel (basado en estudios previos), una razón de riesgo (HR) de 0,60 entre Pembrolizumab y docetaxel, un período de inscripción de 16 meses, un mínimo de 8 meses de seguimiento después de la incorporación al estudio para observar el número requerido de eventos, y una tasa de abandono del 2% durante 12 meses, calculamos que lo necesario para inscribir a 460 pacientes con una PD-L1 de \geq 50% para proporcionar al menos el 81% de potencia para detectar un HR de 0,55 para la supervivencia global⁷, con un α unilateral de 0,00825 usando el procedimiento Hochberg. Aproximadamente 920 pacientes se inscribirían en total y 550 pacientes morirían al final del análisis, dando potencia el estudio de al menos 80% para detectar un HR de 0,70 para la supervivencia global en la población total. Para el análisis de la supervivencia libre de progresión, se utilizó un umbral de $p < 0,001$.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab 2 mg/kg (N=344)	Docetaxel (N=343)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal: Supervivencia global (SG) PD-L1 \geq 50%	14.9 meses (IC 95% 10.4- no alcanzado)	8.2 meses (IC 95% 6.4-10.7)	HR: 0.54 (IC 95% 0.38-0.77)	0.0002	-
Supervivencia global (SG) PD-L1: 1%-49%	9.4 meses	8.6 meses	HR 0.79 (IC 95%: 0.61, 1.04)	-	-
Supervivencia global (SG) Población total	10.4 meses (IC 95% 9.4-11.9)	8.5 meses (IC 95% 7.5-9.8)	HR: 0.71 (IC 95% 0.58-0.88)	0.0008	-
Supervivencia global (SG) PD-L1 \geq 50 NO ESCAMOSO*	15.9 meses	7.5 meses	HR: 0.49 (IC95% 0.32-0.75)	-	-
Supervivencia global (SG) Población total NO ESCAMOSO*	10.5 meses	8.5 meses	HR: 0.67 (IC95% 0.52-0.87)	-	-

Supervivencia global (SG) PD-L1≥50% ESCAMOSO*	9.1 meses	8.2 meses	HR: 0.92 (IC95% 0.41-2.04)	-	-
Supervivencia global (SG) Población total ESCAMOSO*	9.4 meses	8 meses	HR: 0.88 (IC95% 0.55-1.39)	-	-
Supervivencia global al año	43.2%	34,6%	8,6%	-	-
Supervivencia global a los 2 años**	30,1%	14,5%	15,6%	-	-
Supervivencia Libre de Progresión (SLP) PD-L1≥50%	5 meses (IC 95% 4-6.5)	4.1 meses (IC 95% 3.6-4.3)	HR: 0.59 (IC 95% 0.44-0.78)	0.0001	-
Supervivencia Libre de Progresión (SLP) Población total	3.9 meses (IC 95% 3.1-4.1)	4 meses (IC 95% 3.1-4.2)	HR: 0.88 (IC 95% 0.73-1.04)	0.07	-
Resultados secundarios de interés Tasa de respuesta (TRO) PD-L1≥50%	30%	8%	RAR: 22.3% (IC 95%: 13.6%-31.1%)	<0.0001	NNT: 5 (IC 95% 4-8)
Tasa de respuesta (TRO) a los 12 meses Población total	18%	9%	RAR: 8.7% (IC 95%: 3.6%-13.8%)	0.0002	NNT: 12 (8-28)
Duración de la respuesta PD-L1≥50%	NA (IQR: 4.2-10.4)	8 (IQR: 2.6-8.3)	-	-	-
Duración de la respuesta Población total	NA (IQR: 4.2-10.5)	6 (IQR: 2.7-6.1)	-	-	-
*Datos de SG obtenidos a partir de las gráficas del estudio EPAR de pembrolizumab					
**Datos de 17th World Conference on Lung Cancer, Viena, 4-7 Dic 2016.					

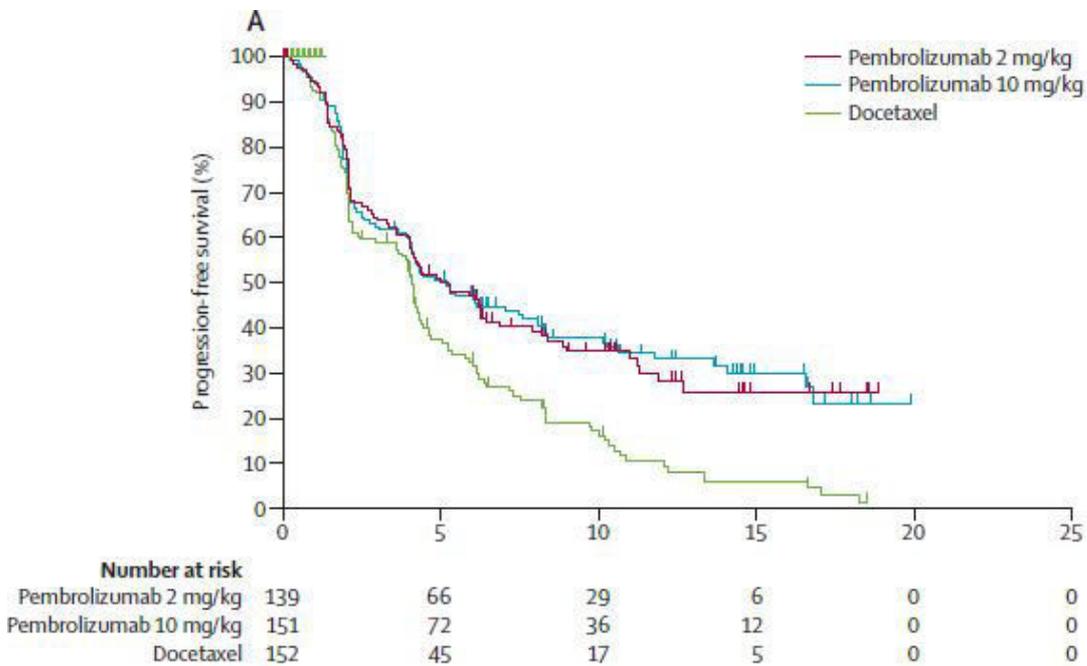
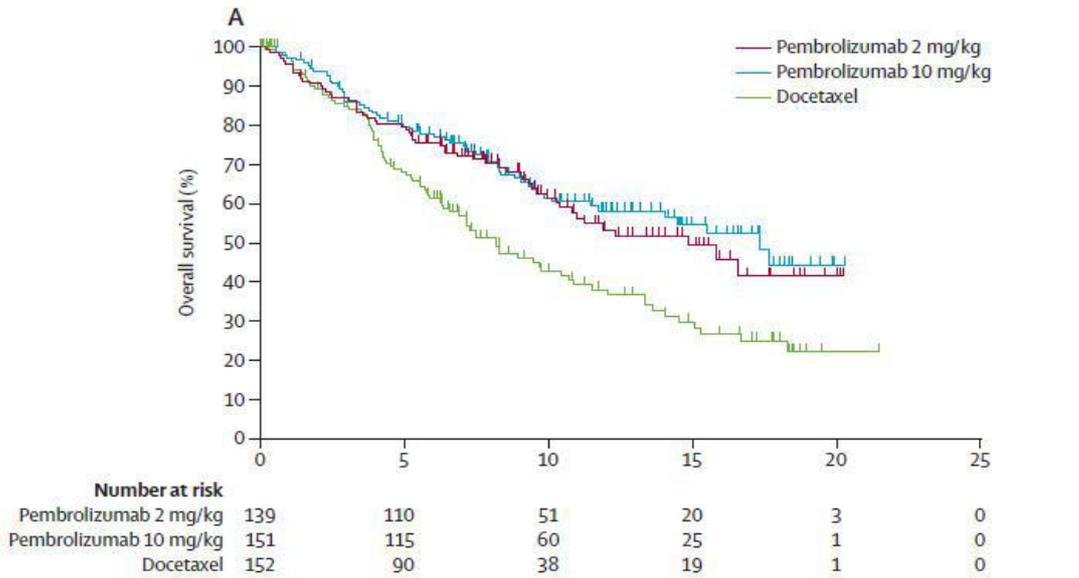
En el EC pivotal, que estamos detallando, existe otro brazo, cuyo tratamiento de estudio es Pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg, sin embargo, este fármaco está aprobado para dosis de 2mg/kg, por ello se detallan los resultados a esa última dosis.

En el 17th World Conference on Lung Cancer, Herbst et al. presentaron datos más maduros de supervivencia:

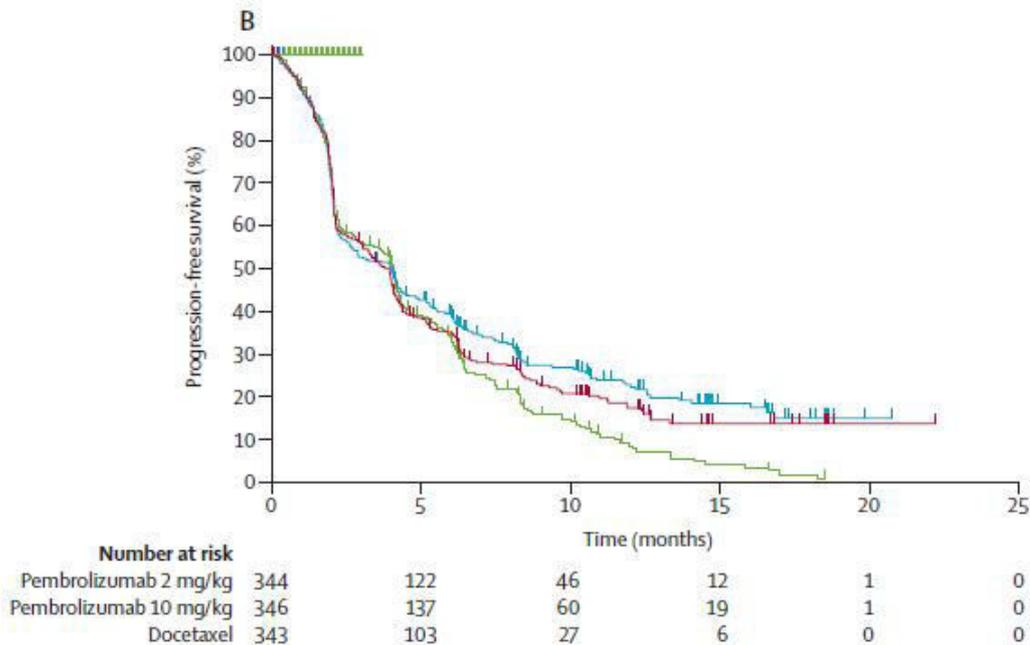
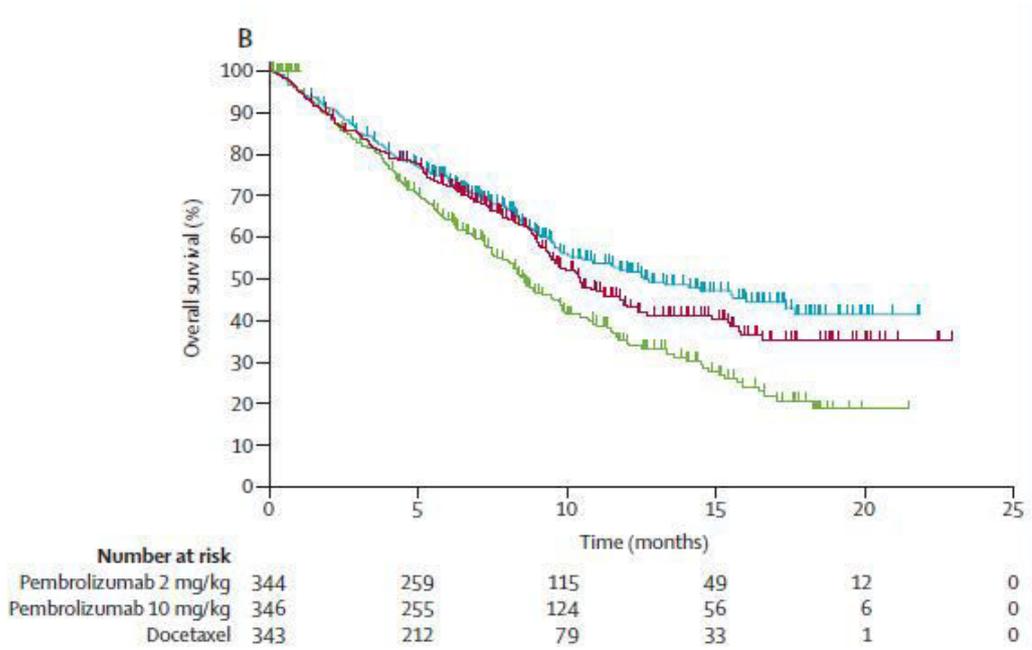


R.S. Herbst, E.B. Garon, D. Kim, B.C. Cho, S.M. Gadgeel, H. Léna, A. Gúrpide, J. Han, C. Dubos Arvis, M. Maiem, M. Forster, I. Monnet, S. Novello, H. Saka, Z. Szalaj, M.A. Gubens, W. Su, G.M. Lubiniecki, Y. Shentu, G.L. Ferraro, P. Baas. OA03.07 - KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab (ID 6769). 17th World Conference on Lung Cancer, Viena, 4-7 Dic 2016.

Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión para pacientes con una tasa de proporción de tumores PD-L1 $\geq 50\%$:

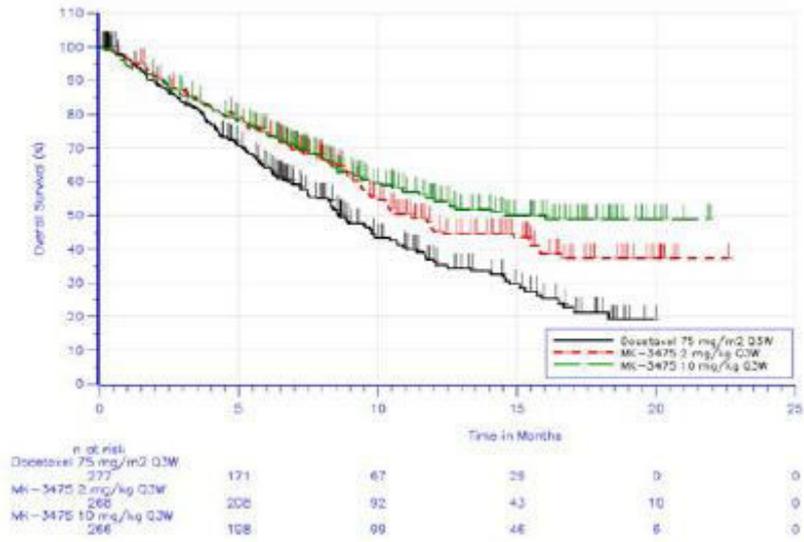


Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión para pacientes con una puntuación proporción de tumores PD-L1 menos de 1%:

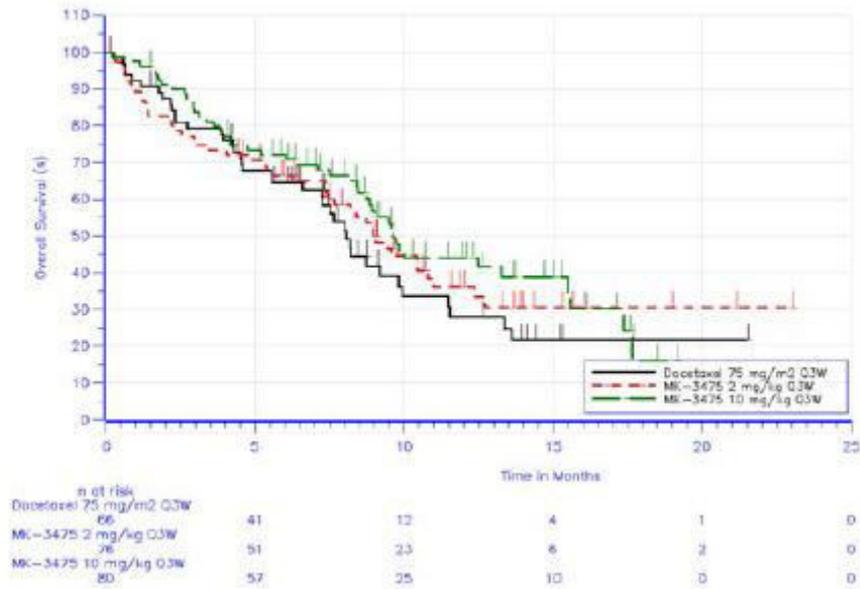


Gráficos extraídos del EC: Herbst RS et al Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer. Lancet 2016; 387: 1540–50

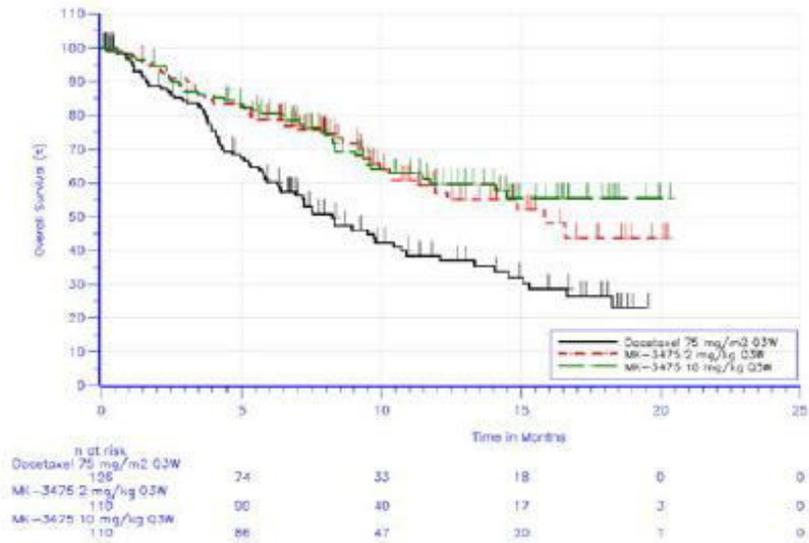
Curvas de SG no escamoso en pacientes con niveles PD-L1 $\geq 1\%$:



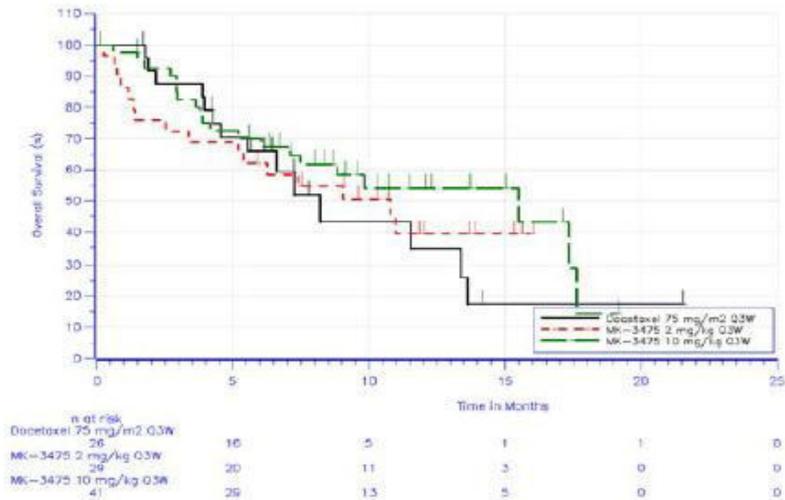
Curvas de SG escamoso en pacientes con niveles PD-L1 $\geq 1\%$:



Curvas de SG no escamoso en pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$:



Curvas de SG escamoso en pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$:



Gráficos extraídos del EPAR Keytruda® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)

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 un ensayo clínico aleatorizado (1:1:1) y no ciego. La aleatorización se realizó de forma estratificada según ECOG del paciente, la región geográfica (Este de Asia vs resto) y el grado de expresión de PD-L1 (Proporción de tumores $\geq 50\%$ vs 1%-49%).

Uno de los posibles inconvenientes de este ensayo, es que se trata de un ensayo no enmascarado. Sin embargo, esto puede que sea así por la dificultad de manejo de los fármacos citostáticos, debido a la necesidad del manejo de su toxicidad. Además, una variable principal del ensayo es la SG, variable objetiva que puede verse poco influenciada por el no enmascaramiento del ensayo. La segunda variable principal es la SLP, la cual sí se ve afectada por el no enmascaramiento del ensayo fue evaluada por un comité independiente. El tipo de análisis utilizado es por intención de tratar, considerándose todos los pacientes incluidos en el ensayo.

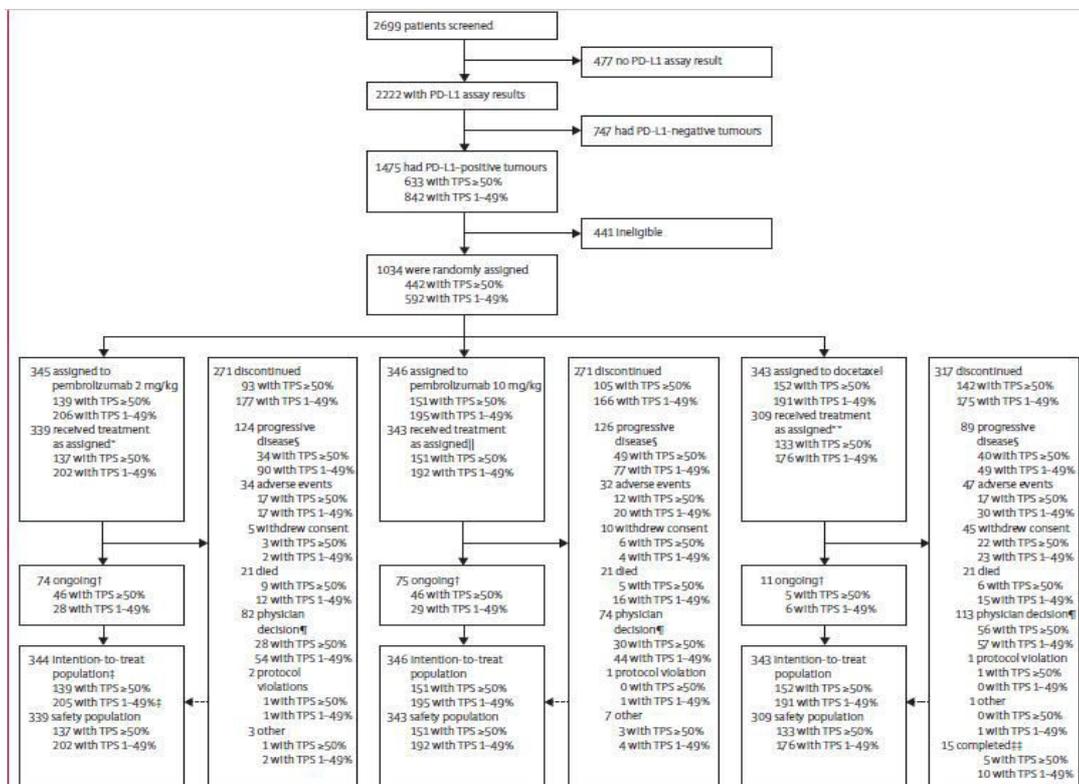


Figura tomada del apéndice del ensayo: Herbst RS et al Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer. Lancet 2016; 387: 1540–50

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.

Un paciente fue asignado al ensayo y recibió Pembrolizumab 2 mg/kg, sin embargo, se encontró que sus exploraciones no eran compatibles con el protocolo. Al paciente se le permitió permanecer en tratamiento y se incluyó en el análisis de la seguridad de la población, pero fue excluido de la población de análisis de eficacia porque no fue posible evaluar adecuadamente la respuesta del tumor.

Población: En el ensayo, la población está balanceada.

Comparador: Este estudio incluye pacientes que habían progresado tras una primera línea de quimioterapia. El tratamiento de elección, descrito por las diferentes guías previamente comentadas, es docetaxel, el cual actúa como comparador en este ensayo.

Nivolumab tiene aprobada la misma indicación y presenta el mismo mecanismo de acción que el fármaco de estudio, pero este y Pembrolizumab se han desarrollado paralelamente, por lo que no ha podido utilizarse como comparador.

Análisis por subgrupos

El beneficio es consistente en todos los subgrupos en relación a la supervivencia global, no existiendo diferencias entre ellos, aunque en el subgrupo de niveles PD-L1 $\geq 50\%$ parece beneficiarse más que el de PD-L1 1%-49%.

Se calcula la p de interacción de este subgrupo de pacientes mediante la calculadora de J.Primo, obteniéndose un resultado de $p=0.0532$, por lo que existe una diferencia dudosa.

Además, es un análisis preespecificado, ya que tanto en el EC como en el protocolo del EC se indica previamente el análisis de este subgrupo de pacientes.

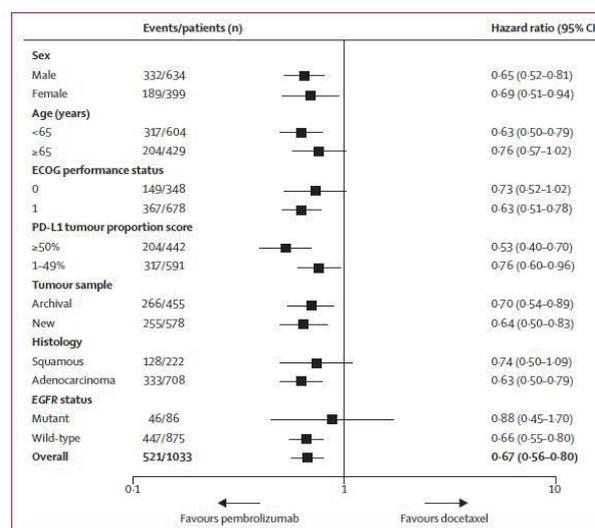
Presenta plausibilidad biológica, ya que el mecanismo de acción del fármaco consiste en unirse al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquear su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, por lo que niveles mayores de PD-L1, generarán más inhibición y mayor efecto.

En relación a la consistencia, existen estudios de Nivolumab, fármaco similar a Pembrolizumab, con un mismo mecanismo de acción y misma indicación, donde también existen diferencias entre los distintos niveles de estratificación de PD-L1. Además el estudio KEYNOTE 001 también validó la relación entre la eficacia de pembrolizumab y la expresión de PD-L1.

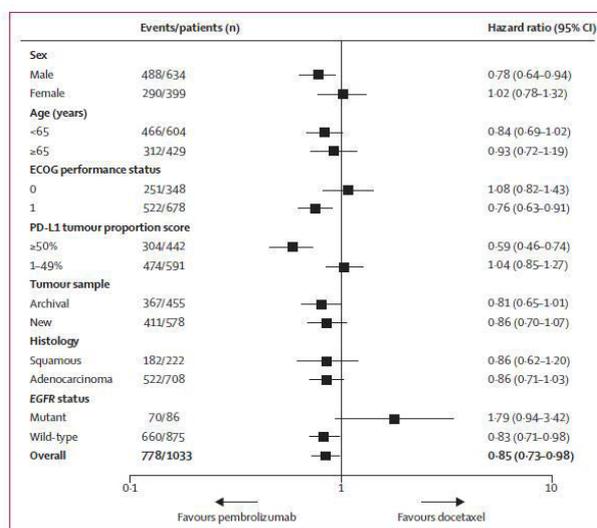
Por tanto, podemos decir que los resultados del análisis de subgrupos podrían ser tenidos en cuenta en la práctica clínica, en tanto no se disponga de un ensayo clínico diseñado específicamente para confirmar o descartar la diferencia de SG.

En el análisis por subgrupos de SLP, se confirma esta diferencia entre los subgrupos de pacientes en relación a los niveles PD-L1. Además, cabe comentar que existe otra diferencia en los pacientes con EGFR mutado en este análisis de SLP, sin embargo, debido a la pequeña muestra, no se puede llegar a ninguna conclusión, además esta diferencia no puede tenerse en cuenta en la SG por la misma causa.

Supervivencia global por subgrupos.



Supervivencia libre de progresión por subgrupos



Gráficos extraídos del EC: Herbst RS et al Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer. Lancet 2016; 387: 1540–50

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- El comparador utilizado en este ensayo, Docetaxel, sería adecuado para el tratamiento del CPNM en segunda línea. Docetaxel se utiliza en la práctica clínica habitual a las mismas dosis y pauta que el brazo control del ensayo (75mg/m² cada 3 semanas)²²
- El tiempo de tratamiento fue de 24 meses, o hasta progresión de la enfermedad, decisión médica o del paciente, toxicidad por efectos adversos u otras razones.
- En cuanto a las dosis y pautas del fármaco en experimentación (Pembrolizumab), las pautas utilizadas en el ensayo son:
 - 2mg/kg: Es la misma que finalmente se ha aprobado por la EMA y FDA (2mg/Kg en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas).
 - 10 mg/kg: Esta dosis no está aprobada. Por lo tanto, los resultados obtenidos a esta dosis, no se deberán tomar en cuenta en el análisis de resultados.
- Por otro lado, las variables evaluadas como principales en el ensayo son la SG y la SLP, variables utilizadas en la práctica clínica. La SLP se considera variable intermedia y la SG, variable final. Otras variables estudiadas secundariamente son tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la seguridad y tolerabilidad.
- 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 metastásico en segunda línea de tratamiento, pueden presentar un ECOG>1. Además, la mayoría de pacientes incluidos en este ensayo son 65 años o menores, 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.²³ En la práctica clínica real, la mayoría de pacientes más ancianos (>75 años) pueden no ser candidatos a recibir Docetaxel por su elevada toxicidad, lo mismo que ocurre en pacientes con ECOG >1, por ello aparecen como criterios de exclusión.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

De acuerdo con el ensayo KEYNOTE 010, Pembrolizumab a dosis aprobadas (2 mg/kg), alcanza una SG de 10.4 meses vs a 8.5 meses, con una diferencia de medianas de 1.9 meses HR: 0.71 (IC95% 0.58-0.88) y $p=0.0008$, en pacientes con niveles de PD-L1 $\geq 1\%$. Esta diferencia resulta de una relevancia clínica escasa. Tal vez el beneficio en HR aparezca como más relevante que la diferencia de medianas; por otra parte, es posible que esta medida no refleje bien el beneficio, y éste pueda observarse mejor por el mantenimiento de una proporción estable de largos supervivientes. Con los datos disponibles, se observa una diferencia de supervivencia al año de un 8,6% en la población global, que podría mantenerse estable. En los datos más maduros del 17th WCLC, se mantiene la diferencia de medianas, pero se observa una diferencia de supervivencia a los dos años del 15.6%.

En los pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$, la SG es de 14.9 meses vs a 8.2 meses con una diferencia de medianas de 6.7 meses HR: 0.54 (IC95% 0.38-0.77) y $p=0.0002$. La diferencia parece observarse principalmente en los pacientes con histología no escamosa, los cuales presentan una diferencia de mediana de SG de 8.4 meses HR: 0.49 (IC95% 0.32-0.75). Esto supone, en este subgrupo de pacientes un resultado clínicamente relevante. No parece ocurrir lo mismo en el caso de histología escamosa, donde no se demuestra que exista beneficio ya que la diferencia de medianas de SG es tan solo de 0.9 meses HR: 0.92 (IC95% 0.41-2.04). Sin embargo, este hallazgo diferencial debe ser interpretado con cautela: En primer lugar, se trata de un análisis de subgrupos (escamoso-no escamoso) dentro de otro subgrupo, por lo que el escaso número de pacientes y la comparabilidad de las ramas presenta problemas (véase la enorme amplitud del IC95%). En segundo lugar, el HR en pacientes con tumor escamoso que presentan PD-L1 $\geq 1\%$ (0.88) es esencialmente similar al resultado en PD-L1 $\geq 50\%$ (0.92). En tercer lugar, la histología no ha presentado interacción en el análisis de subgrupos, por lo que las diferencias entre subtipos histológicos pueden deberse al azar, y los resultados estarían mejor representados por el dato global.

Según la ASCO, una ganancia en SG de entre 3.25 y 4 meses en no escamosos y entre 2.5 a 3 meses en escamoso serían los límites para considerarse como una ganancia clínicamente relevante²⁴. Solo observamos esta diferencia en pacientes con histología no escamosa con PD-L1 ≥ 50 .

La diferencia de medianas de SLP, es desfavorable para Pembrolizumab en la población total, con una diferencia de medianas de 0.1 meses, HR: 0.88 (IC95% 0.74-1.05) y $p=0.07$. En la población con un PD-L1 $\geq 50\%$, existe una diferencia de 0.9 meses siendo mayor esta vez para Pembrolizumab. HR: 0.59 (IC95% 0.44-0.78) y $p=0.0001$.

En el caso de la SLP, no podemos decir que sea un resultado relevante de beneficio.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Las pruebas diagnósticas para el control de la progresión se basan en los criterios RECIST, estos criterios en este tipo de fármacos, no son del todo adecuados, ya que debido al mecanismo de acción de inmunoterapias, existe una posibilidad de que algunos pacientes pueden experimentar pseudoprogresión (pacientes que técnicamente cumplen con los criterios RECIST para la progresión de la enfermedad, pero no tienen verdadera progresión y, por lo tanto, pueden continuar recibiendo el tratamiento hasta cierta progresión de la enfermedad). Sin embargo, en el estudio, la progresión tiene que ser demostrada a través de un análisis confirmatorio realizado cuatro a seis semanas después de la progresión inicial, por lo que puede descartar algunas pseudoprogresiones de pacientes.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Ver apartado 5.4.2

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Disponemos de dos estudios de nivolumab, en histología escamosa y no escamosa, lo que nos obliga a realizar dos comparaciones, según la histología. Esto es un problema, puesto que pembrolizumab presenta datos aparentemente distintos según la histología, pero no avalados por una interacción significativa. Además, es necesario seleccionar los subgrupos con PD-L1 \geq 1% de los estudios de nivolumab, lo que reduce la muestra, y los subgrupos de histología escamosa/noescamosa del estudio de pembrolizumab, con el mismo efecto reductor.

Una opción para mejorar el poder estadístico sería metaanalizar los datos de los dos estudios de nivolumab con PD-L1 \geq 1% para comparar ambos fármacos en pacientes de cualquier histología. El problema es que la relación de pacientes con tumor no escamoso/escamoso es distinta: 3.31/1 para pembrolizumab (no escamoso/escamoso) y 2.06/1 para los estudios de nivolumab. Esta aproximación podría estar justificada puesto que tampoco habría interacción significativa entre la histología y el resultado para nivolumab, pero los datos son numéricamente peores para el tumor escamoso también en nivolumab (HR 0.69 en escamoso vs. 0.59 en no escamoso), y por tanto nivolumab estaría ligeramente perjudicado en el análisis, al contar con mayor proporción de pacientes con tumor de histología escamosa. Abordamos el análisis, pero estos serán sesgos que habrá que tener en cuenta en la valoración final:

Tabla 6. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)	
SG	HR (IC 95%)
Pembrolizumab 2mg/kg vs Docetaxel (\geq 1% PD-L1)	HR: 0.71 (IC 95%: 0.58-0.88)
Nivolumab vs Docetaxel (\geq 1% PD-L1)	HR: 0.62 (IC 95% 0.48-0.81)*
HR (IC 95%)	
SG Nivolumab vs Pembrolizumab	HR: 0.873 (IC95% 0.625-1.22)

* Resultado de metaanálisis con calculadora: Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. 2008. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>. Efectos aleatorios. Heterogeneidad: I²=0%.

Adicionalmente, se lleva a cabo la comparación indirecta en función de la histología:

COMPARACIÓN EN CPNM NO ESCAMOSO:

Existen diferentes alternativas para el tratamiento del CPNM no escamoso de segunda línea tras quimioterapia basada en platino, como son: Docetaxel, Docetaxel asociado a Nintedanib o Ramucirumab (esta última combinación no financiada en España), Pemetrexed, Erlotinib y Nivolumab. Se podría realizar un metaanálisis en red con este conjunto de fármacos comparados con docetaxel o placebo, sin embargo, este tipo de metaanálisis excede la capacidad de este informe. Además, un metaanálisis en red de este conjunto de fármacos tendría una limitación en relación al tipo de población, ya que en la mayoría de estos fármacos no se evalúa el marcador PD-L1.

Debido a ello, realizaremos una comparación indirecta con Nivolumab y mostraremos los demás resultados.

Para realizar la comparación indirecta entre Pembrolizumab y Nivolumab, se consideraron como criterios de selección ensayos clínicos aleatorizados, de Nivolumab o Pembrolizumab en CPNM escamoso y no escamoso donde la variable principal sea SG. Con estos criterios de selección, se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos en fase III con los términos Mesh: *nivolumab AND lung cancer non small cell*, encontrándose 2 resultados en la búsqueda, de los cuales 1 ensayo es en pacientes con CPNM escamoso y el otro es un ensayo en pacientes con CPNM no escamoso.

Del ensayo en fase III para CPNM no escamoso, se compara Nivolumab con Docetaxel en pacientes que hayan recibido una primera línea basada en platinos.²⁴

En relación a la similitud, las poblaciones de este ensayo son semejantes a las del Pembrolizumab, sin embargo, el tamaño de las poblaciones es diferente. En el caso de Pembrolizumab, se estudian los resultados en subgrupos de poblaciones, por lo que los tamaños son menores y pueden tener menor valor estadístico. De forma análoga sucede con Nivolumab, donde se han extraído los resultados de la población con expresión PD-L1 >1%.

En los dos ensayos, se usa como comparador docetaxel a dosis 75 mg/m² cada 3 semanas. La variable principal de medida de la eficacia fue la SG²⁶.

En relación a la homogeneidad, conocemos la variable de medida del docetaxel en el ensayo clínico que compara Nivolumab con Docetaxel, sin embargo, no conocemos este valor en el ensayo clínico del Pembrolizumab por lo que no tenemos datos para asegurar que las poblaciones sean homogéneas.

Tabla 7. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)	
SG	HR (IC 95%)
Pembrolizumab 2mg/kg vs Docetaxel (≥1% PD-L1)	HR: 0.67 (IC 95%: 0.52-0.87)
Nivolumab vs Docetaxel (≥1% PD-L1)	HR: 0.59 (IC 95% 0.43-0.82)
SG	HR (IC 95%)
Nivolumab vs Pembrolizumab	HR: 0.881 (IC95% 0.583-1.331)

CPNM ESCAMOSO:

Existen diferentes alternativas para el tratamiento del CPNM escamoso de segunda línea tras quimioterapia basada en platino como son: Docetaxel, Nivolumab, Afatinib y Erlotinib, sin embargo, estos dos últimos no han demostrado superioridad en el tratamiento, por lo que realizaremos una comparación indirecta de Pembrolizumab y Nivolumab en CPNM escamoso usando como comparador Docetaxel.

Para realizar la comparación indirecta entre Pembrolizumab y Nivolumab, se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos *nivolumab AND lung cancer non small cell AND docetaxel*, encontrándose 2 resultados en la búsqueda, de los cuales un ensayo es en pacientes con CPNM escamoso y el otro es un ensayo en pacientes con CPNM no escamoso.

Del ensayo en fase III para CPNM escamoso, se compara Nivolumab con Docetaxel en pacientes que hayan recibido una primera línea basada en platinos.¹⁴

Sin embargo, los resultados de ambos EC nos indican, que no se trata de candidatos a realizar una comparación indirecta, ya que en el EC del Nivolumab, se observa una diferencia de SG clínicamente relevante en la población con niveles PD-L1 ≥1%, y los datos obtenidos del EC de Pembrolizumab en el subgrupo de población de histología escamosa, los datos en cuanto a las diferencias de SG no son clínicamente relevantes. A pesar de ello, vamos a realizar esta comparación indirecta.

En relación a la similitud, la población de este ensayo es semejante a la del Pembrolizumab. En los dos ensayos, usan docetaxel a dosis 75 mg/m² cada 3 semanas como comparador. La variable principal de medida de la eficacia será la SG.²⁶⁻²⁷

En relación a la homogeneidad, no conocemos este valor de la variable principal en el comparador en ninguno de los dos ensayos, por lo que no podemos confirmar la homogeneidad de ellos.

Tabla 8. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)	
SG	HR (IC 95%)
Pembrolizumab 2mg/kg vs Docetaxel ($\geq 1\%$ PD-L1)	HR: 0.88 (IC95% 0.55-1.39)
Nivolumab vs Docetaxel ($\geq 1\%$ PD-L1)	HR: 0.69 (0.45-1.05)
Comparación indirecta ajustada	
	HR (IC 95%)
SG Nivolumab vs Pembrolizumab	HR= 0.784 (IC95% 0.418-1.469)

Valoración de alternativas terapéuticas equivalentes (Nivolumab y Pembrolizumab)

Para estas comparaciones, podríamos considerar como límite de relevancia clínica un HR de 0.83 para SG, que es el considerado por el estudio de no inferioridad de Pemetrexed vs docetaxel para el cálculo de muestra. Por encima, tomaríamos su inverso, $1/0.83=1.20$. Por tanto, el dintel de equivalencia sería [0.83-1.20]. La SG es una variable cuyo resultado negativo es evidentemente de la máxima significación, por lo que la comparación debería ser estricta, según la Guía ATE²⁸.

Las comparaciones indirectas no presentan diferencias estadísticamente significativas. Aunque con excepción del caso de la histología escamosa los resultados de HR serían compatibles con equivalencia, los IC95% rebasan el intervalo de equivalencia por ambas partes en todas las comparaciones. Puede estar debido a que se ha tenido que recurrir a subgrupos de PD-L1 $\geq 1\%$ de los estudios de nivolumab y para el análisis por histología a los subgrupos del ensayo pivotal de pembrolizumab siendo las muestras muy reducidas. Los datos obtenidos no permite encajarlos de forma clara en los criterios de la Guía ATE y considerarlos alternativas terapéuticas equivalentes. Pero tampoco es posible afirmar que nivolumab sea superior.

Por otra parte, los datos aparentemente inferiores de pembrolizumab en histología escamosa provienen de resultados diferentes en los subgrupos de histología escamosa y no escamosa, que no están avalados por una interacción estadísticamente significativa. Con estos datos, no podemos considerar que la evidencia de eficacia sea superior para Nivolumab que para Pembrolizumab.

En consecuencia, en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ independientemente de la histología, pembrolizumab y nivolumab son fármacos que presentan eficacia, pero carecemos de evidencia para considerarlos ATE o que nos muestre una diferencia clínicamente relevante de uno sobre otro. Como indica el IPT no se ha demostrado superioridad de un fármaco sobre otro, por lo que se aconseja que la selección entre uno y otro se guíe por criterios de eficiencia⁴².

Análisis de validez interna de la comparación indirecta

Tabla 9: 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	NO	No pueden evaluarse la homogeneidad de los resultados porque no existen datos del comparador en los subgrupos de pacientes

comparados		estudiados.
-¿Existe concordancia de los resultados? El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo	-	
-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 toman del ensayo KEYNOTE 0010 los datos de subgrupo de pacientes, al igual que de los dos ensayos sobre Nivolumab.

Análisis de Aplicabilidad de la comparación indirecta

Tabla 10: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	Docetaxel 75mg/m ² cada 3 semanas en los tres estudios
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	No existen diferencias estadísticamente significativas
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se usa SG como variable de medida
¿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?	NO	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Al tratarse de subgrupos, se reduce el número de pacientes. Además, en el estudio del Pembrolizumab, la población es mayor.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guías de Práctica clínica

- **NCCN:** La versión 3.2017 de la guía para CPNM de células escamosas de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda como segunda línea de tratamiento en CPNM metastásico, Nivolumab, Docetaxel, **Pembrolizumab**, Ramucirumab más docetaxel, Gemcitabina, Pemetrexed o Erlotinib en caso de pacientes con EGFR positivo. Recomendando pembrolizumab o nivolumab, de forma preferente y con categoría 1 de evidencia, en monoterapia para el tratamiento de CPNM escamoso y no escamoso avanzado o metastásico en segunda línea. Además en esta última versión, pembrolizumab también se recomienda en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM que expresan PD-L1≥50.²⁹
- Guía de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2016: 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. Erlotinib ha demostrado mejorar la supervivencia global en segunda o en tercera línea de pacientes con CPNM de todas las histologías que no eran candidatas 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.³⁰⁻³¹

En la reciente actualización, agosto de 2016, recomienda la administración de las nuevas terapias anti-PD-1 para el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico en segunda línea o tercera línea tanto en los tumores de histología escamosa como en histología no escamosa.³⁰

- Guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015: Se recomienda en segunda línea docetaxel, erlotinib, gefitinib, o pemetrexed en pacientes con carcinoma de células no escamosas; docetaxel, erlotinib o gefitinib para aquellos con carcinoma de células escamosas; y quimioterapia o ceritinib para aquellos con reordenamiento ALK que experimentan progresión después de crizotinib.³²
- Guía clínica cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica (**SEOM**) 2016: Recomienda la aprobación de Pembrolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino y cuyos tumores tienen una expresión positiva de PD-L1. En pacientes con tumores que presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor específico y quimioterapia antes plantearse el tratamiento con pembrolizumab.¹⁰

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- A nivel Nacional se dispone de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT): El IPT de Pembrolizumab en Cáncer de Pulmón no microcítico, publicado en Enero de 2017, concluye que: “Una vez realizado el análisis de minimización de costes de pembrolizumab y nivolumab, y dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre su eficacia y seguridad, se considera que la decisión de uno u otro fármaco se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia”⁴².
- A nivel internacional:
 - La agencia de medicamentos y tecnología sanitaria de Canadá (**CADTH**) indica que los resultados de KEYNOTE010 demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la SG, una mejora significativa en el perfil de toxicidad, y en la calidad de vida en comparación con docetaxel. El Comité también acordó que Pembrolizumab fue bien tolerado y dio lugar a un menor número de efectos secundarios y los tiempos de infusión más cortos en comparación con docetaxel. Deliberó sobre el coste-efectividad de Pembrolizumab y llegó a la conclusión de que, al precio presentado, no es rentable³³.
 - Scottish Medicines Consortium (**SMC**)(9/12/2016): Pembrolizumab se incluye para uso restringido dentro de NHS Scotland, para el tratamiento de cancer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un régimen de quimioterapia previo. Pembrolizumab, en comparación con docetaxel, mejoró significativamente la supervivencia global en adultos con tumores avanzados de CPNM que expresan PD-L1 y han progresado después de quimioterapia basada en platino³⁹.
 - **NICE**[ID990] publicación anticipada en Julio 2017, aún en desarrollo sobre “Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID990]”

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede. Todas hacen referencia a su indicación en Melanoma.

5.4.4 Otras fuentes.

- Se han realizado búsquedas en páginas web como Uptodate, P and T Community, CancerCare Ontario, etc. No se ha encontrado información relevante sobre Pembrolizumab 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 los datos de seguridad a partir de los diferentes estudios: KEYNOTE-010²⁰, KEYNOTE-001³⁴, KEYNOTE-002³⁵ y KEYNOTE-006³⁶ en pacientes que recibieron al menos una dosis Pembrolizumab.

Estos ensayos son los utilizados como base de la autorización por la EMEA. Además, se utilizan los datos incluidos en el informe EPAR de la EMEA.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

- Los efectos adversos relacionados con el tratamiento, tanto de tipo inmunológico como no inmunológico, ocurren con menor frecuencia en el grupo de Pembrolizumab que en el grupo de Docetaxel, distribuyéndose de la siguiente manera:
 - En el grupo de Pembrolizumab, el 63% de los pacientes tuvo eventos de cualquier grado y 13% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.
 - En el grupo de Docetaxel, el 81% de los pacientes sufrió eventos de cualquier grado y 35% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.
- Entre los **efectos adversos más frecuentes** relacionados con el tratamiento se encuentran los siguientes:
 - En el grupo de Pembrolizumab (2mg/kg): náuseas (10.9%), fatiga (13.6%) y disminución del apetito (13.6%).
 - En el grupo de Docetaxel: alopecia (33%), fatiga (25%) y diarrea (20%).
- Los efectos adversos debidos al tratamiento de cualquier grado, que se informaron con mayor frecuencia en los pacientes (en $\geq 3\%$ de los pacientes) fueron fatiga (4%) y neutropenia (12%) en el grupo del docetaxel. En el grupo de Pembrolizumab de 2 mg/kg, no se dio ninguna reacción de grado 3-5, mayor a un 3%.
- Los **efectos adversos** que condujeron a la **interrupción** del tratamiento se dieron con la misma frecuencia en el grupo del Pembrolizumab que en el grupo Docetaxel.
- En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($> 10\%$) con Pembrolizumab fueron descenso del apetito (14%), fatiga (14%) y náuseas (11%). En el grupo del Docetaxel fueron: Alopecia (33%), fatiga (25%) y diarrea (18%).
- Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

- Las **muerres debidas a efectos adversos** ocurrieron en 3 pacientes en el grupo del Pembrolizumab y en 5 pacientes en el grupo del Docetaxel.
- En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de Pembrolizumab en 1.232 pacientes con CPNM y 1567 pacientes con melanoma, un total de 2799 pacientes, que recibieron al menos una dosis del fármaco. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos señalados en rojo.

Tabla 11: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial²⁰

Referencia: Roy S Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, Joo-Hang Kim, Catherine Dubos Arvis, Myung-Ju Ahn, Margarita Majem, Mary J Fidler, Gilberto de Castro Jr, Marcelo Garrido, Gregory M Lubiniecki, Yuse Shentu, Ellie Im, Marisa Dolled-Filhart, Edward B Garon

Efectos adversos más frecuentes (al menos 10% de los pacientes)

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab 2mg/kg N (339)	Docetaxel N (309)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)
De cualquier grado				
-Cualquier evento	215 (63%)	251 (81%)	17.8% (11.1% a 24.5%)	6 (5 a 10)
-Descenso apetito	46 (14%)	49 (16%)	2.3% (-3.2% a 7.8%)	
-Fatiga	46 (14%)	76 (25%)	12.8% (6.9% a 18.7%)	8 (6 a 15)
-Nauseas	37 (11%)	45 (15%)	3.6% (1.5% a -8.8%)	
-Rash	29 (9%)	14 (5%)	-4% (-0.2% a -7.8%)	-25 (-501 a -13)
-Diarrea	24 (7%)	56 (18%)	11% (6% a 16.6%)	10 (7 a 17)
-Astenia	20 (6%)	35 (11%)	5.4% (1.1% a 9.8%)	19 (11 a 91)
-Estomatitis	13 (4%)	43 (14%)	10.1% (5.7% a 14.4%)	10 (7 a 18)
-Anemia	10 (3%)	40 (13%)	10% (5.8% a 14.1%)	11 (8 a 18)
-Alopecia	3 (1%)	101 (33%)	31.8% (26.5% a 37.1%)	4 (3 a 4)
-Neutropenia	1 (<1%)	44 (14%)	13.9% (10% a 17.9%)	8 (6 a 10)
Grado 3-4				
-Cualquier evento	43 (13%)	109 (35%)	22.6% (16.2% a 29%)	5 (4 a 7)
-Descenso apetito	3 (1%)	3 (1%)	0.1% (-1.4% a 1.6%)	
-Fatiga	4 (1%)	11 (4%)	2.4% (0% a 4.7%)	
-Nauseas	1 (<1%)	1 (<1%)	0% (-0.89% a 0.5%)	
-Rash	1 (<1%)	0 (0%)	-0.3% (-0.9% a 0.3%)	
-Diarrea	2 (1%)	7 (2%)	1.7% (-0.2% a 3.5%)	
-Astenia	1 (<1%)	6 (2%)	1.6% (0 a 3.3%)	
-Estomatitis	0 (0%)	3 (1%)	1% (-0.1% a 2.1%)	
-Anemia	3 (1%)	5 (2%)	0.7% (-1% a 2.5%)	
-Alopecia	0 (0%)	2 (1%)	0.6% (-0.2% a 1.5%)	
-Neutropenia	0 (0%)	38 (12%)	12.3% (8.6% a 16%)	9 (7 a 12)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

CPNM NO ESCAMOSO:

En relación a la comparación de los datos de seguridad, no se observan diferencias entre Nivolumab y Pembrolizumab, ya que en porcentaje de efectos adversos es similar (63% vs 69%), destacando en el caso de Pembrolizumab la disminución del apetito (14%) y en el caso del Nivolumab la fatiga (16%). Cabe mencionar, que uno de los efectos adversos del nivolumab como es la astenia (10%) se produce en menor medida en los pacientes que reciben Pembrolizumab (6%).

Los efectos adversos de grado 3-4 en el caso del Nivolumab son de un 10% vs efectos adversos de grado 3-5 de Pembrolizumab los cuales suponen un 13%. Este pequeño aumento puede deberse a que, en el caso de éste último, también incluyen efectos adversos de grado 5. Por lo tanto, no podemos confirmar la mejor tolerabilidad y seguridad de un fármaco sobre otro.

CPNM ESCAMOSO:

El análisis de los datos de seguridad para la indicación de CPNM escamoso, son semejantes a los de la indicación de no escamosos, sin observarse diferencias entre Nivolumab y Pembrolizumab (63% vs 58%), destacando en el caso de Pembrolizumab la disminución del apetito (14%) y en el caso del Nivolumab la fatiga (16%). Cabe mencionar, que uno de los efectos adversos del nivolumab como es la astenia (10%) se produce en menor medida en los pacientes que reciben Pembrolizumab (6%).

Los efectos adversos de grado 3-4 en el caso del Nivolumab son de un 7% vs efectos adversos de grado 3-5 de Pembrolizumab los cuales suponen un 13%. En este caso sí existe una diferencia, mediante la cual no podemos concluir que Nivolumab sea más seguro y mejor tolerado que Pembrolizumab, ya que en el caso del Pembrolizumab se incluyen EA grado 5 y además se desconoce si el sistema de medida de los EA ha sido el mismo en los dos ensayos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

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

Mayores de 65 años: En el Estudio KEYNOTE010 la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y los eventos adversos graves fue ligeramente mayor en los pacientes ≥ 65 años en comparación con aquellos de edad < 65 años, tanto en docetaxel como en los brazos de Pembrolizumab.

En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Embarazo: No hay datos relativos al uso de Pembrolizumab en mujeres embarazadas.

Lactancia: Se desconoce si Pembrolizumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con Pembrolizumab. Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con Pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Pembrolizumab.

Monitorización de efectos adversos: Monitorización de signos y síntomas de pneumonitis, 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

El precio se ha calculado a partir del PVL con los descuentos por RD en cada caso, más el 4% de IVA.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m² o un peso de 70kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento con aprovechamiento de estos y utilizando la presentación más económica.

Tabla 12. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas					
CPNM NO ESCAMOSO					
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) ²⁰	Nivolumab (Opdivo®) ²⁵	Docetaxel (Taxotere®) ¹³	Pemetrexed (Alimta®) ³⁷	Nintedanib (Vargatef®) + docetaxel ³⁸
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 50 mg= 1.715,25€	Vial 40 mg = 548,34€ Vial 100 mg= 1.370,85€	Vial 80 mg=182,92€	Vial 100 mg= 230,88€ Vial 500 mg= 1.154,4€	Nintedanib 150mg E/60caps= 2.312,50€ 100mg E/120caps= 2.312,50€
Posología	2 mg/kg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas	75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días.	500mg/m2 cada 21 días	200 mg/12h los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días.
Coste día (suponiendo una sc 1,7 m2 ó 70 kg)	228,7€	205,63€	13,88€	93,45€	87,29€
Coste/ciclo	4.802,7€	2.878,79€	291,52€	1.962,48€	1.541,66 + 291,52= 1.833,19€
Duración del tto (mediana de dosis recibidas) *	141 días	141 días	141 días	141 días	141 días
Coste tratamiento/completo	32.246,7€	28.993,83€	1.957,08€	13.176,45€	12.307,53€
Costes directos asociados/tto completo **	767,44€	1.151,16€	767,44€	767,44€	767,44€
Coste global Tto completo	33.014,14€	30.144,99€	2.724,52€	13.943,89€	13.075,33€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	30.289,62€	27.420,47€	-	11.219,37€	10.350,81€

*Se calcula a partir de la media de ciclos recibidos con corrección por medianas de SLP

** Se obtienen los datos de la pag web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php.

Tabla 13 Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas			
CPNM ESCAMOSO			
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) ²⁰	Nivolumab (Opdivo®) ¹⁴	Docetaxel (Taxotere®) ¹³

Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 50 mg= 1.715,25€	Vial 40 mg = 548,34€ Vial 100 mg= 1.370,85€	Vial 80 mg=182,92€
Posología	2 mg/kg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas	75 mg/m ² en perfusión IV durante 30-60 minutos cada 21 días.
Coste día (suponiendo una sc 1,7 m² ó 70 kg)	228,7€	205,63€	13,88€
Coste/ciclo	4.802,7€	2.878,79€	291,52€
Duración del tto (mediana de dosis recibidas)*	112 días	112 días	112 días
Coste tratamiento/completo	25.614,4€	23.030,56€	1.554,56€
Costes directos asociados**	767,44€	1.151,16€	767,44€
Coste global Tto completo	26.381,84€	24.181,72€	2.322€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	24.059,84€	21.859,72€	-
*Se calcula a partir de la media de ciclos recibidos con corrección por medianas de SLP			
** Se obtienen los datos de la pag web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php .			

Se realiza un **análisis de sensibilidad** con una potencial reducción del precio en torno a un 20-36%, según las diferentes presentaciones, obteniendo los siguientes costes de tratamiento:

Tabla 14	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
CPNM NO ESCAMOSO					
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) ²⁰	Nivolumab (Opdivo®) ²⁵	Docetaxel (Taxotere®) ¹³	Pemetrexed (Alimta®) ³⁷	Nintedanib (Vargatef®) + docetaxel ³⁸
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 50 mg= 1086,48. €	Vial 40 mg = 366,71€ Vial 100 mg= 916,79€	Vial 80 mg=182,92€	Vial 100 mg= 230,88€ 500 mg= 1154,4€	Nintedanib 150mg E/60caps=1.416,32€ 100mg E/120caps=1.888,94€
Posología	2 mg/kg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas	75 mg/m ² en perfusión IV cada 21 días.	500mg/m ² cada 21 días	200 mg/12h los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días.
Coste día (suponiendo una sc 1,7 m² ó 70 kg)	144,86€	137,52€	13,88€	93,45€	73,85€
Coste/ciclo	3.042,14€	1.925,26€	291,52€	1.962,48€	1.259,30 + 291,52= 1.550,81€
Duración del tto (mediana de dosis recibidas)*	141 días	141 días	141 días	141 días	141 días
Coste tratamiento/completo	20.425,82€	19.390,11€	1.957,08€	13.176,45€	10.412,60€
Costes directos asociados**	767,44€	1.151,16€	767,44€	767,44€	767,44€

Coste global Tto completo	21.193,26€	20.541,27€	2.724,52€	13.943,89€	11.180,04€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	18.468,74€	17.816,75€	-	11.219,37€	8.455,54€

*Se calcula a partir de la media de ciclos recibidos con corrección por medianas de SLP
 ** Se obtienen los datos de la pag web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php.

Tabla 15	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas		
	CPNM ESCAMOSO		
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) ²⁰	Nivolumab (Opdivo®) ¹⁴	Docetaxel (Taxotere®) ¹³
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial polvo 50 mg 1086,48€	Vial 40 mg = 366,71€ Vial 100 mg= 916,79€	Vial 20 mg/0,5ml concentrado y disolvente para solución para perfusión=182,92€
Posología	2 mg/kg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas	75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días.
Coste día (suponiendo una sc 1,7 m2 ó 70 kg)	144,86€	137,52€	13,88€
Coste/ciclo	3.042,14€	1.925,26€	291,52€
Duración del tto (mediana de dosis recibidas)*	112 días	112 días	112 días
Coste tratamiento/completo	16.224,75€	15.402,08€	1.554,56€
Costes directos asociados**	767,44€	1.151,16€	767,44€
Coste global o coste global tratamiento/año	16.992,19€	16.553,24€	2.322€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	14.670,19€	14.231,24	-

*Se calcula a partir de la media de ciclos recibidos con corrección por medianas de SLP
 ** Se obtienen los datos de la pag web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php.

Para calcular el tiempo de tratamiento, se ha obtenido de la media de ciclos administrados de Nivolumab, ya que los datos de Pembrolizumab sobre la media de ciclos no estaban disponibles.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos "Alquimia" con lenguaje libre utilizando los términos "pembrolizumab" AND "cost-effectiveness" obteniéndose un resultado relacionado:

Guía NICE estudio económico del Nivolumab en CPNM escamoso, comparado con docetaxel. El modelo de costes incorporados incluyó la adquisición y administración de nivolumab, docetaxel y los tratamientos posteriores, la gestión de eventos adversos, la monitorización del paciente, manejo de enfermedades y la atención al final de la vida. Tras la extrapolación de los resultados a 20 años, este informe consideró una ganancia en SG de 7,17 meses.

El Comité consideró que nivolumab es una opción de tratamiento clínicamente eficaz para CPNM escamoso previamente tratados, sin embargo, el incremento relación coste-efectividad más plausible (CEI) para nivolumab en comparación con docetaxel fue de entre 78.357,43€ y 87.129,67€ por año de vida ajustado a calidad (AVAC) ganado.

Aunque nivolumab fue innovador y reunió con los criterios para ser considerado una opción de tratamiento para prolongar la vida, el Comité no recomendó como un uso rentable de los recursos del National Health Services (NHS).

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

Tabla 16. Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas					
	Eficacia de A: mediana SG Pembrolizumab	Eficacia de B: mediana SG Docetaxel	Diferencia de eficacia	Coste incremental**	CEI (IC95%) por AVAC ganado
NO ESCAMOSO*					
Población Total (PD-L1>1%)	10,5 meses	8,5 meses	0,167 años (2 meses)	18.468,74€	110.591,26€
PD-L1 ≥50	15,9 meses	7,5 meses	0,7 años (8,4 meses)	18.468,74€	26.383,91€
PD-L1: 1%-49%	9,4 meses	8,6 meses	0,067 años (0,8 meses)	18.468,74€	275.652,84€
ESCAMOSO*					
Población Total (PD-L1>1%)	9,4 meses	8 meses	0,117 años (1,4 meses)	14.670,19€	125.386,24€
PD-L1 ≥50	9,1 meses	8,2 meses	0,075 años (0,9 meses)	14.670,19€	195.602,53€
PD-L1: 1%-49%	9,4 meses	8,6 meses	0,067 años (0,8 meses)	14.670,19€	218.958,06€
*Los datos de la mediana de SG en estos subgrupos no escamoso y escamoso se han obtenido de estudio EPAR mediante aproximación de los valores representados en las gráficas de SG. **Los costes son los obtenidos en el análisis de sensibilidad. *** Los datos de la población con niveles PD-L1 entre 1%-49% son obtenidos del EPAR de Pembrolizumab, no existiendo en este los datos por subgrupo de histología.					

Según los datos del estudio Keynote 010 y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 110.591,26€ en no escamoso y 125.386,24€ en escamoso.

En el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 ≥50, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado en no escamoso y escamoso es de 26.383,91€ y 195.602,53€ respectivamente, sin embargo, en el otro subgrupo de población con niveles PD-L1 entre 1-49%, en CPNM no escamoso y escamoso es de 275.652,84€ y 218.958,06€ respectivamente.

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

Según el instituto nacional de epidemiología (INE), Andalucía cuenta con una población aproximada de 8,40 millones habitantes en 2014 y 46,77 millones en España.

En el año 2012 se diagnosticaron en España alrededor de 26.715 casos de cáncer de pulmón⁵. El 35% de los casos que se diagnostican son CPNM en estadios IIIB y IV candidatos a tratamiento no quirúrgico (9350,25)⁹. En cuanto a la histología, un 70-75% son no escamosos (5.592,62), y un 25-30% (2.121,339) presentan histología escamosa^{2,3}. Según el estudio de Leigh⁴⁰, mencionado en el artículo que describe los resultados del ensayo pivotal, aproximadamente un 30% son candidatos a recibir tratamiento de segunda línea. Esto supone aproximadamente 1.678 pacientes y 636 pacientes con histología no escamosa y escamosa respectivamente, candidatos a recibir tratamiento de segunda línea.

En el caso de Andalucía, si extrapolamos los resultados, obtendríamos 301 pacientes con histología no escamosa y 114 pacientes con histología escamosa en tratamiento de segunda línea.

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. Haciendo la misma extrapolación por población obtendríamos 11 casos anuales de CPNM no escamoso y 4 pacientes en tratamiento de segunda línea de CPNM escamoso.

Los pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ se estima en un 66% del total de una población²⁰. Esto supone en CPNM no escamoso 1107 pacientes anuales en España, 199 pacientes anuales en Andalucía y 7 pacientes en el hospital. En CPNM escamoso supone un total de 420 pacientes anuales en España, 75 pacientes en Andalucía y 3 pacientes en el hospital a nivel anual.

Los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ se estima en un 28% del total de una población²⁰. Esto supone en CPNM no escamoso 470 pacientes anuales en España, 84 pacientes anuales en Andalucía y 3 pacientes en el hospital. En CPNM escamoso supone un total de 178 pacientes anuales en España, 32 pacientes en Andalucía y 1 pacientes en el hospital a nivel anual.

Se utilizan los costes obtenidos en el análisis de sensibilidad.

Tabla 17. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento NO ESCAMOSO, 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
1107 pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ en España	18.468,74€	0,167 años	20.444.895,2€	184,87
199 pacientes PD-L1 $\geq 1\%$ en Andalucía	18.468,74€	0,167 años	3.675.279,26€	33,23
7 pacientes PD-L1 $\geq 1\%$ en hospital	18.468,74€	0,167 años	129.281,18€	1,17
470 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en España	18.468,74€	0,7 años	8.680.307,8€	329
84 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en Andalucía	18.468,74€	0,7 años	1.551.374,16€	58,8
3 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en hospital	18.468,74€	0,7 años	55.406,22€	2,1

Tabla 18. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento ESCAMOSO, 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 pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ en España	14.670,19€	0,117 años	6.161.179,8€	49,14
75 pacientes PD-L1 $\geq 1\%$ en Andalucía	14.670,19€	0,117 años	1.100.264,25€	8,78
3 pacientes PD-L1 $\geq 1\%$ en hospital	14.670,19€	0,117 años	44.010,57€	0,35
178 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en España	14.670,19€	0,075 años	2.611.293,82€	13,35
32 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en Andalucía	14.670,19€	0,075 años	469.446,08€	2,4
1 pacientes PD-L1 $\geq 50\%$ en hospital	14.670,19€	0,075 años	14.670,19€	0,075

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 tabla apartado 7.3.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de Pembrolizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 30 minutos cada tres 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 Pembrolizumab 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 clínico-terapéuticos

Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM no escamoso en ausencia de mutaciones específicas son docetaxel, nivolumab y pemetrexed en monoterapia. Además de nintedanib en combinación con docetaxel y ramucirumab en combinación con docetaxel, este último no financiado aún en España para la indicación de CPNM.

Pemetrexed, dado que ha demostrado mayor supervivencia respecto a otra combinación estándar en histología no escamosa, se emplea en primera línea, en doblete con platino y/o en mantenimiento. De esta forma, como opción terapéutica principal, se contempla Docetaxel, apareciendo Nivolumab como nueva opción.

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). Ha aparecido Nivolumab como otra opción del tratamiento, mejorando la SG.

En este contexto aparece Pembrolizumab, 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 Pembrolizumab, permite la activación de los linfocitos T, restaurando de este modo su capacidad para detectar y atacar de forma eficaz a las células tumorales.

De acuerdo con el ensayo KEYNOTE 010, Pembrolizumab a dosis aprobadas (2 mg/kg), alcanza una SG de 10.4 meses vs a 8.5 meses, con una diferencia de medianas de 1.9 meses HR: 0.71 (IC95% 0.58-0.88) y $p=0.0008$, en pacientes con niveles de PD-L1 $\geq 1\%$. Este resultado es de relevancia clínica muy modesta, si bien la diferencia de medianas podría infravalorar el resultado, teniendo en cuenta la posibilidad de que exista una mayor proporción diferencial de largos supervivientes con pembrolizumab. La diferencia en la proporción de supervivientes alcanza el 9% al cabo de un año, y el 15% al cabo de dos años, esta última según un análisis más maduro. En los pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$, la SG es de 14.9 meses vs a 8.2 meses con una diferencia de medianas de 6.7 meses HR: 0.54 (IC95% 0.38-0.77) y $p=0.0002$. Los resultados en pacientes con histología no escamosa parecen más favorables a pembrolizumab, pero no existe interacción, por lo que este análisis de subgrupos no resulta relevante.

La SLP, no presenta beneficio a favor de pembrolizumab, lo que podría justificarse por su distinto mecanismo de acción y la dudosa validez de los criterios de progresión para reflejar el beneficio de la inmunoterapia.

Según la ASCO, una ganancia en SG de entre 3.25 y 4 meses en no escamosos y entre 2.5 a 3 meses en escamoso serían los límites para considerarse como una ganancia clínicamente relevante²⁴. Solo se observa esa diferencia en pacientes con histología no escamosa con niveles PD-L1 \geq 50.

En cuanto a la **seguridad y tolerabilidad**, los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de Docetaxel que en el de Pembrolizumab.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento, ocurren con menos frecuencia en el grupo de Pembrolizumab que en el grupo de Docetaxel, dándose más **efectos adversos graves** en el grupo de docetaxel (13% vs 35%)

Entre los **efectos adversos más frecuentes** relacionados con el tratamiento se encuentran los siguientes, en el grupo de Pembrolizumab (2mg/kg): náuseas (10.9%), fatiga (13.6%) y disminución del apetito (13.6%) y en el grupo de Docetaxel: alopecia (33%), fatiga (25%) y diarrea (20%).

Los efectos adversos debidos al tratamiento de cualquier grado, que se informaron con mayor frecuencia en los pacientes (en \geq 3% de los pacientes) fueron fatiga (4%) y neutropenia (12%) en el grupo del docetaxel. En el grupo de Pembrolizumab de 2 mg/kg, no se dio ninguna reacción de grado 3-5, mayor a un 3%.

Los **efectos adversos** que condujeron a la **interrupción** del tratamiento se dieron con la misma frecuencia en el grupo del Pembrolizumab que en el grupo Docetaxel.

Un dato importante de este ensayo es que presenta como criterio de exclusión pacientes con un performance status (ECOG) $>$ 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 $>$ 1. Esto está justificado por el uso de docetaxel como comparador. En la práctica clínica, los pacientes con PS $>$ 1 no serán candidatos a docetaxel.

Además de esto, la mayoría de pacientes incluidos en este ensayo son \leq 65 años, mientras que más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen más de 70 años según el estudio de Sánchez De Cos²³ y la edad media de diagnóstico ronda precisamente esa edad.

Al analizar las curvas de supervivencia global en el ensayo clínico, se observa que los pacientes con mal pronóstico (progresión rápida), podrían no beneficiarse del tratamiento, a diferencia de la población de largos respondedores. Aunque no se dispone de una forma de detectar a estos pacientes de buen pronóstico para predecir la utilidad del fármaco, se observa una trayectoria similar de las curvas de docetaxel y pembrolizumab hasta aproximadamente la semana 6. Este retraso en el inicio terapéutico descrito previamente para otros tratamientos basados en inmunoterapia, tal y como se recomienda en el IPT de Nivolumab debería tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con Pembrolizumab en los pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en aquellos en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea claramente superior a los tres meses.

En el análisis pre-especificado por subgrupos, Pembrolizumab se asoció a una mayor eficacia en el subgrupo definido de acuerdo con los niveles \geq 50% de PD-L1.

En el balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta el beneficio de relevancia dudosa en pacientes con PD-L1 1-49%, pero con una clara ventaja en seguridad y tolerabilidad, podemos afirmar que se presenta superior a docetaxel en todos los pacientes.

Con los datos actuales, sin comparaciones directas, el resultado de la comparación indirecta no permite concluir de forma clara que se puedan considerar ATEs, tampoco se ha podido demostrar la superioridad de ninguno de ellos. Ambos fármacos presentan eficacia, pero carecemos de

evidencia para considerarlos ATE o que nos muestre una diferencia clínicamente relevante de uno sobre otro.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario.

Para la realización del coste eficacia incremental en **CPNM no escamoso** hemos tomado los datos de mediana de SG obtenida en el ensayo "KEYNOTE 010" de 2 meses, obteniendo 0,167 años de vida ganados (AVG). En el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ existe una diferencia de mediana de SG de 8,4 meses, obteniendo 0,7 AVG.

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 7 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional aceptable para el hospital, de 129.281,18€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 1,17. Para el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ serán tratados un total de 3 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional aceptable para el hospital, de 55.406,22€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 2,1.

En el caso del impacto presupuestario para la Comunidad Autónoma de Andalucía, se estima que durante un año serán tratados un total de 199 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 3.675.279,26€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 33,23. Para el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ año serán tratados un total de 84 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 1.551.374,16€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 58,8.

Y, por último, en el caso del impacto presupuestario a nivel nacional, estimando que durante un año serán tratados un total de 1107 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional a nivel estatal sería de 20.444.895,2€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio, sería de 184,87. Para el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ año serán tratados un total de 470 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 8.680.307,8€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 329.

Para la realización del coste eficacia incremental en **CPNM escamoso** 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 3 pacientes con el nuevo fármaco tanto del total de nuestra población como de los pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$, siendo el coste anual adicional aceptable para el hospital, de 44.010,57€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 0,35 y 0.075 respectivamente.

En el caso del impacto presupuestario para la Comunidad Autónoma de Andalucía, se estima que durante un año serán tratados un total de 75 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 1.100.264,25€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 8,78. Para el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ año serán tratados un total de 32 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 469.446,08€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 2,4.

Y por último, en el caso del impacto presupuestario a nivel nacional, estimando que durante un año serán tratados un total de 420 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional a nivel estatal sería de 6.161.179,8€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio, sería de 49,14. Para el subgrupo de pacientes con niveles PD-L1 $\geq 50\%$ año serán tratados un total de 178 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 2.611.293,82€. El número estimado de AVGs que se obtendrían como beneficio sería de 13,35.

Al considerar que se alcance un beneficio clínicamente relevante y teniendo en cuenta el coste del tratamiento, en principio, el tratamiento con Pembrolizumab sólo resultaría costo-efectivo para los pacientes con indicación de CPNM no escamoso y niveles PD-L1 $\geq 50\%$.

Sin embargo habría que tener en cuenta que estos datos se obtienen de un análisis de subgrupos en función de la histología, sin que ésta haya presentado interacción en el análisis multivariante. Si se tiene en cuenta sólo la expresión PD-L1>1%, el beneficio clínico relevante sólo se encontraría en la población con expresión PD-L1>50%, por lo que realmente sí que sería sólo costo-efectivo en esta subpoblación. No obstante, y dado que tampoco se ha conseguido demostrar que Nivolumab sea superior, la recomendación final es su uso en la población con expresión PD-L1>1%, seleccionando uno u otro fármaco según criterios de eficiencia.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas:** tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes

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

Pacientes con CPNM con expresión PDL-1>1% en progresión tras quimioterapia basada en platino.

Los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos, basados en los criterios de inclusión del ensayo:

- Pacientes ≥ 18 años.
- ECOG menor o igual a 1.
- Progresión tras dos o más ciclos de tratamiento basado en doblete de platino, así como un inhibidor de tirosina quinasa apropiado en personas con mutaciones EGFR sensibilizantes o reordenamiento del gen ALK.
- Expresión de PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales (es decir, niveles de PD-L1 $\geq 1\%$).

La selección entre Pembrolizumab o Nivolumab se realizará atendiendo a criterios de eficiencia.

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 Keytruda® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
2. Anticancer Fund / European Society for Medical Oncology .Cáncer de Pulmón de células no pequeñas CPCNP: una guía para pacientes.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico - IPT-afatinib-giotrif.pdf [Internet]. [citado 02/09/16]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf>
4. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
5. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> Página 5 de 6
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. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
8. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):924-33
9. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/11/annonc.m du199.full.pdf>
10. Guía clínica cancer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica. [citado 20/10/16]; Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_PEMBROLIZUMAB_CPNM.pdf
11. AJCC TNM Staging system for Lung cancer 7th edition. 2010.
12. Krikorian A, Bringas S. Aspectos psicosociales del cáncer de pulmón. *Psicooncología*. 2006;3(2):347-57.
13. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* (2004) 43, 183—194
14. 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* 2015; 373:123-35.
15. Ficha técnica Opdivo® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
16. Ficha técnica Docetaxel. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf
17. Ficha técnica Alimta® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf
18. Ficha Técnica Nintedanib. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf

19. Ficha técnica Cyramza® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

20. Herbst RS, Bass P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–50

21. R.S. Herbst, E.B. Garon, D. Kim, B.C. Cho, S.M. Gadgeel, H. Léna, et al. OA03.07 - KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab (ID 6769). 17th World Conference on Lung Cancer, Viena, 4-7 Dic 2016.

22. New Drug Funding Program (NDFP) & Evidence Building Program (EBP). Approved Drugs and Eligibility Criteria. Cancer Care Ontario. [Internet]. [citado 08 septiembre 2016]. Recuperado a partir de <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=341502>

23. 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

24. 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.

25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.

26. EPAR Keytruda® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf

27. 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* 2015; 373:123-35. Appendix

28. 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.

29. Non-small cell lung cancer. Version 3.2017 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Recuperado a partir de: http://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/nccn_2016_kasim.pdf

30. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v1-v27.

31. 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):56-64.

32. Masters G, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Brahmer SBJJR, Ellis PM, Rackear AGN, et al. *Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. *J Clin Oncol* 33:3488-3515

33. Initial Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for NSCLC. Pan-Canadian Oncology group review. Agosto 2016.

34. Garon, EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:2018-28

35. [Eur J Cancer](#). 2016 Sep 2;67:46-54 [Schadendorf D](#), [Dummer R](#), [Hauschild A](#), [Robert C4](#), [Hamid O](#), [Daud A](#), et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma.
36. [N Engl J Med](#). 2015 Jun 25;372(26):2521-32. [Robert C](#), [Schachter J](#), [Long GV](#), [Arance A](#), [Grob JJ](#), [Mortier L](#), Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.
37. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marini Fs, von Pawel J, Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
38. [Reck M](#), [Kaiser R](#), [Mellempgaard A](#), [Douillard JY](#), [Orlov S](#), [Krzakowski M](#). Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. [Lancet Oncol](#). 2014 Feb;15(2):143-55.
39. SMC Drug ID: 1204/17; Manufacturer: MSD; Indication: The treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express programmed death ligand 1 (PD-L1) and who have received at least one prior chemotherapy regimen. ; Submission Type: Full submission; Status: Restricted; Date Advice Published: 16/01/2017;
40. Appraisal consultation document – Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. Diciembre 2015.
41. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol* 2012; 19: S52–8.
42. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico - IPT-pembrolizumab-keytruda.pdf [Internet]. [citado 14/03/17]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf>

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 Jesús Alegre del Rey
- **Institución en la que trabaja:** HU Puerto Real, SAS.
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
 (contestar sólo si es diferente a la anterior): La misma

Participación en el informe de evaluación como:

- 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

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:** M.^a Mercedes Manzano García
- **Institución en la que trabaja:** HU Valme, SAS.
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
 (contestar sólo si es diferente a la anterior): La misma

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

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

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES
TUTOR: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Alegaciones al borrador público de: PEMBROLIZUMAB		
Autor, Cargo, Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Boehringer Ingelheim	<p>ALEGACION Nº1: SECCIÓN NÚMERO 3: 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias. Tratamientos en segunda línea del CPNM de células no escamosas. El tratamiento más efectivo en 2ª línea para el adenocarcinoma de pulmón es la combinación de Nintedanib con Docetaxel que se comparó con Docetaxel, que era el tratamiento estándar en el momento de diseñar el estudio pivotal LUME-Lung 1. En este estudio se demostró a través de un análisis jerarquizado que la combinación con Nintedanib incrementa la supervivencia global de los pacientes con un adenocarcinoma de pulmón: 12,6 meses vs 10,3 con un HR = 0,83 (IC95%: 0,7-0,99; p= 0,0359), y en especial de la población de pacientes con peor pronóstico, que son los que presentan una progresión de enfermedad a la 1ª línea de quimioterapia antes de los 9 meses. En esta población y a través del análisis jerarquizado pre-planificado se demostró que la combinación proporcionó un incremento en la mediana de supervivencia global de 3 meses: 10,9 meses vs 7,9 HR = 0,75 (IC95%: 0,6-0,92; p= 0,0073). Nintedanib no aumentó la toxicidad hematológica de Docetaxel, aunque produjo mayor tasa de diarrea (42·3% vs 21·8%), aumento de ALT (28·5%vs 8·4%), náuseas (24·2% vs 18·0%), aumento de AST (22·5% vs 6·6%), pérdida de apetito (22·2% vs 15·6%) y vómitos (16·9% vs 9·3%). La mayoría de los efectos secundarios fueron manejables con tratamiento de soporte o reducción de dosis. El análisis de los eventos adversos de especial interés asociados a los agentes anti-angiogénicos, como hipertensión, sangrado o perforación gastrointestinal fueron similares en ambos grupos de tratamiento. El incremento de la supervivencia global proporcionado por Nintedanib, se hizo manteniendo la calidad de vida e incluso mejorando de forma significativa parámetros relacionados con el dolor. SECCIÓN NÚMERO 9: 9.1.b Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas. A) Aspectos clínico-terapéuticos "Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en ausencia de mutaciones específicas son Docetaxel, Nintedanib combinado con Docetaxel, Ramucirumab* combinado con Docetaxel, y Nivolumab."</p>	<p>- Se acepta en parte modificando ambos párrafos. Solo podemos afirmar que la combinación Nintedanib y docetaxel muestra una mayor supervivencia global frente a docetaxel en monoterapia. Pero este fármaco no es el fármaco de referencia, no ha sido comparado con ninguno de los anticuerpos anti-PD-L1 y tampoco existen comparaciones indirectas para poder afirmar que es más efectivo que estos aunque en los ensayos tengan el mismo comparador.</p>
Boehringer Ingelheim	<p>ALEGACION Nº2: a) Modificación de la tabla 12 del apartado 7.1 b) Modificación de la Tabla 14 del apartado 7.1 en la que se realice un análisis de sensibilidad que asuma que el precio de adquisición de los fármacos con precio dual (pembrolizumab, nivolumab, nintedanib y ramucirumab) será más bajo que el Precio de Venta al Laboratorio notificado, por ejemplo, 30%. c) Modificación de la Tabla 16 del apartado 7.2.b cuyos resultados caen en cascada de tablas anteriores. d) Modificación de la Tabla 17 del apartado 7.3 cuyos resultados caen en cascada de tablas anteriores.</p>	<p>- Se acepta y se modifican las tablas 12 y 13 de la sección 7, área económica, para expresar los costes según el precio notificado. - Se modifican todas las tablas del apartado 7, para adecuar la dosificación a la superficie corporal estándar de 1.7mg/m². - Se corrigen los porcentajes del análisis de sensibilidad, para adecuar el descuento al precio notificado. - No se acepta la alegación referente a la media de duración de tratamientos. Se indica en el informe la corrección utilizada.- Se corrige la presentación y precio de Vargatef® - Se modifican las tablas 16, 17 y 18 para actualizar los costes modificados en las tablas anteriores. Además se elimina de la tabla Ramucirumab por no ser un medicamento financiado para esta indicación en España.</p>
Boehringer Ingelheim	<p>ALEGACION Nº3: SECCIÓN NÚMERO 9. ÁREA DE CONCLUSIONES Dado que tanto los cálculos del coste incremental como el impacto presupuestario pueden modificarse según la propuesta previa proponemos la sustitución de los valores referidos en el apartado B para coincidir con los de los apartados previos así como los estimados para la indicación de CPNM escamoso.</p>	<p>- Se acepta, se actualizan los datos del área de conclusiones.</p>
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	<p>ALEGACION (1): Se propone por tanto incluir tanto en la página 19 como en las conclusiones de la página 33 la evaluación de relevancia clínica de pembrolizumab según los criterios de la escala ESMO-MCBS^{10,11} y considerar clínicamente relevante y estadísticamente significativa la magnitud del beneficio de pembrolizumab tanto en pacientes que</p>	<p>- No se acepta. El informe expresa los resultados del ensayo KEYNOTE 010 sin descartar beneficio de pembrolizumab en pacientes que</p>

	<p>presentan un nivel de expresión de PD-L1\geq1% y PD-L1\geq50% como en la subpoblación que expresa PD-L1=1-49%, revisando también la redacción de los párrafos que hacen referencia a un beneficio en supervivencia dudoso o escaso (2º párrafo de la página 19 y penúltimo párrafo de la página 33 del documento adjunto).</p>	<p>presentan un nivel de expresión de PD-L1$>$1%. De hecho en la página 33 se afirma que pembrolizumab se presenta superior a docetaxel en todos los pacientes que expresan PD-L1.</p> <p>- En cuanto a la significación estadística no conlleva automáticamente una relevancia clínica. Los datos aportados por el laboratorio que se exponen en las alegaciones en el subgrupo PD-L1: 1%-49% aun mejorando la SG parece no alcanzar una relevancia clínica. En este caso, teniendo en cuenta una escala validada como es la de ASCO y los datos publicados del ensayo KEYNOTE-010, SG PD-L1:1-49% (HR:0,79(IC95%:0,61,1,04) no serían datos estadísticamente significativos ni de relevancia clínica. No se acepta y se hace referencia a la bibliografía.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>ALEGACION (2): Se propone revisar la redacción del párrafo correspondiente en el área de conclusiones eliminando toda sugerencia a la existencia de un "peor efecto en supervivencia durante los primeros meses" o "retraso en el efecto terapéutico" o "interacción perjudicial en términos de progresión de la enfermedad".</p>	<p>Se modifica el párrafo. Se observa que existe una separación de las curvas de SG a partir de la semana 6, siguiendo una trayectoria similar en el periodo anterior sin demostrar un beneficio de pembrolizumab sobre quimioterapia en los primeros meses de tratamiento. Este retraso en el inicio terapéutico también descrito previamente con Nivolumab debería tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento en los pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en aquellos en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea claramente superior a los tres meses.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>Se propone por tanto, modificar las tablas 12-16 del informe de la siguiente manera realizando las correcciones correspondientes sobre las tablas 17 y 18 y la sección de impacto presupuestario y modificando en consecuencia el párrafo correspondiente al análisis CE en el área de conclusiones del informe.</p>	<p>- No se acepta la alegación correspondiente al análisis en función de la histología. No se pueden obviar los resultados específicos en cada subgrupo, ya que pueden ser útiles en la práctica clínica, a pesar de ello, tal y como se comenta en la alegación, en el informe se detallan las limitaciones de este análisis y la importancia de la expresión de PD-L1.</p> <p>- Se modifica el apartado 9.1.B de las conclusiones, se sustituye el último párrafo por:</p> <p>"Al considerar que se alcance un beneficio clínicamente relevante y teniendo en cuenta el coste del tratamiento, en principio, el tratamiento con Pembrolizumab sólo resultaría costo-efectivo para los pacientes con indicación de CPNM no escamoso y niveles PD-L1 \geq50%.</p> <p>Sin embargo habría que tener en cuenta que estos datos se obtienen de un análisis de subgrupos en función de la histología, sin que ésta haya presentado interacción en el análisis multivariante. Si se tiene en cuenta sólo la expresión PD-L1$>$1%, el beneficio clínico relevante sólo se encontraría en la población con expresión PD-L1$>$50%, por lo que realmente sí que sería sólo costo-efectivo en esta subpoblación. No obstante, y dado que tampoco se ha conseguido demostrar que Nivolumab sea superior, la recomendación final es</p>

		<p>su uso en la población con expresión PD-L1>1%, seleccionando uno u otro fármaco según criterios de eficiencia.”</p> <p>- Se acepta la modificación de las tablas 17 y 18, se corrige el porcentaje de pacientes con expresión PD-L1>50% y se estima el número de pacientes con expresión PD-L1=1-49% según los datos obtenidos en el estudio KEYNOTE-10.</p> <p>- Se modifican los últimos párrafos del paratado 7.3: “Los pacientes con PD-L1 ≥1% se estima en un 66% del total de una población²⁰. Esto supone en CPNM no escamoso 1107 pacientes anuales en España, 199 pacientes anuales en Andalucía y 7 pacientes en el hospital. En CPNM escamoso supone un total de 420 pacientes anuales en España, 75 pacientes en Andalucía y 3 pacientes en el hospital a nivel anual.</p> <p>Los pacientes con PD-L1 ≥50% se estima en un 28% del total de una población²⁰. Esto supone en CPNM no escamoso 470 pacientes anuales en España, 84 pacientes anuales en Andalucía y 3 pacientes en el hospital. En CPNM escamoso supone un total de 178 pacientes anuales en España, 32 pacientes en Andalucía y 1 pacientes en el hospital a nivel anual.”</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>TABLA 3:</p> <p>- Según el IPT de ramucirumab en cáncer de pulmón: “ La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para ramucirumab (Cyramza®) en combinación con docetaxel, 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”</p> <p>- Según ficha técnica: “OPDIVO está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.”</p> <p>- Según ficha técnica: “KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS ≥1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir KEYTRUDA.”</p>	<p>- Se acepta modificación. Se modifica la Tabla 3, eliminando Ramucirumab como alternativa similar a pembrolizumab en la indicación de CPNM.</p> <p>- Se modifican indicaciones de pembrolizumab y nivolumab.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>PUNTO 4.2: MODIFICACIÓN DE INDICACIONES CLÍNICAS FORMALMENTE APROBADAS Y FECHA DE APROBACIÓN.</p>	<p>Se acepta y se modifican indicaciones y fechas de aprobación.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>TABLA 5:</p> <p>- Las variables marcadas en naranja no fueron variables principales del estudio, por lo que se sugiere presentarlas de forma separada y clasificadas como variables secundarias.</p> <p>- Tasa de SG al año con docetaxel = 35%</p> <p>- Debería incluirse en esta tabla la tasa de supervivencia a los 2 años que ya se incluye en este informe en secciones posteriores puesto que es un resultado clínico de elevada importancia, considerado por ESMO para definir en grado de beneficio clínico asociado a un tratamiento.</p> <p>- El NNT debería calcularse con la variable principal del estudio (variable final de eficacia). Por tanto, los NNT calculados con las tasas de SG a 12, 18 y 24 meses serían los siguientes:</p> <p>T a 12 meses (IC95%): 12 (6-75) T a 18 meses (IC95%): 8 (5-16) T a 24 meses (IC95%): 6 (5-11)</p>	<p>- Se mantiene estructura de la tabla.</p> <p>- Se modifica SG al año con docetaxel y diferencia pembrolizumab 2mg/kg vs docetaxel.</p> <p>- Se añade SG a los 2 años.</p> <p>- Se aclara a cuantos meses se mide la tasa de respuesta mostrada en la tabla para definir a partir de que tasa de SG se ha calculado el NNT.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>PUNTO 5.2BA Validez interna. Limitaciones del diseño y/o comentarios. De acuerdo con la página 21 de protocolo del estudio, la SLP y TRG fueron analizadas por un comité independiente.</p>	<p>En el protocolo se especifica que el investigador tomaba las decisiones y enviaba las imágenes a un radiólogo para que las evaluase, sin especificar que hubiese un comité independiente. “Investigators will make all treatment-based decisions using the Immune-</p>

		<i>Related Response Criteria (irRC). All imaging obtained on study will be submitted for independent radiologists' review; they will assess the images using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 for determination of overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS)."</i>
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	PUNTO 5.2bA Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios. <u>Análisis por subgrupos.</u> El KEYNOTE 001 validó la relación entre la eficacia y la expresión de PD-L1, motivo por el cual el KEYNOTE 010 se desarrolló en función de la expresión de PD-L1 y no en función de la histología.	Se modifica el párrafo: En relación a la consistencia, existen estudios de Nivolumab, fármaco similar a Pembrolizumab, con un mismo mecanismo de acción y misma indicación, donde también existen diferencias entre los distintos niveles de estratificación de PD-L1. Además el estudio KEYNOTE 001 también validó la relación entre la eficacia de pembrolizumab y la expresión de PD-L1.
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	Se sugiere que esta información se incluya en "resultados del ensayo" ya que guarda relación con las variables principales del estudio y no con "análisis de subgrupos"	Se acepta y se traslada gráfica al apartado 5.2.a. Resultados de los ensayos clínicos.
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	PUNTO 5.2Bb Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital. - Se sugiere eliminar la alusión a células escamosas, ya que el comparador es adecuado con independencia de la histología. - Los resultados de las dosis de 2mg/kg y 10 mg/kg de pembrolizumab incluidas en el ensayo clínico no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales de eficacia ni en resultados de seguridad y calidad de vida. De hecho, "los análisis de todos los estudios llevados a cabo con pembrolizumab y datos de exposición-respuesta, corroboran la extrapolación de los resultados de la dosis de 10mg/kg a 2mg/kg". Por esta razón, la dosis aprobada fue la menor de las dos estudiadas. Los resultados de la dosis de 10mg/kg permiten por tanto, una valoración más robusta de los efectos del tratamiento con pembrolizumab al aportar un mayor tamaño muestral a los análisis. La consideración de todos los pacientes tratados con pembrolizumab en el estudio, con independencia de la dosis, es particularmente relevante en los análisis de eficacia realizados sobre subgrupos de pacientes, que adolecen de la potencia necesaria para resultar concluyentes. Por estas razones, los resultados obtenidos con la dosis de 10 mg /kg consistentemente se presentan en el EPAR elaborado por la EMA bien de forma adicional a los de dosis de 2 mg/kg, bien de forma agregada.	- Se elimina alusión a células escamosas. - No se presentan los resultados de la dosis 10mg/kg ya que aunque especificamos que los resultados de este grupo fueron obtenidos en el ensayo, no creemos que en el análisis de resultados se deba incluir una dosis que no se va a aplicar en la práctica clínica en el hospital, aunque ambas dosis no muestren diferencias significativas en el estudio. No se acepta.
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	PUNTO 5.2bC.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. De acuerdo con los datos que se comunicaron en ESMO y conforme aparece en su EPAR (páginas 50-51), pembrolizumab ha demostrado mejorar los resultados en calidad de vida de pacientes tratados.	En el informe no se descartan estos datos, sólo se indica que haría falta tener datos publicados más precisos de calidad de vida a lo largo de la duración del tratamiento. En el EPAR sólo aparece descrito brevemente el resultado de cuestionarios pasados a los pacientes que recibieron al menos una dosis, sin especificar tiempo concreto.
Merck Sharp & Dohme de España S.A.	PUNTO 5.4.1 Guías de Práctica clínica. - En la última actualización de las NCCN (NCCN versión 3.2017), se recomienda no sólo el tratamiento con pembrolizumab o nivolumab, de forma preferente y con categoría 1 de evidencia, en monoterapia para el tratamiento de CPNM escamoso y no escamoso avanzado o metastásico en segunda línea, sino también la determinación de la expresión de PD-L1 en el momento del diagnóstico del CPNM. Además en esta última versión, pembrolizumab también se recomienda en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM que expresan PD-L1 ≥50. - En la reciente actualización, agosto de 2016, de la Guía de Práctica Clínica para el CPNM metastásico elaborada por la Sociedad Europea de Oncología Médica, se recomienda la administración de las nuevas terapias anti-PD-1 para el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico en segunda línea tanto en los tumores de histología escamosa como en histología no escamosa. De hecho se recomienda la administración de pembrolizumab en segunda y tercera línea para los pacientes que expresan PD-L1 en ambas histologías. - Se sugiere incluir el último informe de posicionamiento terapéutico de SEOM, en el que se reconoce a pembrolizumab como el primer anti-PD-1 que ha demostrado beneficios clínicos en el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM avanzado que expresan PD-L1, con resultados que superaban significativamente los de docetaxel tanto en la supervivencia global de los pacientes como en el perfil de seguridad. - Actualmente, y desde diciembre del 2016, el SMC recomienda el uso de pembrolizumab y reconoce el beneficio clínico de pembrolizumab en esta indicación	- Se acepta modificaciones de NCCN versión 3.2017. - Se amplía Guía de práctica clínica de la ESMO. -Se incluye último informe de posicionamiento terapéutico de SEOM - Se actualiza recomendación de SMC. -No se acepta modificación de la publicación del NICE, ya que es una anticipación de las recomendaciones que se publicaran en Julio 2017.

	<p>- El 11 de enero del 2017 NICE publicó el informe final de pembrolizumab 'Technology appraisal guidance (TA 428)', donde se recomienda el uso de pembrolizumab en el NHS británico tras estar convencidos de que pembrolizumab aporta un beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo y que el ratio coste-efectividad más probable se encuentra por debajo del umbral normalmente considerado aceptable para este tipo de fármacos en el Sistema Sanitario Británico.</p>	
Bristol-Myers Squibb	<p>En la página 6, en el punto 3.3, al hablar de otros fármacos disponibles, en el caso de Nivolumab la redacción de las indicaciones aprobadas en Ficha Técnica no coincide con las indicaciones aprobadas en la EMA (la tabla recoge las indicaciones y secuencia de aprobación en la FDA). Las indicaciones de Nivolumab aprobadas en la EMA son las siguientes (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo en monoterapia o en combinación está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. • Opdivo está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico, después de quimioterapia previa en adultos. • Opdivo en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos. • Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgking clásico (LHc) en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y después de tratamiento con brentuximab vedotina. <p>Además el 23 de marzo Opdivo ha recibido la opinión positiva del CHMP para la indicación como monoterapia en cáncer escamoso de cabeza y cuello en adultos tras progresión al tratamiento con platino (2). Por otro lado, en la página 7 en el punto 4.2, cuando se describen las indicaciones de Pembrolizumab aprobadas en la EMA existe una errata. El documento indica, en el caso del CPNM que la indicación aprobada es "Cáncer de pulmón no microcítico metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino", cuando la Ficha Técnica del producto indica "Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 1\%$ TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Keytruda" (3). Es decir, en el tratamiento del CPNM en segunda línea, Keytruda sólo ha sido estudiado, y está aprobado, para tumores que expresan niveles de PD-L1 $\geq 1\%$. Esta restricción es muy importante, por eso solicitamos que se corrija el documento. En esta misma página, cuando se habla de la fecha de aprobación de Keytruda en el tratamiento en primera línea de CPNM, para tumores que expresan niveles de PD-L1 $\geq 50\%$, creemos que hay una errata en la fecha de aprobación que se indica, puesto que la fecha correcta debería ser el 15 de diciembre de 2016 (4).</p>	<p>- Se modifica tanto Tabla 3. Como punto 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.</p>
Bristol-Myers Squibb	<p>En las menciones donde se habla del precio de los fármacos (tablas 1, 12, 13) se han usado los precios financiados vigentes a 30 de marzo. Dada la naturaleza del sistema de doble precios en España, y que los informes del GHEMA pueden ser de acceso público a través de la página web, se solicita que en todo el documento, a efectos de mantener la confidencialidad de los precios financiados, se presenten sólo los precios notificados. Además en el caso de Nivolumab nos ha parecido encontrar una errata en el precio que aparece en el vial de 40mg.</p>	<p>- Se acepta, se revisan y se modifican las tablas para expresar los costes según el precio notificado.</p> <p>- Se corrige el precio del vial de 40mg de Nivolumab</p>
Bristol-Myers Squibb	<p>En la página 29 (apartado 7.2a) se hace referencia a la evaluación de nivolumab en CPNM por parte de NICE. En este sentido es necesario matizar que: - El documento disponible es sólo un borrador que será revisado en la reunión del 12 de abril de 2017, de la que podría resultar un dictamen definitivo con una vigencia de 2 años. La evolución de este proceso puede seguirse en https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506 para la evaluación en histología escamosa y https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524 para la no escamosa;</p> <p>- En cuanto a los ratios coste-efectividad incrementales (ICER) estimados para nivolumab con respecto a docetaxel en estos borradores sujetos a revisión y alegaciones, se sitúan en 73.500€/AVAC en la histología escamosa y 80.000€/AVAC en la no escamosa.</p> <p>En 2016 se publicó la siguiente evidencia sobre la eficiencia de nivolumab en CPNM en España: - <i>Cost-Effectiveness analysis of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in Spain</i>, que estima en €36,792/AVG y €49,867/AVAC los ratios de eficiencia para nivolumab con respecto a docetaxel en España (siempre considerando precios notificados): https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/68935?pdfid=47020</p> <p>En cuanto a la información de la página 23 sobre informes de HTA para</p>	<p>- Se acepta la alegación, se indica que es un borrador y se corrigen los precios.</p> <p>- No se acepta la alegación referente a la recomendación negativa para pembrolizumab del NICE, esta recomendación es para otra indicación (primera línea) (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10092)</p> <p>- Se actualiza el dictamen del SMC sobre CPNM</p>

	<p>pembrolizumab, ya se dispone de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - el dictamen del SMC en CPNM: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1204_17_pembrolizumab_Keytruda/pembrolizumab_Keytruda - un borrador con recomendación negativa para esta indicación por parte de NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10092 	
AETSA		Se han recibido 14 alegaciones fuera de plazo. No obstante, se han incorporado.

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

11.- RUXOLITINIB en Mielofibrosis primaria y secundaria

AUTORES

Esmeralda Rodríguez Molíns
Emilio j. Alegre del Rey
Juan Carlos García de Paredes Esteban

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

RUXOLITINIB en Mielofibrosis primaria y secundaria

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2016
(Revisado junio 2017)

ISBN: 978-84-617-9762-2

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	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	12
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	13
4.1 Mecanismo de acción.....	13
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	13
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	13
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	14
4.5 Farmacocinética.....	14
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	15
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	15
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	15
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	17
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	29
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).....	35
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	35
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	35
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	35
5.4.3 Opiniones de expertos	35
5.4.4 Otras fuentes.	35
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	36
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	36
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	36
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	40
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	40
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	40
7. AREA ECONÓMICA	41
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	41
7.2. a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	41
7.2. b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	42
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	43

7.4 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	43
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	43
8.1 Descripción de la conveniencia	43
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	44
9.2 Decisión.....	45
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	45
9.4 Plan de seguimiento	45
10. BIBLIOGRAFÍA	47

Glosario:

PMF- mielofibrosis primaria.
PPV-MF- mielofibrosis post-policitemia vera.
PET-MF- mielofibrosis post-trombocitemia esencial.
MSAF- Myelofibrosis Symptom Assessment Form.
EORTC QLQ-C30- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
PROMIS- Patient Reported Outcomes Measurement Information System.
PGIC- Patient Global Impression of Change.
TSS- Total symptoms score.
IPSS: International Prognostic Scoring System.
BAT: Best Available Therapy.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

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:

Rodríguez Molíns E, Alegre del Rey EJ, García de Paredes Esteban JC. Ruxolitinib en Mielofibrosis primaria y secundaria. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 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.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ruxolitinib.

Indicación clínica solicitada: Mielofibrosis primaria y secundaria a policitemia vera o trombocitemia esencial.

Autores / Revisores: Esmeralda Rodríguez Molíns¹, Emilio Alegre del Rey² Juan Carlos García de Paredes Esteban²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

² Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

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: Informe realizado para el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos en Andalucía (GHEMA) por tratarse de un medicamento de reciente incorporación a la práctica clínica en esta patología.

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

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Ruxolitinib.

Nombre comercial: Jakavi®

Laboratorio: Novartis Europharm Limited.

Grupo terapéutico. Denominación: otros agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE18.

Vía de administración: Oral.

Tipo de dispensación: DH (Diagnóstico Hospitalario).

Información de registro: Centralizado (EMA).

Presentaciones y precio *			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Comprimidos 5 mg	56	698272	1731,86 €
Comprimidos 10 mg	56	706636	3463,74 €
Comprimidos 15 mg	56	694391	3463,74 €
Comprimidos 20 mg	56	698274	3463,74 €

[*Precios actualizados a Noviembre 2016](#)

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

A fecha de abril de 2016 se consultan fuentes secundarias (Guías de Tratamiento de mielofibrosis), consultar apartado 3.2.b.

Descripción del problema de salud	
Definición	La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por la expansión clonal de una célula madre pluripotente, que origina una proliferación predominante de precursores megacariocíticos y granulocíticos en la médula ósea, que puede ser primaria (idiopática crónica) o secundaria a policitemia vera (PV) o trombocitopenia esencial (TE) en las que hay un aumento de la fibrosis medular (1).
Principales manifestaciones clínicas	La presentación clínica de la mielofibrosis está relacionada con su mecanismo fisiopatológico y la sintomatología es uno de los factores limitantes para desarrollar una vida normal. Las manifestaciones clínicas son: esplenomegalia (dolor abdominal, alteraciones en la función gastrointestinal, dificultad en el movimiento corporal, saciedad temprana, disminución del peso), citopenias por la elevación de citoquinas y secuestro esplénico, que pueden ser: anemia (la más característica), leucocitosis o trombocitosis o leucopenia o trombocitopenia, sudoración nocturna, pérdida de peso y fiebre (estado hipermetabólico del organismo). Las complicaciones que pueden surgir son: hipertensión portal, hematopoyesis extramedular, enfermedad tromboembólica, endurecimiento e inflamación del tejido óseo, gota o leucemia mieloide aguda.
Incidencia y prevalencia	La incidencia de mielofibrosis primaria se estima entre 0.4 – 1.4 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. Ocurre con mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas de la vida, aunque existen casos erráticos infantiles y hasta un 15% de pacientes son menores de 50 años al diagnóstico.

Evolución / Pronóstico	<p>El pronóstico de supervivencia es variable en función de las características basales de los pacientes, que puede ser determinado a través de tres índices:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IPSS (International Prognostic Scoring System), para la clasificación pronóstica inicial, es decir, aplicable en el momento del diagnóstico. - DIPSS (Dynamic International Prognostic models Scoring System), para la reevaluación del pronóstico de los pacientes en cualquier momento de su evolución. - DIPSS –plus (Dynamic International Prognostic models Scoring System). <table border="1" data-bbox="432 454 1361 1171"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 454 772 595">Variables (cada una vale un punto)</th> <th data-bbox="772 454 971 595">IPSS</th> <th data-bbox="971 454 1147 595">DIPSS (1 punto cada una excepto Hb=2 puntos)</th> <th data-bbox="1147 454 1361 595">DIPSS-plus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 595 772 1171"> <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Hb < 10 g/dl • Leucocitosis > 25x10⁹ /l • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales </td> <td data-bbox="772 595 971 1171"> 0 Bajo Riesgo (supervivencia media 11.3 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 7.9 años) </td> <td data-bbox="971 595 1147 1171"> 0 Bajo Riesgo 1-2 Riesgo intermedio-1 3-4 Riesgo intermedio-2 5-6 Alto riesgo </td> <td data-bbox="1147 595 1361 1171"> 0 Bajo Riesgo (supervivencia media 15.4 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 6.5 años) 2-3 Riesgo intermedio-2 (supervivencia media 2.9 años) ≥ 4 Alto riesgo (supervivencia media 1.3 años) </td> </tr> </tbody> </table> <p>DIPSS-plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas < 100x10⁹ /l • Requerimientos transfusiones de concentrados hematíes • Cariotipo desfavorable* <p>* Cariotipo complejo ó dos alteraciones que incluyan: +8, -7/7q-, i(17q), inv (3), -5/5q-12p-, 11q23</p> <p>Estos criterios pronósticos se aplican también a los enfermos con MF postPV y post-TE, al carecerse de sistemas pronósticos específicos para estos tipos de Mielofibrosis.</p> <p>Solo el 20% de los pacientes evolucionarán hacia leucemia aguda, la mayoría incluidos en los grupos pronósticos desfavorables. Factores como la leucocitosis intensa, la plaquetopenia o ciertas alteraciones citogenéticas (fundamentalmente las que afectan a los cromosomas 5, 7 y 17) pueden ser predictivas de esta evolución.</p>	Variables (cada una vale un punto)	IPSS	DIPSS (1 punto cada una excepto Hb=2 puntos)	DIPSS-plus	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Hb < 10 g/dl • Leucocitosis > 25x10⁹ /l • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales 	0 Bajo Riesgo (supervivencia media 11.3 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 7.9 años)	0 Bajo Riesgo 1-2 Riesgo intermedio-1 3-4 Riesgo intermedio-2 5-6 Alto riesgo	0 Bajo Riesgo (supervivencia media 15.4 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 6.5 años) 2-3 Riesgo intermedio-2 (supervivencia media 2.9 años) ≥ 4 Alto riesgo (supervivencia media 1.3 años)
Variables (cada una vale un punto)	IPSS	DIPSS (1 punto cada una excepto Hb=2 puntos)	DIPSS-plus						
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Hb < 10 g/dl • Leucocitosis > 25x10⁹ /l • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales 	0 Bajo Riesgo (supervivencia media 11.3 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 7.9 años)	0 Bajo Riesgo 1-2 Riesgo intermedio-1 3-4 Riesgo intermedio-2 5-6 Alto riesgo	0 Bajo Riesgo (supervivencia media 15.4 años) 1 Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 6.5 años) 2-3 Riesgo intermedio-2 (supervivencia media 2.9 años) ≥ 4 Alto riesgo (supervivencia media 1.3 años)						
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Sistema de gradación de la fibrosis medular según la OMS</p> <p>MF-0 Escasas fibras de reticulina sin intersecciones, correspondientes al estroma normal.</p> <p>MF-1 Red de fibras laxa, con muchas intersecciones, especialmente en áreas perivasculares.</p> <p>MF-2 Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, ocasionalmente con haces de fibras colágenas y/o osteosclerosis focal.</p> <p>MF-3 Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, haces gruesos de fibras colágenas y a menudo osteosclerosis.</p>								
Carga de la enfermedad*	<p>Según el Instituto Nacional de Estadística, en España, en el año 2013, hubo 172 defunciones por melofibrosis (2).</p>								

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la mielofibrosis (MF) y la ausencia de un tratamiento eficaz para todas ellas, no existe un tratamiento estándar para la enfermedad. La elección de la modalidad terapéutica más adecuada en cada paciente deberá tener en consideración: a) la gran variabilidad clínica de la MF; b) que el tratamiento de esta enfermedad es por ahora fundamentalmente paliativo (con la excepción del trasplante alogénico); y c) las limitaciones derivadas de la edad, ya que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y, por lo tanto, no son candidatos para terapéuticas intensivas (3).

La primera decisión en relación al manejo de un paciente con MF consiste en valorar si precisa o no tratamiento. Si el paciente está asintomático y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial para el enfermo (por ejemplo: trombocitosis o trombopenia), es factible mantener una conducta expectante y realizar controles periódicos de cara a instaurar tratamiento cuando sea preciso.

En caso contrario, debe determinarse si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, en base a su edad, su estado general y su previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF. En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes con MF de alto riesgo (y edad < 65-70 años) y se considera asimismo en los de riesgo intermedio-2 con fracaso al tratamiento farmacológico o citogenética desfavorable.

Con todo, en la práctica la gran mayoría de enfermos no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de síntomas. Se dispone de diferentes estrategias terapéuticas, que se pueden agrupar en dos apartados: a) tratamiento dirigido a mejorar la anemia; y b) tratamiento para las manifestaciones hiperproliferativas de la MF.

- a) **tratamiento dirigido a mejorar la anemia:** es uno de los problemas clínicos más frecuentes de la MF. Está presente en una cuarta parte de los pacientes al diagnóstico y hasta un 70% de ellos la desarrollarán durante el curso de la enfermedad.

1. Agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE)

El tratamiento inicial dependerá de los niveles séricos basales de eritropoyetina. Si éstos son inadecuados al grado de anemia (en la práctica, < 125 U/L), el fármaco de elección es un agente estimulante de la eritropoyesis (*darbepoetina alfa* 150-300 µg/semana).

Se obtienen alrededor de un 50% de respuestas en estos pacientes, muchas de ellas duraderas. Las respuestas se observan pronto, en los tres primeros meses de tratamiento, por lo que una falta de respuesta tras ese período es criterio de suspensión del tratamiento.

2. Tratamiento anabolizante

Si los niveles basales de eritropoyetina son altos (≥ 125 U/L) se recomiendan los fármacos anabolizantes de entrada, ya que con ellos se obtiene un 40-50% de respuestas favorables, que con frecuencia se acompañan de un incremento en la cifra de plaquetas. El más utilizado es el *danazol*. La mayoría de las respuestas aparecen entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento.

3. Agentes inmunomoduladores (IMiDs)

Los agentes inmunomoduladores como *talidomida* o *lenalidomida* en combinación con corticoides a dosis bajas (30 mg/día el primer mes, con retirada progresiva en los siguientes dos meses) mejoran la anemia en una cuarta parte de los casos y pueden elevar la cifra de plaquetas, pero suelen ser poco eficaces para el control de la esplenomegalia. Sin embargo, provocan frecuentes efectos adversos, como la neuropatía, el estreñimiento y la aceleración mieloproliferativa en el caso de la talidomida o la mielosupresión y la erupción cutánea con la lenalidomida.

En presencia de delección 5q se debería utilizar de elección lenalidomida. Sería interesante realizar FISH para detectar presencia de dicha alteración en todos los casos de MF primaria o secundaria.

La pomalidomida podría ser en un futuro próximo el IMiD de elección en pacientes JAK2 V617F positivos, con esplenomegalia <10 cm. bajo el reborde costal y <5 % blastos circulantes (5).

4. Tratamiento con corticoides

Se suele emplear la *prednisona*, a una dosis inicial de 30 mg/día (se han recomendado dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día), con reducción tras unas semanas en caso de respuesta a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg al día. El tratamiento corticoideo parece ser más efectivo en los casos de hemólisis demostrada, alteraciones autoinmunes asociadas o presencia de nódulos linfoides en la biopsia de médula ósea.

5. Otros

El interferón α -2a pegilado mejora los niveles de hemoglobina, especialmente en pacientes en fases iniciales de la enfermedad. Regular tolerancia. El interferón es el tratamiento indicado en pacientes embarazadas.

- b) **tratamiento para las manifestaciones hiperproliferativas de la MF:** en los enfermos con síntomas constitucionales, leucocitosis y/o trombocitosis o molestias derivadas del aumento del tamaño del bazo, el tratamiento citorreductor oral constituye la primera opción terapéutica.

1. Citorreducción con hidroxiurea

El fármaco más utilizado es la *hidroxiurea*, a una dosis inicial de 500 mg/día, que posteriormente se ajusta en función de la tolerancia hematológica. En algunos casos, además de controlar los signos de proliferación, se observa una mejoría de la anemia. No obstante, en otras ocasiones su uso acentúa la intensidad de la anemia y obliga a reducir o suspender su administración, o a añadir algún agente eritropoyético. La hidroxiurea permite obtener un buen control de la esplenomegalia en alrededor de un 40% de los casos, con una duración mediana de la respuesta de un año.

2. Otros agentes quimioterápicos

Otros agentes citorreductores tienen un papel limitado en el manejo de la MF, como el *busulfán* (toxicidad hematológica), o el *melfalán* (efecto leucemógeno).

3. Esplenectomía y radioterapia esplénica

Hasta fecha reciente, las opciones terapéuticas para los casos de esplenomegalia refractaria al tratamiento citorreductor eran limitadas y se asociaban a importantes efectos adversos. Así, la esplenectomía en la MF tiene una elevada morbilidad y una mortalidad perioperatoria entre el 5 y el 10%, debido principalmente a complicaciones hemorrágicas (hemoperitoneo), infecciones y, con menor frecuencia, a trombosis.

En cuanto a la radioterapia esplénica, es eficaz en el control transitorio del dolor (durante unos 6 meses), pero en un tercio de los casos provoca pancitopenia severa y prolongada, asociada a cierta mortalidad.

4. Inhibición de la vía JAK/STAT

Ruxolitinib es el único fármaco inhibidor de las tirosinacinasas JAK que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias europeas para los pacientes adultos con MF

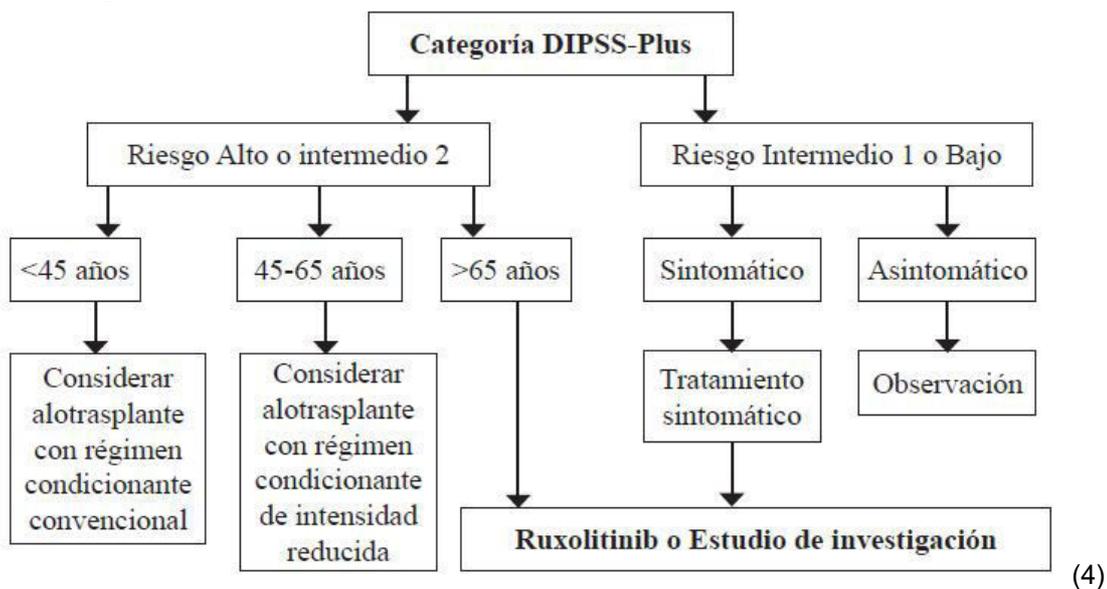
primaria o secundaria a una TE o PV que presentan esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales.

A modo de resumen en la siguiente tabla se muestran los tratamientos anteriormente descritos (3):

Tabla 5.7. Opciones de tratamiento en la mielofibrosis

Abstención terapéutica	
Tratamiento de la anemia	Agentes eritropoyéticos (darbepoetina 150-300 µg/día)
	Anabolizantes (danazol 600 mg/día inicio)
	Corticoides (prednisona 0.5-1 mg/kg/día)
	Agentes inmunomoduladores ± prednisona (talidomida 50 mg/día, lenalidomida 10 mg/día)
Tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas	Agentes citorreductores (hidroxiurea 0.5 a 2 g/día)
	Esplenectomía
	Irradiación esplénica
	Inhibidores de JAK (eg. Ruxolitinib: 5, 15 o 20 mg/12h según cifra de plaquetas).
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	

Según las **Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología** (2015) (4), se plantea el siguiente algoritmo y tratamientos para la sintomatología:



Sintoma	Tratamiento	Dosis	% Respuesta	Comentario
Anemia	Eritropoyetina	10 000 UI 3 veces/sem.	20-40%	Eficaz si niveles séricos EPO <125U/L
	Darbapoyetina	150mg/sem.		Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 sem. Suspender si no respuesta a 3 meses
	Prednisona	15-30 mg/día		
	Nandrolona	50mg IM/mes		
	Danazol	200-600 mg/día		Evaluar eficacia a 6 meses Evaluación prostática Monitorear toxicidad hepática
	Talidomida	50mg/día	Combinar con bajas dosis deltisona	
	Lenalidomida (si del (5)(q31))	10 mg/día x 21 de cada 28 días	20-40%	5mg/día si plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L Combinar prednisona oral 15-30 mg/d
Espleno- megalia	Hidroxiurea		40% (respuesta transitoria)	Ver esquemas terapéuticos
	Cladribine	0,1 mg/kg/d x 7 días 5mg/m ² x 5 días		
	Radioterapia			5-10% mortalidad
	Esplenectomía			Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
	Ruxolitinib			Ver página 40
Síntomas constitu- cionales				
	Ruxolitinib			Ver página 40

(4)

Según la guía **“Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis”** de la **British Journal Hematology** (2012) (5):

Para el tratamiento médico de la esplenomegalia de la mielofibrosis:

- Hidroxicarbamida (en ausencia de citopenias) (6)
- Talidomida y prednisolona (en presencia de citopenias) (7). Considerar lenalidomida (si es anémico con recuento de plaquetas > 100 x 10⁹/l) (8).

En la revisión realizada de dicha guía en 2014, se recomienda ruxolitinib como terapia de primera línea en la esplenomegalia sintomática y/o en los síntomas relacionados con la enfermedad a pesar de la mutación JAK2 V617F. (evidencia grado 1A).

Para el tratamiento de la anemia:

Eritropoyetina recombinante debe ser considerado en pacientes anémicos con mielofibrosis primaria (PMF) inadecuadamente bajos niveles de eritropoyetina (<125 U / l). Las respuestas son

más probables en las personas con anemia relativamente moderada (nivel de evidencia 2, grado B).

rEPO se debe iniciar a una dosis de 10 000 unidades tres veces a la semana (o darbepoetina 150 mg por semana), doblando a 20 000 tres veces por semana (darbepoetina 300 mg semanal) después de 1-2 meses en ausencia de una respuesta temprana. El tratamiento debe interrumpirse al cabo de 3-4 meses si no se produce ninguna respuesta (nivel de evidencia 2, grado B).

Danazol debe ser considerada como una opción terapéutica para mejorar la concentración de hemoglobina de los pacientes con mielofibrosis y dependiente de transfusiones anemia (Nivel de evidencia 2, Grado B).

La dosis inicial recomendada es de 200 mg al día, con una escalada gradual de la dosis, dependiendo de la tolerabilidad y el peso del paciente (hasta un máximo de 600 mg al día para los pacientes <80 kg y 800 mg para pacientes > 80 kg) (Nivel de evidencia 2, Grado B).

Los pacientes deben ser tratados por un periodo mínimo de 6 meses. Los pacientes que respondieron deben mantenerse por un período de 6 meses en 400 mg al día antes de la titulación hasta la dosis al mínimo necesario para mantener una respuesta (nivel de evidencia 2, Grado B).

Pruebas de función hepática deben ser controlados al menos mensualmente al principio y ecografía hepática se recomienda cada 6-12 meses para excluir malignidad hepática (nivel de evidencia 2, Grado C).

Los pacientes varones deben ser examinados para el cáncer de próstata antes y durante el tratamiento (nivel de evidencia 2, Grado B).

Para la terapia mielosupresora:

Hidroxicarbamida es la primera línea de elección para el control de las manifestaciones de hiperproliferación de la mielofibrosis (Nivel de evidencia 2, Grado B).

Anagrelida debe utilizarse con precaución en pacientes con MF establecida (Nivel de evidencia 2, Grado B).

IFN- α en pacientes PMF debe limitarse a los casos con enfermedad en fase temprana con características de la enfermedad más proliferativas (Nivel de evidencia 2, Grado B) (9).

Las dosis altas de partida de IFN- α convencional son muy mal toleradas en PMF y deben evitarse. Cuando se utiliza convencionales IFN- α , se recomienda comenzar en 1 · 5 millones de unidades tres veces por semana y aumentar a un máximo de 15 millones de unidades / semana según la tolerancia. Si se utiliza pegilado-IFN, Alfa2a es el agente recomendado (nivel de evidencia 2, Grado B).

En UpToDate (2016) (10):

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) es la única modalidad de tratamiento con un potencial curativo en PMF. Otras opciones de tratamiento son paliativos y dirigido al manejo de los síntomas. La mayoría de los pacientes no serán candidatos para HCT y su cuidado se centrarán en el alivio de los síntomas.

El tratamiento inicial de los pacientes con PMF está dictada en gran medida por el riesgo de progresión de la enfermedad y la supervivencia global estimada según los cálculos de índices pronósticos (algoritmo). Se utiliza el Sistema Dinámico Intenacional de Puntaje Pronóstico (DIPSS Plus). Los pacientes asintomáticos se siguen con expectación. Para los pacientes con síntomas generalizados debido al muy bajo o de bajo riesgo PMF, se sugiere hidroxiurea en lugar de otros agentes (Grado 2C). La hidroxiurea produce una reducción en el tamaño del bazo, el control de la trombocitosis y leucocitosis, y/o control de los síntomas constitucionales (por ejemplo, dolor de huesos, fiebre, prurito). Para aquellos con anemia importante, se pueden utilizar andrógenos (danazol).

Algorithm for the initial management of primary myelofibrosis

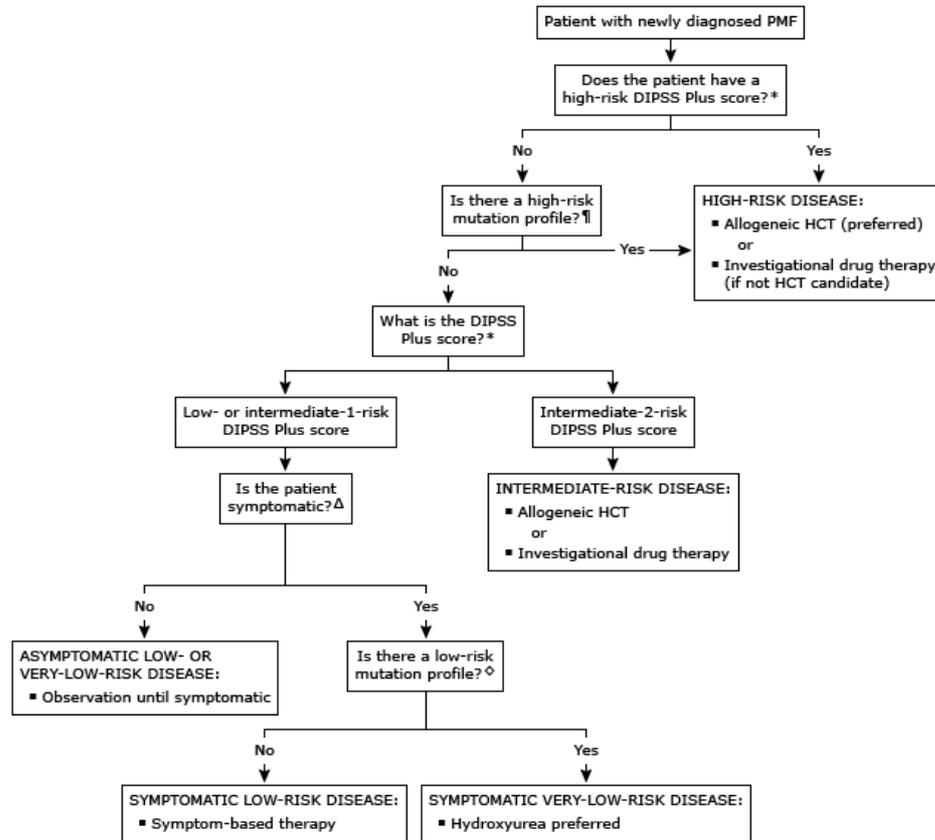


Imagen Uptodate (2016) (10)

3498 TEFFERI

BLOOD, 31 MARCH 2011 • VOLUME 117, NUMBER 13

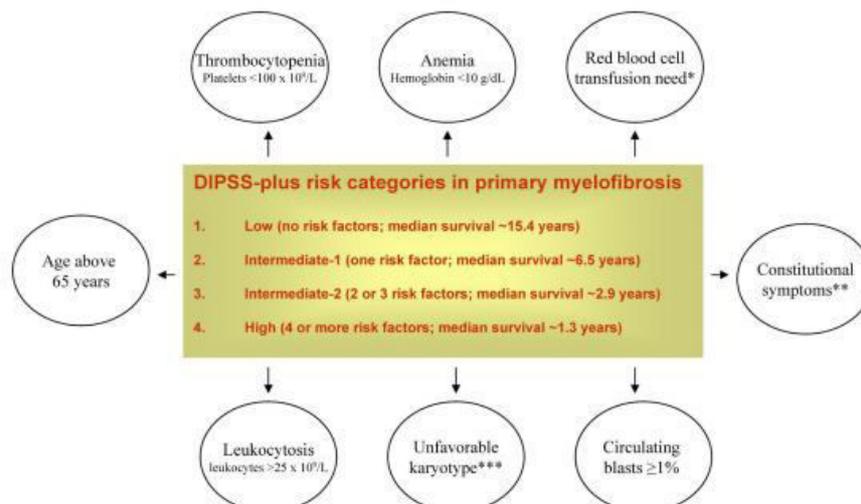


Figure 1. The Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) plus prognostic model for primary myelofibrosis (PMF). The DIPSS and prognostic model for PMF uses 8 risk factors for inferior survival: age > 65 years, hemoglobin level < 10 g/dL, leukocyte count > 25 × 10⁹/L, circulating blasts ≥ 1%, presence of constitutional symptoms, presence of unfavorable karyotype, platelet count < 100 × 10⁹/L, and the presence of red cell transfusion need.⁴⁰ *Please note that a transfusion-dependent patient automatically has 2 risk factors because of transfusion need (1 risk point) and hemoglobin level < 10 g/dL (1 risk point). **Constitutional symptoms constitute weight loss > 10% of baseline value in the year preceding diagnosis, unexplained fever, or excessive sweats persisting for > 1 month.²⁶ ***Unfavorable karyotype constitutes complex karyotype or sole or 2 abnormalities that include +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q- 12p-, or 11q23 rearrangement.⁴¹

Imagen Uptodate (2016) (10)

Myelofibrosis treatment algorithm

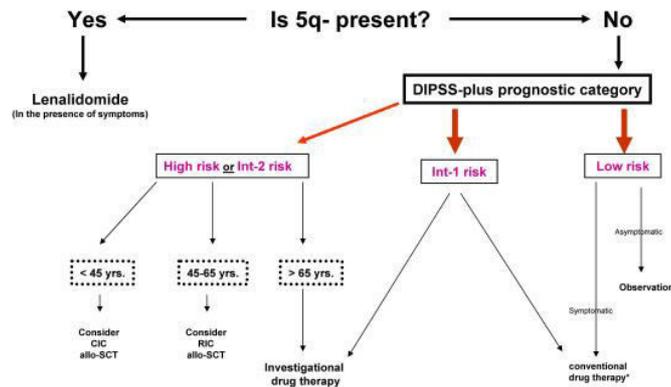


Figure 2. Risk-adapted therapy in primary myelofibrosis. DIPSS-plus indicates Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-plus prognostic model for primary myelofibrosis²⁰. Int, intermediate; yrs, years; CIC, conventional-intensity conditioning; RIC, reduced-intensity conditioning; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation. *Conventional drug therapy includes erythropoiesis-stimulating agents, androgens, danazol, corticosteroids, thalidomide, lenalidomide, hydroxyurea, and cladribine. Please see text about which agent is used when.

Imagen Uptodate 2016 (10)

Contemporary treatment algorithm in essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV)

(all patients with polycythemia vera require phlebotomy to a hematocrit target of <45%)

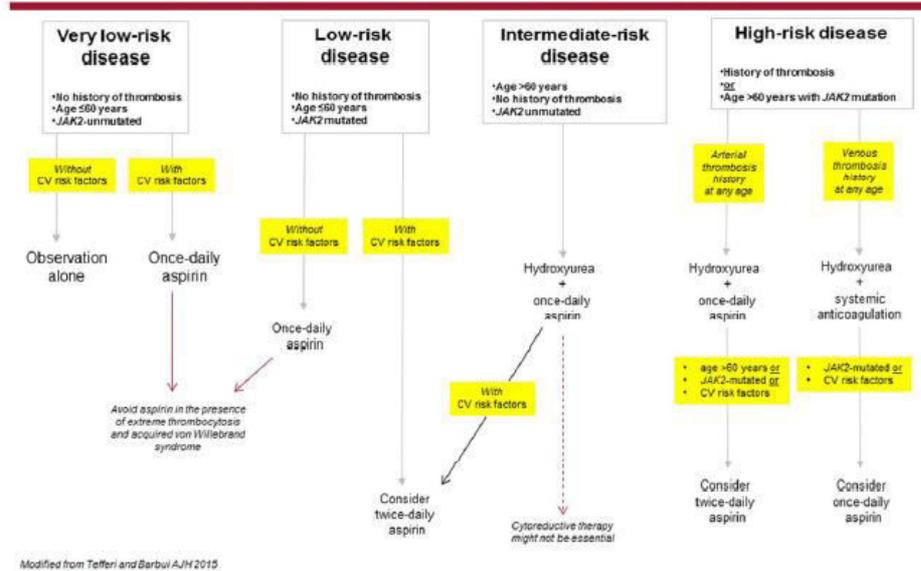


Figure 1. Contemporary treatment algorithm in essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV).

Ayalew Tefferi, MD et al. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am. J. Hematol. 91:50–58, 2016.DOI: 10.1002/ajh.24221 (11).

Guía NICE (2016) (12):

Ruxolitinib se recomienda como una opción para el tratamiento de la esplenomegalia o síntomas relacionados con la enfermedad en adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial, únicamente en personas con intermedio-2 o enfermedad de alto riesgo.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Se exponen en la tabla siguiente las características diferenciales más destacadas de ruxolitinib frente a las alternativas para la misma indicación.

Nombre	Ruxolitinib (13)	Hidroxiurea (14)	Talidomida (15)	Lenalidomida (16)	Pomalidomida (17)	Cladribina (18)	Interferon alfa (19)	Busulfan (20)	Melfalan (21)
Presentación	5, 10, 15 y 20 mg comprimidos	500 mg cápsulas	50 mg cápsulas	5, 10, 15, 20, 25 mg cápsulas	3 y 4 mg cáps. 2 mg cáps. (med. extranjera)	2 mg/ml vial 5 ml	135 ó 180 mcg solución inyectable	2 mg comprimidos	2 mg comprimidos
Posología	Dosis inicial dependiente de plaquetas: 100.000 -200.000/ mm ³ 15 mg/12 h > 200.000/mm ³ 20 mg/12 h	5-15 mg/kg/24 horas	50 mg/día + prednisona 3 meses: 1 ^{er} mes 0,5 mg/kg/d 2 ^o mes 0,25 mg/kg/día 3 ^{er} mes 0,125 mg/kg/día	La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. No debe iniciarse si el RAN es < 0,5 x10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas es < 25 x 10 ⁹ /l	2 mg/día sola o 0,5 mg/día con corticoides	0,10 mg/kg/d vía IV por infusión continua de 7 días ó 5 mg / m ² / día por vía IV durante 2 h durante cinco días consecutivos ciclos cada 4 semanas	1 vial 1 vez por semana por vía sc	2-4 mg /día	vía oral dosis total inicial de 2,5 mg / 3 veces / semana hasta un máximo de 2,5 mg/día
Indicación aprobada en FT	Tratamiento esplenomegalia o síntomas relacionados en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria	Tratamiento de síndromes mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, trombocitemia esencial y policitemia vera)	Tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis	Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas (16)	Tratamiento mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que haya recibido al menos dos tratamientos previos (lenalidomida y bortezomib)	Tratamiento de leucemia de células pilosas	Tratamiento de la hepatitis B y C crónica	Tratamiento de la trombocitemia esencial y mielofibrosis	Tratamiento melanoma maligno, sarcoma tejidos blandos, mieloma múltiple, cáncer de ovario y neuroblastoma en la infancia
Efectos adversos más frecuentes	Anemia, trombocitopenia, neutropenia. Reacciones no hematológicas más frecuentes: mareos, cefaleas, aumento de peso, hipercolesterolemia	Fallo médula ósea, disminución linfocitos CD4, leucopenia, trombocitopenia y anemia, trastornos gastrointestinales, de la piel y del tejido subcutáneo, renales y urinarios	Leucocitosis, neutropenia y trombocitosis, estreñimiento, edema y parestias	Trombocitopenia, neutropenia, diarrea, estreñimiento, náuseas, prurito, exantema, fatiga y espasmos musculares	Mielosupresión	Mielosupresión: neutropenia, trombocitopenia, náuseas y vómitos	Depresión, ansiedad, mialgia, artralgia, cefaleas, dificultad para concentrarse, alopecia, prurito, disnea y tos	Leucopenia y trombocitopenia, toxicidad pulmonar, náuseas, vómitos, diarrea, hiperbilirrubinemia y amenorrea	Trombocitopenia, leucopenia y anemia e infecciones
Utilización de recursos	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	Requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día
Conveniencia	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración intravenosa	Administración subcutánea	Administración oral	Administración oral
Otras características diferenciales	Indicación en ficha técnica	Indicación en ficha técnica y utilizado en post-esplenectomía	Utilizado en tto de esplenomegalia, anemia y trombocitopenia en pacientes con mielofibrosis	Indicación en ficha técnica y utilizado también en la esplenomegalia en pacientes refractarios a talidomida	Utilizado en el tratamiento de la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia	Utilizado para la reducción de la hepatomegalia trombocitosis y post-esplenectomía	Utilizado para la reducción de la esplenomegalia (baja eficacia)	No se utiliza	Utilizado para la reducción de la esplenomegalia y trombocitosis

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2 (valores CI50 de 3,3 nM y 2,8 nM para los enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

Ruxolitinib inhibe la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, en un rango de CI50 de 80-320 nM.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA (13)

- Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial (19/04/2012).
- Tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea (22/01/2015).

FDA (22).

- Tratamiento de pacientes con riesgo alto o intermedio, incluyendo mielofibrosis primaria, post-PV y post-TE (Aprobación inicial a fecha 16/11/2011).
- Tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en mielofibrosis es de 15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas >200.000/mm³.

Existe información limitada para recomendar una dosis inicial en pacientes con recuentos de plaquetas entre 50.000/mm³ y <100.000/mm³. La dosis inicial máxima recomendada en estos pacientes es de 5 mg dos veces al día y al ajustar la dosis estos pacientes se deben controlar cuidadosamente.

Las dosis se pueden ajustar en base a la seguridad y la eficacia. Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/mm³ o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm³. Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 100.000/mm³, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Si se considera que la eficacia es insuficiente y los recuentos sanguíneos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta una dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no se debe aumentar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y después no más frecuentemente que a intervalos de 2 semanas. La dosis máxima de ruxolitinib es de 25 mg dos veces al día.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ruxolitinib en niños hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No se recomiendan ajustes de dosis adicionales en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día. Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con enfermedad renal avanzada (ERA) que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con ERA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15- 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. No existen datos disponibles sobre la dosis recomendada para pacientes que están en tratamiento en diálisis peritoneal o en hemofiltración venovenosa continua.

Insuficiencia hepática: En pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. En los pacientes diagnosticados de insuficiencia hepática se deben realizar hemogramas completos, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos mientras están tratados con ruxolitinib, y controlarlos al menos cada semana o cada dos semanas durante las primeras 6 semanas tras el inicio del tratamiento con ruxolitinib y posteriormente según esté indicado clínicamente, cuando la función hepática y los hemogramas se hayan estabilizado. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Ruxolitinib se absorbió en los ensayos clínicos rápidamente después de la administración oral con una concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada en aproximadamente 1 hora tras la administración. La absorción oral como ruxolitinib o metabolitos formados después del primer paso, es 95% o superior. La C_{max} media de ruxolitinib y la exposición total (AUC) aumentaron de forma proporcional en un rango de dosis únicas 5-200 mg. No se observó un cambio clínicamente relevante en la farmacocinética de ruxolitinib tras la administración con una comida con alto contenido graso. La C_{max} media disminuyó moderadamente (24%) mientras que la AUC media se mantuvo casi inalterada (aumento de un 4%) tras la administración con una comida con alto contenido graso.

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 75 litros en pacientes con MF. A concentraciones clínicamente relevantes de ruxolitinib, la unión a proteínas plasmáticas in vitro es de aproximadamente un 97%, mayoritariamente a albúmina. Un estudio de autorradiografía del cuerpo entero en ratas ha mostrado que ruxolitinib no cruza la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

Metabolizado principalmente por CYP3A4 (>50%), con una contribución adicional de CYP2C9. En el plasma, se encuentran dos metabolitos principales y activos representando el 25% y el 11% de la AUC original. Estos metabolitos tienen desde la mitad hasta una quinta parte de la actividad farmacológica relacionada con el JAK respecto al compuesto original. La suma total de todos los metabolitos activos contribuye en un 18% de la farmacodinámica total de ruxolitinib. A concentraciones clínicamente relevantes, ruxolitinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 y no es un inductor potente de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en base a los estudios in vitro. Los datos in vitro indican que ruxolitinib puede inhibir P-gp y BCRP.

Eliminación

Ruxolitinib se elimina principalmente mediante metabolismo. La vida media de eliminación de ruxolitinib es de aproximadamente 3 horas. Tras una dosis oral única la eliminación se realizó predominantemente mediante metabolismo, un 74% eliminada por la orina y un 22% por vía fecal.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (30/03/2016) (23). En él se describe dos ensayos pivotaes fase III y otro en fase I/II.

En fecha 14/04/2016, se realizó una búsqueda bibliográfica en el apartado de Pubmed "Clinical Queries" utilizando el descriptor "ruxolitinib AND myelofibrosis" Se obtuvieron en la opción de Clinical Study Therapy (narrow) 20 resultados de los cuales dos corresponden a los ensayos pivotaes fase III:

- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807. doi: 10.1056/NEJMoa1110557 (24).

- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK. et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556 (25).

El resto de artículos hacen referencia a revisiones de los ensayos pivotaes, análisis de subgrupos y un estudio randomizado de dosis en la población japonesa.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables empleadas en el ensayo clínico COMFORT-I (24)			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Reducción del volumen del bazo \geq 35% a la semana 24	Proporción de pacientes que logró una reducción \geq 35% del valor inicial en el volumen del bazo en la semana 24, según lo medido por resonancia magnética (MRI) o por tomografía computerizada (TC)	Intermedia

VARIABLES SECUNDARIAS	Mantenimiento de la reducción de volumen del bazo	Duración del mantenimiento de una reducción $\geq 35\%$ del valor inicial en el volumen del bazo entre los sujetos inicialmente asignados al azar al grupo de tratamiento ruxolitinib, medido por resonancia magnética (o TC)	Intermedia
	Reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas	Proporción de sujetos que tuvieron una reducción $\geq 50\%$ del valor basal en la puntuación total de síntomas en la semana 24, medido mediante el MFSAF v2.0 modificado	Final
	Cambio en la puntuación total de los síntomas (%)	Cambio desde el inicio a la semana 24 en la puntuación total de síntomas, según lo medido por el MFSAF v2.0 modificado	Final
	Supervivencia global (OS)*	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa	Final
Exploratoria a	Carga alelo JAK2V617F	El porcentaje de JAK2V617F alelo mutante con respecto al total de JAK2. La carga alelo JAK2V617F se midió en la sangre total al inicio del estudio y en las semanas 24 y 48	Intermedia
Exploratoria b	Independencia de transfusión	Se mide la media del número de transfusiones por mes en pacientes transfundidos durante el tratamiento aleatorizado	Intermedia
Exploratoria c	Resultados informados por los pacientes	Se mide en la semana 24 mediante cuestionarios: EORTC QLQ-C30, PROMIS Fatigue Scale y Patient Global Impression of Change (PGIC) Scores	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
VARIABLES SECUNDARIAS	Incidencia y severidad de los eventos adversos	La toxicidad se clasifica según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) Version 4.0.	Final
<p>* Aunque la supervivencia global no se determinó como variable principal del estudio, se considera la variable más relevante, se obtuvieron datos maduros tras un largo periodo de seguimiento del ensayo. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, quality life questionnaire. MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form. PROMIS- Patient Reported Outcomes Measurement Information System. PGIC- Patient Global Impression of Change</p>			

Tabla 2.
Variables empleadas en el ensayo clínico COMFORT-II (25)

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 48	Proporción de pacientes que logró una reducción $\geq 35\%$ del valor inicial en el volumen del bazo en la semana 48, según lo medido por resonancia magnética (MRI) o por tomografía computerizada (TC)	Intermedia
Variable secundaria	Reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 24	Proporción de pacientes que logró una reducción $\geq 35\%$ del valor inicial en el volumen del bazo en la semana 48, según lo medido por resonancia magnética (MRI) o por tomografía computerizada (TC)	Intermedia
Otras variables secundarias	Mantenimiento de la reducción de volumen del bazo	Duración del mantenimiento de la reducción del volumen del bazo (DoMSR) $\geq 35\%$ del valor inicial. DoMSR se define como el intervalo entre la primera medición del volumen del bazo que es $\geq 35\%$ de reducción de la línea de base y la primera exploración que ya no = reducción del 35% y que se trata de un aumento $> 25\%$ durante el nadir. Se evaluó el uso de la estimación de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamiento. El análisis se realizó sólo para los sujetos que obtuvieron una reducción superior al 35% en volumen del bazo.	Intermedia

	Tiempo hasta producirse la primera reducción de volumen	Intervalo de aleatorización y la fecha de la primera resonancia que muestra una reducción del 35%	Intermedia
	Cambio en la histomorfología de la médula ósea	Porcentaje de pacientes con histomorfología de médula ósea en la semana 48. Se tabularon por grado de fibrosis en el momento basal y en la semana 48 (después de la línea de base)	Intermedia
	Supervivencia libre de progresión (PFS)	Se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización, inicio de tto hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad incluyendo la muerte por cualquier causa	Intermedia
	Leucemia libre de supervivencia (LFS)	Intervalo de tiempo entre la aleatorización y la fecha de la médula ósea, recuento de blastos del 2% o superior o la fecha del primer recuento de blastos del 20% o mayor que fue confirmado después de 8 semanas	Intermedia
	Supervivencia global (OS)*	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa	Final
Exploratoria a	Functional Assessmet of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)	Se mide en la semana 48 los síntomas de los pacientes de los dos brazos de tratamiento	Intermedia
Exploratoria b	Time to definitive deterioration for ECOG and patient-reported outcome (PRO)	Se mide en la semana 48 si los pacientes mejoraron en su condición física y el funcionamiento	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variabes secundarias	Incidencia y severidad de los eventos adversos	La toxicidad se clasifica según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) Version 4.0.	Final

* Aunque la supervivencia global no se determinó como variable principal del estudio, se considera la variable más relevante, se obtuvieron datos maduros tras un largo periodo de seguimiento del ensayo.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayos Clínicos Pivotaes de Ruxolitinib en Mielofibrosis primaria o secundaria

	Tabla n° 1. Variables empleadas en el ensayo clínico COMFORT-I: Srdan Verstovsek, M.D., et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 March 1; 366(9): 799–807. doi:10.1056/NEJMoa1110557. (Phase 3) (24)
	<p>-N° de pacientes: fueron aleatorizados 309 pacientes en proporción 1:1, 155 en el grupo ruxolitinib y 154 en el grupo placebo.</p> <p>-Diseño: Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes del grupo experimental fueron tratados con dosis oral de 15 mg o 20 mg dos veces al día dependiendo del recuento basal de plaquetas ($100-200 \times 10^9 / l$ o $> 200 \times 10^9 / l$ respectivamente).</p> <p>Los pacientes tratados con placebo que cumplieron con los criterios especificados por protocolo para el cruzamiento podrían comenzar la dosificación de 5 mg o 10 mg cada 12 horas si los recuentos de plaquetas fuesen inferiores.</p> <p>La dosis fue ajustada por falta de eficacia o toxicidad excesiva según protocolo. La dosis inicial de ruxolitinib se determinó mediante el recuento basal de plaquetas. Después de la primera 4 semanas de tratamiento, los regímenes de dosis podrían incrementarse mediante 5 mg dos veces al día en pacientes que hayan demostrado una eficacia inadecuada y que cumplan los siguientes tres criterios (la dosis se ajusta en función de la eficacia y seguridad a un máximo de 25 mg cada 12 horas):</p>

1. demostrado una eficacia inadecuada por la longitud del bazo palpable por debajo del reborde costal izquierdo que se había reducido en <40% en la visita de la semana 4 respecto al valor basal
2. El recuento de plaquetas en la semana 4 fue $\geq 150 \times 10^9 / l$ y recuento de plaquetas nunca fue $< 150 \times 10^9 / l$ en una evaluación de laboratorio antes desde la línea de base
3. Los niveles del recuento absoluto de neutrófilos (RNA) se mantuvieron en $\geq 1 \times 10^9 / l$ desde la línea de base.

- **Seguimiento:** Al inicio del estudio en las semanas 12, 24, 36, 48, 60 y 72; y cada 24 semanas a partir de entonces para evaluar el volumen del bazo por resonancia magnética o tomografía computarizada.

Análisis de supervivencia global: al finalizar el estudio y 4 meses después.

-**Criterios de inclusión:** mayores de 18 años, esperanza de vida de al menos 6 meses, diagnóstico de mielofibrosis primaria (PMF), mielofibrosis post-policitemia vera (PPV-MF) o mielofibrosis post-trombocitemia esencial (PET-MF), de acuerdo con los criterios de la OMS de 2008, independientemente de su estado de mutación JAK2. IPSS score de 2 (riesgo intermedio 2) o de 3 o más (alto riesgo). Estado funcional ECOG ≤ 3 . Recuento de blastos en sangre periférica $< 10\%$, recuento absoluto de células CD34+ $> 20 \times 106/l$ y esplenomegalia palpable de ≥ 5 cm o más por debajo del reborde costal, tener la reserva de médula ósea adecuada como lo demuestra un RAN $> 1000 / l$ y un recuento de plaquetas $> 100.000 / l$ sin la ayuda de factores de crecimiento, factores trombopoyéticos o de transfusiones de plaquetas. Los sujetos no pueden haber recibido los factores de crecimiento durante al menos un mes antes de recibir la primera dosis de la medicación del estudio, total de bilirrubina $\leq 2,0$ mg / dl; la alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5$ x LSN institucional; la creatinina $\leq 2,0$ mg / dl. Se incluyeron pacientes con enfermedad refractaria a las terapias disponibles, o con efectos adversos que llevasen a la discontinuación del tratamiento, o que no fuesen candidatos a las terapias disponibles y necesitasen de tratamiento para la enfermedad.

-**Criterios de exclusión:** Las mujeres que están embarazadas o en período de lactancia actualmente, los sujetos con infección bacteriana o viral clínicamente significativa que requieren terapia, los sujetos con NYHA clase III o IV impedimentos, el tratamiento dentro de las últimas 12 semanas anteriores a la selección con andrógenos para tratar los síntomas de MF, los sujetos con un historial conocido de los recuentos de plaquetas $< 50.000 / l$ o RAN $< 500 / l$, excepto durante el tratamiento con terapia citotóxica o irradiación, los sujetos que han tenido la irradiación esplénica en los 3 meses anteriores a la selección, los sujetos con enfermedad cardíaca que, en opinión del investigador puedan poner en riesgo la seguridad del sujeto o el cumplimiento del protocolo.

-**Tipo de análisis:** Análisis por Intención de Tratar (ITT)

- **Cálculo del tamaño muestral:** Se estimó una muestra de 240 sujetos a ser aleatorizados utilizando una relación 1:1.

El criterio de valoración principal de este estudio es la proporción que logró una reducción de $> 35\%$ en volumen del bazo desde el inicio hasta la semana 24. Se suponía que al menos el 30% de los sujetos activos lograría una reducción $> 35\%$ desde el inicio hasta la semana 24, y que la tasa para los sujetos placebo sería no más de 10%. Bajo este supuesto, un tamaño de muestra de 240 sujetos (120 por grupo) proporcionaría una potencia del 97% para detectar una diferencia de trato en el punto final primario a nivel alfa bilateral de 0,05 mediante la prueba de chi-cuadrado. Se determinó que sería necesario para detectar aproximadamente 330 sujetos deberían inscribirse 240. Como resultado final fue 309 pacientes.

Resultados COMFORT-I

Variable principal evaluada en el estudio	Ruxolitinib N=155 (IC95%)	Placebo N=154 (IC95%)	Diferencia	NNT (IC95%)		P
Proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 24 (%)	41.90% (34.2, 49.7)	0.70% (-0.6, 1.09)	41.20%	2.43		0.0001
Variables secundarias	Ruxolitinib N=155 (IC95%)	Placebo N=154 (IC95%)	Diferencia	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	P
Mantenimiento de la reducción de volumen del bazo	26.8% (16.5, 37.1)	-	26.8%	-	3.73	0.0001
Reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas	45.9% (37.9, 54.0)	5.3% (1.7, 8.8)	40.6%	-	2.46	0.0001
Cambio en la puntuación total de los síntomas (%)	56.2%	14.6%	41.6	-	2.40	0.001
Supervivencia global (OS)	6.5%	9.1%		0.67 (0.30-1.50)		0.33

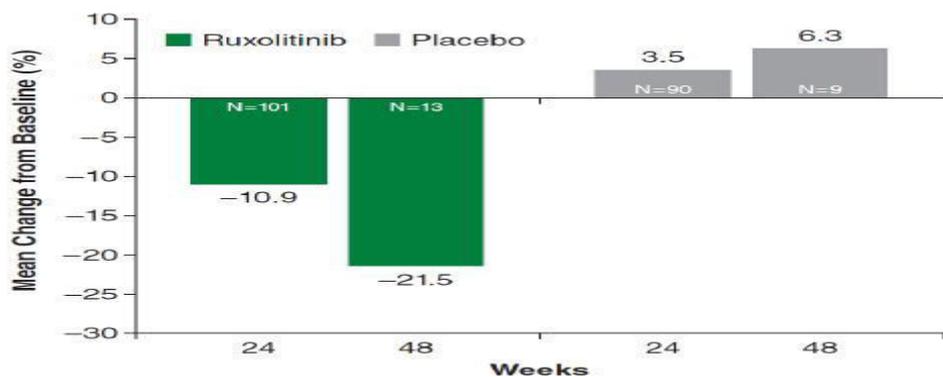
Supervivencia global (OS)	8.4%*	15.7%		0.50 (0.25-0.98)	0.04
Variable exploratoria	Ruxolitinib N=155 (IC95%)	Placebo N=154 (IC95%)	Diferencia	NNT (IC95%)	P
Resultados informados por los pacientes (EORTC QLQ-C30 instrument)	12.3%	3.4%	8.9%	11.24	0.0001

*Análisis post-hoc: datos brutos de eventos ocurridos tras 67 semanas de seguimiento.

Tras dos años de seguimiento se observó una mejora en SG a favor de ruxolitinib, con 27 muertes, versus placebo, 41 muertes (HR=0.58; IC 95%=0.36, 0.95; P=0.03) (26). Tras 3 años, se siguió observando esta mejora en SG a pesar del crossover (HR=0.69; IC 95%=0.46-1.03; P=0.067) (27). Finalmente, tras un seguimiento cinco años, se observaron 69 y 82 muertes en el brazo de ruxolitinib y de placebo, respectivamente (HR=0.69; IC 95%=0.50, 0.96; P=0.025). (28)

Variables exploratorias (29)

a) Exploratoria a: Carga alelo JAK2V617F



Los pacientes en el grupo ruxolitinib tuvieron una media de cambio en porcentaje de disminución en JAK2V617F en las semanas 24 y 48, mientras que los del grupo de placebo tuvieron un significativo porcentaje de aumento en ambos puntos temporales. En el grupo ruxolitinib, el cambio medio porcentual desde el nivel basal fue -10.9% en la semana 24 (N = 101, p <0,0001) y -21.5% en la semana 48 (N = 13; p = 0,0002). Los respectivos valores de la mediana (rangos) fueron - 7,8% (-83,7% al 35,7%) y -16,8% (-91,3% a -2,2%). Sin embargo, la media de cambio es de 3,5% en el grupo de placebo en la semana 24 (N = 90; P = 0,02) y 6.3% en la semana 48 para placebo (N = 9). Los respectivos valores de la mediana (rangos) fueron 1,1% (-23.3% a 100%) y -1.1% (-13.0% a 83.3%). Los cambios en el alelo fueron independientes del subtipo de mielofibrosis y nivel basal JAK2V617F.

b) Exploratoria b: Independencia de transfusión

Supplementary Table S4. Red Blood Cell Transfusions.

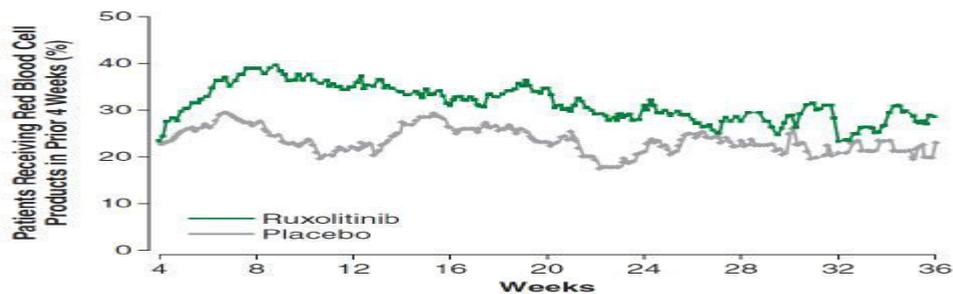
Using International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment response criteria, 41.2% of ruxolitinib-treated and 46.9% of placebo-treated patients who were transfusion-dependent at baseline changed their classification to transfusion-independent on study.

	Ruxolitinib	Placebo
Newly transfusion-independent by IWG criteria, N (%)*	14 (41)	15 (47)
Mean number of transfusions per month in patients transfused during randomized treatment	1.7	2.2

*Patients receiving at least 2 units packed red blood cells during the 4 weeks prior to randomization and no transfusions for at least 8 weeks while receiving randomized treatment. IWG denotes International Working Group.

Supplementary Figure S9B. Patients Requiring Red Blood Cell Transfusions.

The proportion of patients requiring transfusions (1 or more units of red blood cells) increased over the first 8 to 12 weeks of ruxolitinib treatment, then decreased to levels similar to those with placebo by week 24.

**Exploratoria c: resultados informados por el paciente**

Los síntomas de MF se evaluaron utilizando un diario de síntomas, MSAF v2.0. La puntuación total de los síntomas de la línea de base y en el estudio en los períodos de tiempo estipulados se calculó en base a las puntuaciones de seis síntomas: sudores nocturnos, prurito, malestar abdominal, dolor debajo de las costillas en la zona izquierda, sensación de plenitud (saciedad) y dolor muscular / ósea.

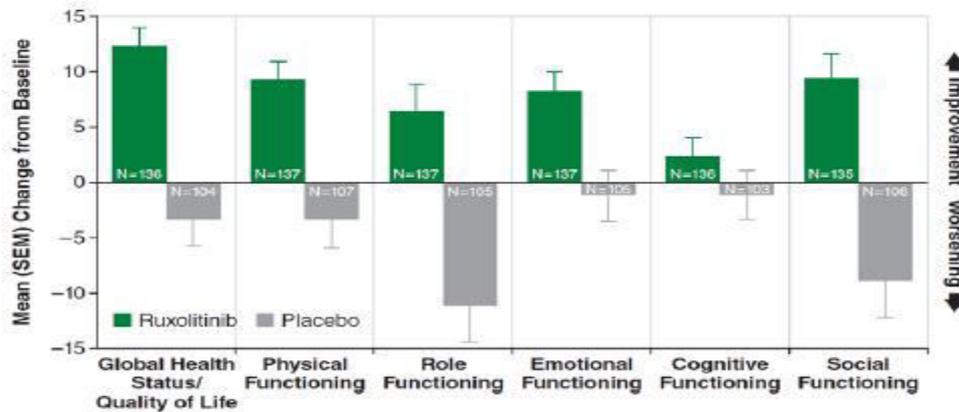
La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría $\geq 50\%$ del valor basal en la puntuación total de los síntomas en la semana 24 (variable secundaria); una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes en el brazo ruxolitinib logró una mejora $\geq 50\%$ del valor basal en la semana 24 de puntuación total de los síntomas en comparación con el grupo placebo (45,9% y 5,3%, respectivamente, $p < 0,0001$ de la prueba de Chi-cuadrado). El tiempo medio de reducción del 50% en la puntuación total de los síntomas fue de menos de 4 semanas entre los pacientes que alcanzaron este nivel de mejora.

El cambio desde el inicio en la puntuación total en la semana 24 (variable secundaria); se observó que los pacientes que recibieron ruxolitinib ($n=129$) mejoraron una media de un 46,1% en la puntuación total de los síntomas (TSS) en la semana 24 con respecto al estado basal (mediana 56,2%; $p < 0,001$), mientras que los que recibieron placebo ($n=103$) empeoraron con una media de un 41,8% (mediana 14,6%; $p < 0,001$).

Resultados por grupo de mutación JAK2: porcentaje de sujetos que logran $\geq 50\%$ de reducción en el TSS desde el inicio hasta la semana 24 y el tiempo medio hasta la primera mayor o igual al

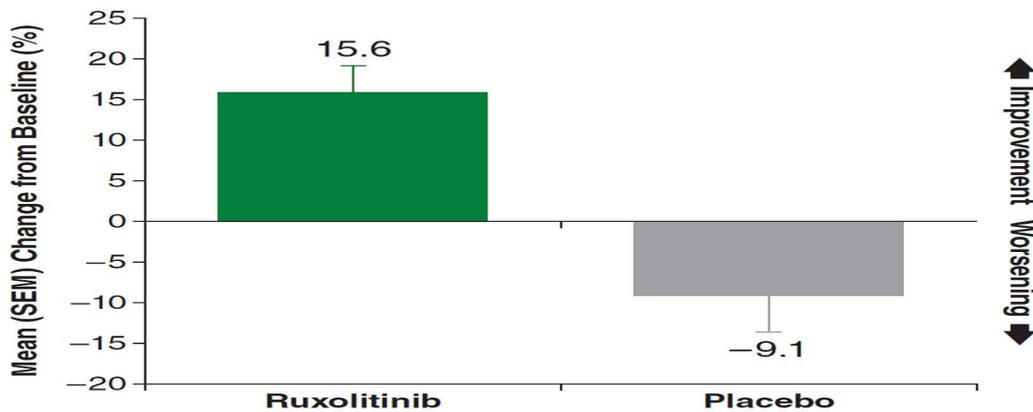
50% de mejora respecto al valor basal en TSS fueron todos a favor del grupo positivo JAK2; 52,3% frente a 28,2% en el grupo negativo JAK2, el 65,1% frente al 29,4%, y 4,0 vs 6,6 semanas (aquí un elevado número de pacientes censurados se observó en el grupo negativo de mutación), respectivamente. (30)

Utilizando el instrumento EORTC QLQ-C30, en la semana 24 el grupo ruxolitinib mostró una mejoría significativa en el estado de salud global y subescalas funcionales en comparación con el grupo placebo, con la excepción de la función cognitiva. Para cada una de las subescalas, el grupo ruxolitinib tuvo una mejora respecto al valor basal, mientras que el grupo placebo tuvo un empeoramiento de la línea basal. En el estudio COMFORT-I, el cambio promedio para el estado de salud / calidad global de la vida fue de 12.3 y -3.4 (P <0,0001) para ruxolitinib y placebo, respectivamente. Sin embargo, el instrumento EORTC QLQ-C30 no ha sido validado en pacientes con MF (29).



Supplementary Figure S3B. Mean Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status and Functional Scales Results at Week 24.

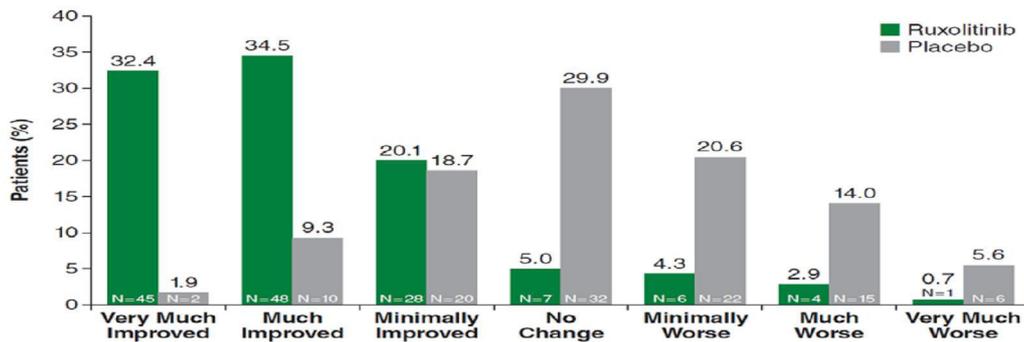
Supplement to: Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012; 366:799-807.



Supplementary Figure S3C. Mean Percent Change in PROMIS Fatigue Scale at Week 24.

Supplement to: Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012; 366:799-807.

En la semana 24, el grupo ruxolitinib muestra una mejora significativa en la media en la escala de fatiga desde el inicio del estudio en comparación con el grupo placebo (15,6% de mejora en el Ruxolitinib grupo y -9,1% empeoramiento en el grupo de placebo; P <0,0001).



Supplementary Figure S3A. Patient Global Impression of Change (PGIC) Scores at Week 24. Supplement to: Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:799-807.

En la semana 24, la mayoría de los pacientes tratados con ruxolitinib calificaron su estado de haber mejorado mucho, mientras que la mayoría de los pacientes tratados con placebo calificaron su estado inalterado o peor.

Tabla nº 2. Variables empleadas en el ensayo clínico COMFORT-II: Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556. A phase 3, randomized, open-label trial of ruxolitinib with the best available therapy in primary or secondary myelofibrosis (25).

-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 219 pacientes en proporción 2:1, 146 en el grupo ruxolitinib y 73 en el grupo de la mejor terapia disponible en ese momento.

-Diseño: Estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

Los pacientes del grupo experimental fueron tratados con dosis oral de 15 mg o 20 mg dos veces al día dependiendo de recuento basal de plaquetas ($100-200 \times 10^9 / l$ o $> 200 \times 10^9 / l$ respectivamente).

Los pacientes tratados con placebo que cumplieron con los criterios especificados por protocolo de cruce podría comenzar la dosificación de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día para los recuentos de plaquetas inferiores.

La dosis fue ajustada por falta de eficacia o toxicidad excesiva por protocolo. La dosis inicial de ruxolitinib se determinó mediante el recuento basal de plaquetas. Después de las primeras 4 semanas de tratamiento, los regímenes de dosis podrían incrementarse mediante 5 mg dos veces al día en pacientes que demostraron una eficacia inadecuada y que cumplan los siguientes tres criterios (la dosis se ajusta en función de la eficacia y seguridad a un máximo de 25 mg dos veces al día):

1. demostrado una eficacia inadecuada por la longitud del bazo palpable por debajo del reborde costal izquierdo que se había reducido en $<40\%$ en la visita de la semana 4 respecto al valor basal
2. El recuento de plaquetas en la semana 4 fue $\geq 150 \times 10^9 / l$ y recuento de plaquetas nunca fue $< 150 \times 10^9 / l$ en una evaluación de laboratorio antes desde la línea de base
3. Los niveles de ANC se mantuvieron en $\geq 1 \times 10^9 / l$ desde la línea de base

-Seguimiento: El tamaño del bazo se evaluó mediante resonancia magnética (o tomografía computarizada) en las visitas de estudio en las semanas 12, 24, 36, y 48 y cada 12 semanas.

Las evaluaciones de calidad de vida se realizaron al inicio y en las semanas 8, 16, 24 y 48.

-Criterios de inclusión: Edad ≥ 18 años, mielofibrosis primaria o mielofibrosis secundaria a policitemia vera o trombocitemia esencial de acuerdo con los criterios de la OMS de 2008, sin tener en cuenta el estado de mutación JAK2, pacientes de alto riesgo (3 o más factores pronósticos) o el nivel de riesgo intermedio 2 (2 o más factores de pronóstico) según el IPSS. Los sujetos debían presentar recuento de blastos en sangre periférica de $<10\%$. Estado funcional ECOG de 0, 1, 2 ó 3, con un bazo palpable, medición de 5 cm o más, desde el margen costal hasta el punto de mayor protuberancia esplénica. Los pacientes debían presentar un régimen terapéutico estable durante al menos 2 semanas antes de la selección y no menos de 4 semanas antes de la línea de base.

-Criterios de exclusión: Los pacientes con una esperanza de vida de al menos 6 meses, las mujeres que están embarazadas o en período de lactancia actualmente, los sujetos con reserva de médula ósea inadecuada como lo demuestra: a) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 1000 / l$. b) Recuento de plaquetas $<100.000 / l$ sin la ayuda de factores de crecimiento, factores trombopoyéticos o transfusiones de plaquetas, los sujetos con un historial de recuento de plaquetas $<50.000 / l$ o ANC $<500 / l$, excepto durante el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo o el tratamiento con la terapia citotóxica por cualquier otra razón. La bilirrubina directa $> 2,0$ veces el límite superior de la normalidad (LSN). Alanina aminotransferasa (ALT) $> 2,5 \times$ LSN institucional. La creatinina $> 2,0$ mg / dl. Pacientes con infecciones o tumores clínicamente significativos. Los sujetos que al inicio del ensayo fuesen candidatos a la opción de trasplante de células madre. Los pacientes con enfermedad cardíaca que, en opinión del investigador podrían poner en peligro la seguridad del sujeto o el cumplimiento del protocolo. Los sujetos para los cuales se modificó la dosis o régimen de dosis de cualquier terapia que se usa para el tratamiento de MF en cualquier momento desde 2 semanas antes del inicio de la detección a través del inicio de las evaluaciones en la línea de base, los sujetos que tuvieron la irradiación esplénica dentro de los 12 meses anteriores a la

selección, los sujetos sometidos a tratamiento con agonistas de los receptores de factores de crecimiento hematopoyéticos (es decir, EPO, G-CSF, romiplostim, eltrombopag) en cualquier momento dentro de las 2 semanas antes de la selección o 4 semanas antes de la línea de base.

-Tipo de análisis: Análisis por Intención de Tratar (ITT)

-Cálculo del tamaño muestral: El tamaño de la muestra de este estudio se calculó originalmente basado en la variable de eficacia primaria, proporción de sujetos con reducción del 35% en volumen del bazo desde el nivel basal en la semana 48. Suponiendo que al menos el 35% de los sujetos activos lograría esta reducción del 35% respecto al valor basal en la semana 48, y que la tasa para los sujetos de control sería no más de 10%, un tamaño de muestra de 150 sujetos (100 en activo y 50 en el control) proporcionaría al menos un 90% asumiendo un error tipo I del 5%, mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Este tamaño de muestra de 150 sujetos proporcionaría una potencia del 81,6% asumiendo un error tipo I del 5% mediante la prueba de Chi-cuadrado estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel asumiendo que: si la proporción de pacientes con pronóstico inicial de la categoría intermedio y alto riesgo es de 1: 1, la tasa de respuesta de riesgo intermedio para el grupo de tratamiento activo fuese de un 40% y en el grupo control de un 15%, y para los de alto riesgo la tasa de respuesta para el grupo de tratamiento activo fuese de 30% y el grupo control del 5%. Para el total de pacientes finalmente inscritos de 219, el poder de la prueba se estimaría en un 93,7%.

Resultados						
Variable principal evaluada en el estudio	Ruxolitinib N=146 (IC95%)	Mejor terapia disponible (BAT) N=73 (IC95%)	Diferencia	NNT (IC95%)		P
Proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo \geq 35% a la semana 48 (%)	28.5% (21.3, 36.6)	0 (0.0, 5.0)	28.5 %	3.50		0.0001
Variables secundarias	Ruxolitinib N=146 (IC95%)	Mejor terapia disponible (BAT)** N=73 (IC95%)	Diferencia	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	P
Proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo \geq 35% a la semana 24 (%)	32 % (24.4, 40.2)	0 (0.0, 5.0)	32 %	-	3.13	0.0001
Mantenimiento de la reducción de volumen del bazo	20.3% pacientes (N/A semanas) Kaplan-Meier estimates (95%CI) 12 weeks 0.92 (0.82, 0.97) 24 weeks 0.87 (0.76, 0.93) 36 weeks 0.77 (0.63, 0.87) 48 weeks 0.52 (0.18, 0.78)	-	-	-	-	
Tiempo hasta producirse la primera reducción de volumen	12.29 semanas (12.14, 14.43)	15.43 semanas (N/A)	-3.14 %	-	31.85	
Supervivencia libre de progresión (PFS)	30.1%	26%		0.81 (0.47, 1.39)		0.46
Leucemia libre de supervivencia (LFS)	4.1%	5.5%		0.65 (0.18, 2.31)		0.51
Supervivencia global (OS)	4.1%*	5.5%		0.70 (0.20, 2.49)		0.58

*Análisis post-hoc: datos tras cinco años de seguimiento. **BAT (Mejor terapia disponible oral o parenteral): hidroxycarbamida, anagrelida (agentes antineoplásicos), prednisona, metilprednisolona, prednisolona (glucocorticoides), epoetina alfa, una preparación antianémico, talidomida, lenalidomida (inmunosupresores), mercaptopurina, tioguanina (análogos de la purina), danazol, una anti-gonadotropina, el interferón- α , melfalán (nitrógeno análogo de mostaza), ácido acetilsalicílico (inhibidor de la agregación plaquetaria) y colchicina.

Recientemente se han publicado datos del estudio tras cinco años de seguimiento. No se alcanzó la mediana de SG en el brazo de ruxolitinib y fue de 4,1 años en el grupo BAT. En el análisis por ITT, los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tuvieron una mayor SG, con un HR de 0,67 (IC95% 0,44–1,02), $p=0,06$, y la probabilidad estimada de supervivencia a los 5 años fue de 56% vs 44%, a favor de ruxolitinib (ver figura más abajo). Sin embargo, el efecto de confusión sobre la

SG debido al cruce de los pacientes en el brazo BAT al de ruxolitinib, se hizo más evidente en este seguimiento más prolongado. Para evitar este efecto del crossover, se llevó a cabo un análisis estadístico usando el RPSFT (rank-preserving structural failure time). Así, el número de muertes en el brazo BAT estimado fue de 32, con una mediana de supervivencia de 2.7 años y el HR corregido para la SG fue de 0.44 (95% CI, 0.18–1.04) (31)

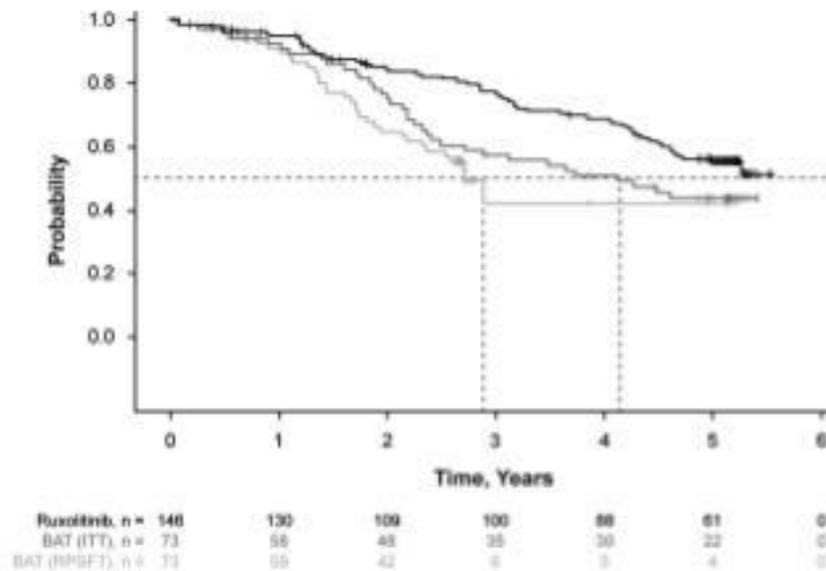


Figure 4. Kaplan–Meier analysis of OS by ITT analysis and RPSFT corrected for crossover from the BAT arm.

Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* (2016) 30, 1701–1707. (31)

En un estudio combinado de los dos ensayos tras tres años de seguimiento, el análisis ITT mostró que la razón de riesgo (HR) para los pacientes de supervivencia global favoreció a los que fueron aleatorizados para recibir ruxolitinib en COMFORT-I en comparación con los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,69; IC del 95%: 0,46 a 1,03 ; log rank p = 0,067), y los que fueron asignados al azar a ruxolitinib en COMFORT-II tenía una supervivencia prolongada en comparación con los pacientes que recibieron BAT (HR = 0,48; IC del 95%: 0,28 a 0,85; log rank estratificado P = 0,009). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los grupos de pacientes COMFORT-II y COMFORT-I (32).

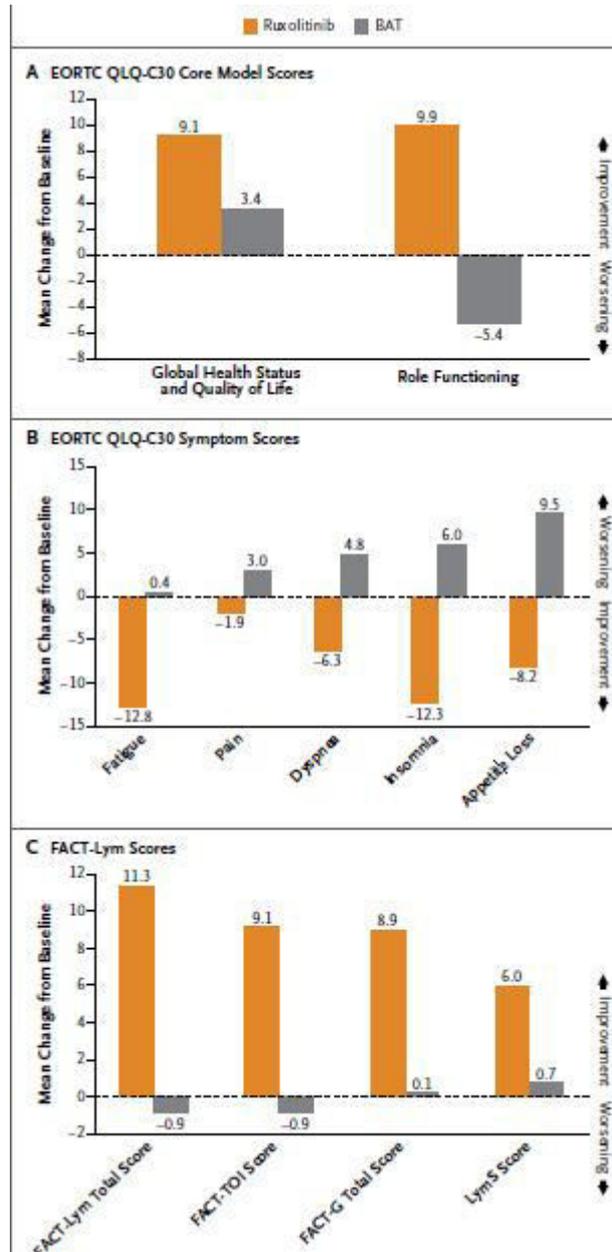
Variables exploratorias:

La media de los cambios producidos desde el inicio en la semana 48 se evaluaron por medio del cuestionario EORTC-QLQ-C30, que incluye 5 escalas funcionales (física, rol, funcionamiento emocional, cognitivo y social), el estado de salud / calidad de vida global, y 9 escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y “dificultades financieras”) y subescalas específicas de la enfermedad FACT-Lym, que consiste en un cuestionario básico general ([FACT-G] FACT-general) y un cuestionario específico de la enfermedad (Linfoma, subescala [Lyme]).

Los pacientes del grupo ruxolitinib, en comparación con los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible, habían mejorado la calidad de vida y el desempeño de funciones y síntomas. En la semana 48, los pacientes que recibieron ruxolitinib habían marcado reducciones en los síntomas asociados a mielofibrosis, incluyendo pérdida de apetito, disnea, fatiga, insomnio y dolor, mientras que los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible habían empeorado los síntomas. Del mismo modo, las mejoras sustanciales en las puntuaciones de FACT-Lym indican que los pacientes que reciben ruxolitinib tuvieron una reducción de los síntomas asociados con mielofibrosis. En el grupo que recibió la mejor terapia disponible, las

puntuaciones FACT-Lym empeoraron constantemente a lo largo del estudio, mientras que mejoraron y luego se estabilizaron en el grupo ruxolitinib. Los pacientes en el grupo de ruxolitinib tuvieron una mejoría mayor en la condición física y el funcionamiento, tal como se evaluó por las puntuaciones FACT-TOI, que los pacientes en el grupo que recibió la mejor terapia disponible.

La evaluación de los datos de los síntomas y la calidad de vida obtenidos en el estudio COMFORT-II es de por sí difícil, ya que el estudio tuvo un diseño abierto.



Análisis de subgrupos (Imágenes EPAR Ruxolitinib) (33)

Subgroup analyses in the 351 study are shown below.

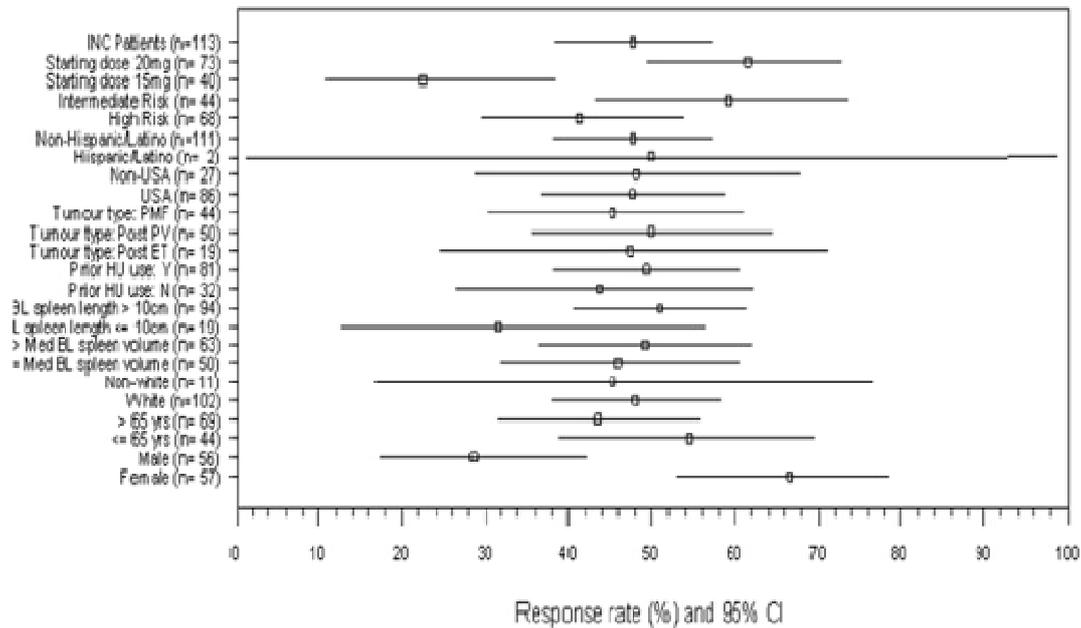


Figure 5: Proportion of patients in each subgroup with at least a 35% reduction from baseline in spleen volume at week 24 in study INCB 18424-351 with positive JAK2 mutation (patients randomised to ruxolitinib in FAS)

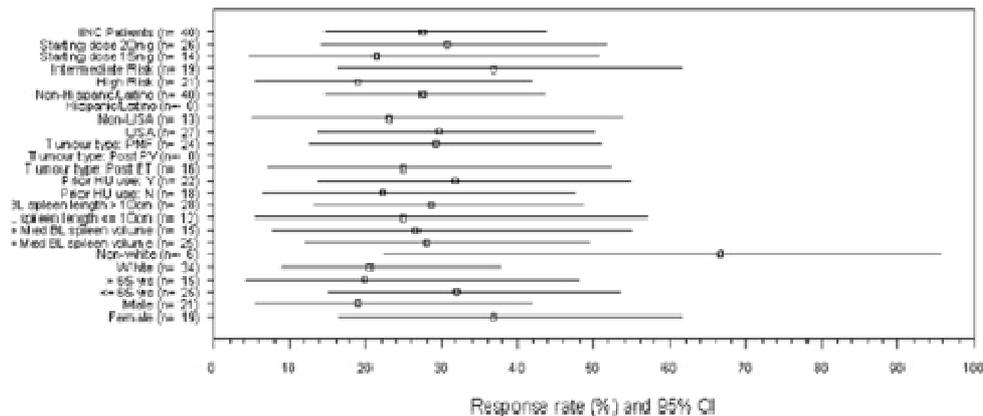


Figure 6: Proportion of patients in each subgroup with at least a 35% reduction from baseline in spleen volume at week 24 in study INCB 18424-351 with negative JAK2 mutation (patients randomised to ruxolitinib in FAS)

En el análisis de subgrupos del estudio 351 (COMFORT-I), pero no del estudio 352 (COMFORT-II), indican una tasa de respuesta relativamente superior diferente para las mujeres sobre los hombres en la semana 24 en el brazo ruxolitinib.

Table 22: Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

	INC18424-351				INC424A2352			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Best available therapy	
JAK mutation status	Positive (N=113) n (%)	Negative (N=40) n (%)	Positive (N=121) n (%)	Negative (N=27) n (%)	Positive (N=110) n (%)	Negative (N=35) n (%)	Positive (N=49) n (%)	Negative (N=20) n (%)
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Time point	After 24 weeks				After 48 weeks			

Los cambios en la puntuación total de los síntomas (SAT) fueron -52.6% (mejora) vs. + 42,8% (empeoramiento) y -28.1% vs. + 37,2% (valor de p para la interacción = 0,11). Con respecto a los subtipos de MF (PMF, PPV-MF, y PET-MF), los pacientes tratados con ruxolitinib mostraron una disminución en el volumen del bazo y la mejora de los SAT; los pacientes que recibieron placebo tuvieron aumentos en el volumen del bazo y el empeoramiento de los SAT (valor de p para la interacción = 0,52 para el volumen del bazo y de 0,46 para los SAT).

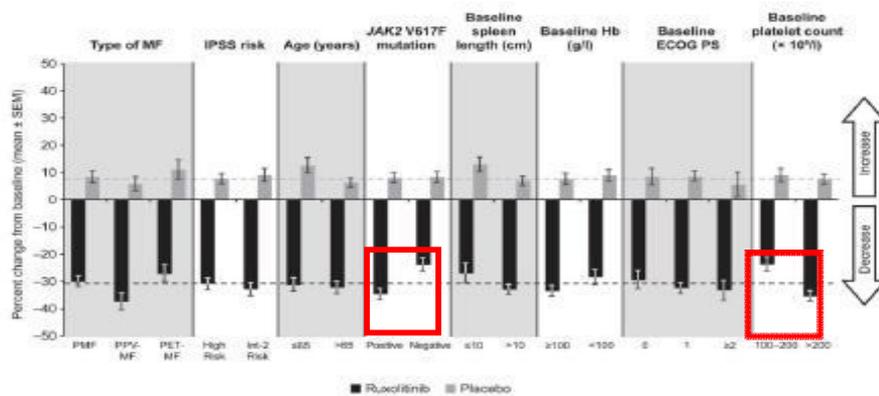


Fig. 1. Percentage change in spleen volume from baseline to week 24 by patient subgroup. Dashed lines represent the mean percentage change from baseline for overall treatment group (Verstovsek *et al*, 2012). ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Hb, haemoglobin; Int-2, Intermediate-2; IPSS, International Prognostic Scoring System; MF, myelofibrosis; PET, post-essential thrombocythaemia; PMF, primary myelofibrosis; PPV, post-polycythaemia vera; SEM, standard error of the mean.

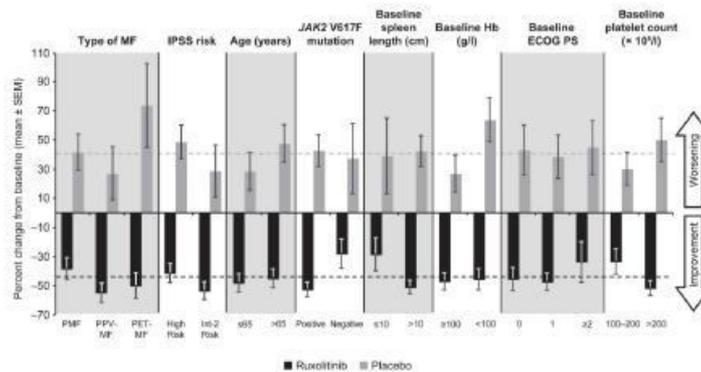


Fig. 2. Total Symptom Score percentage change from baseline to week 24 by patient subgroup. Dashed lines represent the mean percentage change from baseline for overall treatment group (Verstovsek *et al.*, 2012). ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Hb, haemoglobin; Int-2, Intermediate-2; IPSS, International Prognostic Scoring System; MF, myelofibrosis; PET, post-essential thrombocythaemia; PMF, primary myelofibrosis; PPV, post-polycythaemia vera; SEM, standard error of the mean.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J. et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2013 May; 161(4): 508–516. (33)

Análisis supervivencia por subgrupos (34)

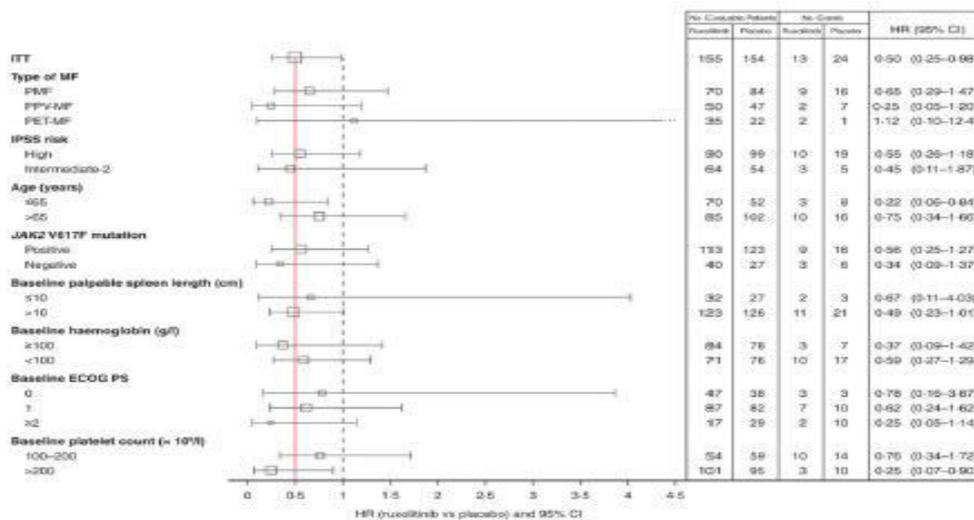


Fig. 4. Forest plot of survival by patient subgroup. Red line represents the hazard ratio (HR) of the ITT population and the dashed line represents an HR of 1. The squares represent the HR and sample size for each subgroup, where the area of the square is proportional to the subgroup sample size. CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, intention-to-treat; PET-MF, post-essential thrombocythaemia myelofibrosis; PMF, primary myelofibrosis; PPV-MF, post-polycythaemia vera myelofibrosis.

En el análisis de la supervivencia global por subgrupos, el HR fue favorable para ruxolitinib, a excepción del subgrupo PET-MF (HR 1.2); probablemente debido al menor tamaño muestral y eventos ocurridos.

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 COMFORT-I es un ensayo de fase III, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado 1:1 a recibir ruxolitinib o placebo.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que se trata de un ensayo con comparador directo placebo.

El ensayo COMFORT-II es un ensayo de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado 2:1 a recibir ruxolitinib o la mejor terapia disponible en ese momento.

El análisis de la variable primaria de eficacia fue realizado por intención de tratar. Una de las principales limitaciones en ambos estudios es que se trata de ensayos abiertos, lo que podría restar validez a la variable definida como principal, proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$, y a la variable final con más relevancia como es la SG. Otra limitación es que ambos estudios carecen de potencia estadística suficiente para un análisis de supervivencia porque mide como variables secundarias: la supervivencia libre de progresión (intermedia), leucemia libre de supervivencia (intermedia) y SG (final).

Evaluaciones del riesgo de sesgo: COMFORT-I

Item	Descripción (cita)	Evaluación del riesgo de sesgo
Generación de la secuencia de aleatorización	<i>"Patients were randomized 1:1 to receive oral ruxolitinib phosphate tablets or matched placebo. The randomization list was created by StatWorks under Incyte responsibility using a validated SAS® program. This program generated the final randomization list".</i>	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	<i>"Individual subject unblinding occurred if the subject had worsening symptomatic or asymptomatic spleen growth and qualified for early crossover or needed to be unblinded for safety reasons. Patients with a $\geq 25\%$ increase in spleen volume from baseline were eligible for early unblinding, and those receiving placebo were eligible for crossover to ruxolitinib treatment prior to the prespecified unblinding and analysis of the trial."</i>	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	<i>"Subjects, Investigators, and the Sponsor remained blinded to the initial treatment assignment until the database was frozen and the primary data analysis was complete."</i>	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	<i>"Investigators were not provided with the results of the volume assessments".</i>	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	<i>Tabla descriptiva completa</i>	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	<i>No se muestran los cuestionarios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de la Calidad de Vida 30 (EORTC QLQ-C30) (variable exploratoria)</i> <i>Los resultados de la variable secundaria supervivencia global (final) no se expresan en tiempo sino en datos brutos en un primer análisis post-hoc</i>	Riesgo poco claro

Evaluaciones del riesgo de sesgo: COMFORT-II

Item	Descripción	Evaluación del
------	-------------	----------------

	(cita)	riesgo de sesgo
Generación de la secuencia de aleatorización	<i>"Subjects were randomised in 2:1 ratio (ruxolitinib: best available therapy). There was a block randomization with a block size of six, stratified by prognostic category of Intermediate (2 risk factors) or High risk (3 or more risk factors). The randomization list was created by StatWorks under Incyte responsibility using a validated SAS® program. This program generated the final randomization list. This list was provided to the IVRS provider (Clarix) to be used for patient randomization in one of the two treatment arms (Ruxolitinib or best available therapy)".</i>	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	<i>"This was an open-label study".</i>	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	<i>"The primary endpoint for this study was based on the change in splenic volume by independent central review of MRI or CT scans; these results were not provided to Investigators unless the subject reached an endpoint of 25% increase in spleen volume relative to the on-study nadir (including baseline)".</i>	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	<i>Tabla descriptiva completa</i>	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	<i>No se muestran los cuestionarios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de la Calidad de Vida 30 (EORTC QLQ-C30) (variable exploratoria) y escala Funcional Evaluación de la terapia de cáncer linfoma (FACT-Lym)</i> <i>Los resultados de las variables secundarias: supervivencia libre de progresión (intermedia), leucemia libre de progresión(intermedia) y supervivencia global (final) no se expresan en tiempo, sino en datos brutos en un primer análisis post-hoc</i>	Riesgo poco claro

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo COMFORT-I muestra superioridad de ruxolitinib frente a placebo en cuanto a proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 24, mantenimiento de la reducción de volumen del bazo, reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas, cambio en la puntuación total de los síntomas considerándose la diferencia obtenida como una mejoría clínica relevante. Aunque la variable de supervivencia global (OS) no fue estadísticamente significativa en el estudio, sí parece que lo sea tras mediciones posteriores, como se ve tras un seguimiento cinco años (HR=0.69; IC 95%=0.50, 0.96; P=0.025).

La descripción general de las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes incluidos en el ensayo COMFORT-I fueron: mediana de edad (rango) en años 66 (43-91) ruxolitinib y 70 (40-86) placebo, sexo: 51% hombres ruxolitinib y 57% placebo, subtipos de mielofibrosis (% pacientes): PMF 45%, PPV-MF 32% y PET-MF 23% grupo ruxolitinib y PMF 55%, PPV-MF 31%, PET-MF 14% grupo placebo; según el estado de riesgo IPSS: 58% con alto riesgo ruxolitinib y 64% placebo, con riesgo intermedio-2: 41% ruxolitinib y 35% placebo; pretratados con hidroxiurea: 67% ruxolitinib y 57% placebo, mediana de los niveles basales de plaquetas $\times 10^9/l$ (rango): 262 (81-984) ruxolitinib y 238 (100-887) placebo, mediana de los niveles basales de hemoglobina (rango): 105 (66-170) ruxolitinib y 105 (35-173) placebo, mediana de la longitud palpable de bazo (cm)/ volumen de bazo (cm³) (rango): 16 (0-33)/2598 (478-7462) ruxolitinib y 16 (5-34)/2566 (521-8881) y % con JAK2V617F positivo: 73% ruxolitinib y 80% placebo.

El ensayo COMFORT-II muestra superioridad de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (BAT) en cuanto a proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 48 y 24, mientras que no tienen significancia estadística en las variables supervivencia libre de progresión (PFS) y leucemia libre de supervivencia (LFS). En cuanto a la SG, tras cinco años de seguimiento no se alcanzó la mediana en el brazo de ruxolitinib y fue de 4,1 años en el grupo

BAT. En el análisis por ITT, los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tuvieron una mayor SG, con un HR de 0,67 (IC95% 0,44–1,02), $p=0,06$, y la probabilidad estimada de supervivencia a los 5 años fue de 56% vs 44%, a favor de ruxolitinib

El comparador mejor terapia disponible (BAT) estaría justificado por ser un conjunto de las alternativas terapéuticas eficaces empleadas en la práctica clínica habitual. Pero de todas ellas, el comparador más correcto sería hidroxiurea por ser ampliamente utilizado en la práctica clínica en la misma línea de tratamiento y con la indicación aprobada.

La descripción general de las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes incluidos en el ensayo COMFORT-II son: mediana de edad (rango) en años 67 (35-83) ruxolitinib y 66 (35-85) Best Available Therapy (BAT), sexo: 57% hombres ruxolitinib y 58% BAT, subtipos de mielofibrosis (% pacientes): PMF 53%, PPV-MF 33% y PET-MF 14% grupo ruxolitinib y PMF 53%, PPV-MF 27%, PET-MF 19% grupo BAT, estado de riesgo IPSS: 60% con alto riesgo ruxolitinib y 59% BAT, con riesgo intermedio-2: 40% ruxolitinib y 40% BAT, pretratados con hidroxiurea: 75% ruxolitinib y 68% BAT y con radioterapia 0% ruxolitinib y 5% BAT, mediana de los niveles basales de plaquetas $\times 10^9/l$ (rango): 244 ruxolitinib y 228 BAT, hemoglobina $<10 g/dl$ (%): 45% ruxolitinib y 52% BAT, mediana de la longitud palpable de bazo (cm)/ volumen de bazo (cm^3) (rango): 14 (5-30)/2408 (451-7766) ruxolitinib y 15 (5-37)/2318 (728-7701) BAT, presencia de síntomas constitucionales: 69% ruxolitinib y 63% BAT, mediana de los niveles basales de neutrófilos $\times 10^9/l$: 11,3% ruxolitinib y 9,4% BAT, blastos circulantes $\geq 1\%$: 76% ruxolitinib y 74% BAT, recuento de leucocitos $> 25 \times 10^9/l$: 38% ruxolitinib y 36% BAT y estado de mutación de JAK2V617F: positivo 75% ruxolitinib y 67% BAT, negativo 24% ruxolitinib y 27% BAT y desconocido 1% ruxolitinib y 6% BAT.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 67.58% habían recibido algún tratamiento. El 50.68% de los pacientes había recibido hidroxiurea con anterioridad, el 45.95% había recibido la mejor terapia disponible y el 3.37% había recibido radioterapia. En este ensayo, en el brazo de la mejor terapia disponible, el 46.6% de los pacientes fueron tratados con hidroxiurea, es decir, que estas condiciones se ajustan de forma aceptable a la realidad de la práctica clínica.

5.2.b.2 Tabla 3

SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO: COMFORT-I

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente a placebo. Hubiera sido mejor un fármaco del arsenal terapéutico que había en el momento del ensayo.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 24 es 41.90% IC 95% (34.2, 49.7) frente a placebo 0.70% IC 95% (-0.6, 1.09) $p=0.0001$ y la reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas es 45.90% IC 95% (37.9, 54.0) frente a placebo 5.3% IC 95% (1.7, 8.8) $p=0.0001$ Tras un periodo de seguimiento de cinco años, se observa una mayor SG a favor del grupo que recibió ruxolitinib (HR=0.69; IC 95%=0.50, 0.96; P=0.025)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable definida en el estudio como principal, es ampliamente aceptada como criterio de respuesta al tratamiento en la MF, aunque actualmente ante la aparición de nuevos fármacos se busca definir mejor las variables de respuesta. (ver apartado C.1) La variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo y tenemos datos tras un largo periodo de seguimiento.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Todos son adecuados y la población es homogénea.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados observados objetivan una mejoría en el tamaño del bazo y en el control de los síntomas.

Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	No se muestran los cuestionarios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de la Calidad de Vida 30 (EORTC QLQ-C30) (variable exploratoria)
---	----	---

5.2.b.2 Tabla 3

SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO: COMFORT-II

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Se compara el fármaco frente a la mejor terapia disponible. Aunque hubiera sido el mejor comparador la hidroxiurea, que es el fármaco con más experiencia de uso e indicación, aunque también se podría haber comparado con inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 48 es de 28.5% IC 95% (21.3, 36.6) frente a la mejor terapia disponible 0% p=0.0001 y a la semana 24 es de 32% IC 95% (24.4, 40.2) frente a la mejor terapia disponible 0% p=0.0001. En el análisis por ITT, los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tuvieron una mayor SG, con un HR de 0,67 (IC95% 0,44–1,02), p=0,06, y la probabilidad estimada de supervivencia a los 5 años fue de 56% vs 44%, a favor de ruxolitinib
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable definida en el estudio como principal, es ampliamente aceptada como criterio de respuesta al tratamiento en la MF, aunque actualmente ante la aparición de nuevos fármacos se busca definir mejor las variables de respuesta. (ver apartado C.1) La variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo y tenemos datos tras un largo periodo de seguimiento.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Todos son adecuados y la población es homogénea.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados observados objetivan una mejoría en el tamaño del bazo y en el control de los síntomas.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	No se muestran los cuestionarios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de la Calidad de Vida 30 (EORTC QLQ-C30) (variable exploratoria) y escala Funcional Evaluación de la terapia de cáncer linfoma (FACT-Lym)

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Se analizan los resultados de las variables de los dos ensayos COMFORT-I y II para poder concluir si es relevante o no clínicamente la magnitud del efecto habrá que analizar:

Variable principal (Proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo $\geq 35\%$ a la semana 24 ó 48)

El grupo de trabajo International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) en colaboración con la European LeukemiaNet (ELN) emitieron en 2013 un documento de consenso para establecer los criterios de respuesta de los nuevos fármacos introducidos en la práctica clínica en la MF. En dicho documento se establecen 9 categorías para

establecer los criterios de respuesta para el tratamiento de la MF: criterios de respuesta completa, respuesta parcial, mejoría clínica, respuesta en la anemia, en el volumen del bazo, en los síntomas, progresión, estabilización y recaída de la enfermedad. También se incluyen recomendaciones para las respuestas citogenéticas y moleculares, aunque estas respuestas no son necesarias para la asignación como remisión completa o parcial. (35)

Los parámetros para medir la respuesta completa y respuesta parcial incluyen la cuantificación de los cambios en la fibrosis de la médula ósea, la composición de la sangre periférica, y la resolución de los síntomas asociados y las características clínicas de la enfermedad, incluyendo la hepatoesplenomegalia. La mejoría clínica requiere una reducción $\geq 50\%$ en la esplenomegalia, la mejora en las citopenias (aumento 2,0 g / dl de la hemoglobina; aumento del 100 % en las plaquetas o neutrófilos para llegar a más de $50 \times 10^9 / L$ y $0,5 \times 10^9 / L$, respectivamente) o la independencia de transfusión en los pacientes dependientes de transfusiones con pretratamiento para hemoglobinas ≤ 10 g / dl.

Aunque es posible que el tratamiento a largo plazo con ruxolitinib pueda revertir la fibrosis en algunos pacientes, en la mayoría de los pacientes de los ensayos COMFORT se vió poco o ningún cambio documentado en los hallazgos de la médula ósea para cumplir con los criterios de remisión IWG-MRT y ninguna reducción apreciable en la tasa de transformación leucémica. Ambos ensayos clínicos sugieren una mejoría en la supervivencia y un significativo beneficio clínico, sin afectar significativamente a las tasas de respuesta completa o parcial establecidas por la IWG-MRT, siendo la reducción de la esplenomegalia y la mejora en la calidad de vida demostrados, los criterios que llevaron a la aprobación final del fármaco. (36)

A pesar de ser una variable intermedia, podríamos considerar, la variable principal del estudio como una variable ampliamente aceptada en la práctica clínica en cuanto a los criterios de respuesta en el tratamiento de la MF.

En el ensayo clínico COMFORT-I se analiza esta variable a la semana 24 y se obtiene una reducción de 41.20% y un NNT de 2.43, mientras que en el ensayo clínico COMFORT-II se analiza esta variable a la semana 48 y se obtiene una reducción de 28.5% y un NNT de 3.5.

Variable secundaria (Supervivencia global)

Aunque la SG se haya definido en ambos estudios como una variable secundaria, ésta es la variable de máxima relevancia clínica y será la variable relevante para posicionar el fármaco ya que se obtuvieron datos más maduros tras un largo periodo de seguimiento.

En el ensayo clínico COMFORT-I se analiza esta variable y se obtienen datos brutos de medida para cuando termina el estudio para ruxolitinib de 6.5% y para placebo 9.11% HR 0.67 IC95%(0.30, 1.50) $p=0.33$ y un análisis posterior post-hoc de 4 meses para ruxolitinib de 8.4% y para placebo 15.7% HR 0.50 IC95% (0.25-0.98) $p=0.04$.

Tras dos años de seguimiento se observó una mejora en SG a favor de ruxolitinib, con 27 muertes, versus placebo, 41 muertes (HR=0.58; IC 95%=0.36, 0.95; $P=0.03$) (26). Tras 3 años, se siguió observando esta mejora en SG a pesar del crossover (HR=0.69; IC 95%=0.46-1.03; $P=0.067$) (27). Finalmente, tras un seguimiento cinco años, se observaron 69 y 82 muertes en el brazo de ruxolitinib y de placebo, respectivamente (HR=0.69; IC 95%=0.50, 0.96; $P=0.025$).

En el ensayo clínico COMFORT-II se analiza esta variable y se obtienen datos brutos de medida para ruxolitinib 4.1% y para la mejor terapia disponible 5.5% HR 0.70 IC95% (0.20, 2.49) $p=0.58$. Sin embargo, también se midieron otras dos variables secundarias como son: supervivencia libre de progresión que obtuvieron los siguientes resultados 30.1% y 26% HR 0.81 IC95% (0.47, 1.39) $p=0.46$ (ruxolitinib y mejor terapia disponible, respectivamente) y leucemia libre de progresión 4.1% y 5.5% HR 0.65 IC95% (0.18, 2.31) $p=0.51$.

En el ensayo COMFORT-II, después de una mediana de seguimiento de 34,7 meses, la tasa de muertes en pacientes aleatorizados a ruxolitinib fue de 19,9% frente a 30,1% en pacientes

aleatorizados al mejor tratamiento disponible; HR 0,48; IC 95% 0,28-0,85; p=0,009. Tras cinco años de seguimiento, no se alcanzó la mediana de SG en el brazo de ruxolitinib y fue de 4,1 años en el grupo BAT. En el análisis por ITT, los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tuvieron una mayor SG, con un HR de 0,67 (IC95% 0,44–1,02), p=0,06, y la probabilidad estimada de supervivencia a los 5 años fue de 56% vs 44%, a favor de ruxolitinib. Sin embargo, el efecto de confusión sobre la SG debido al cruce de los pacientes en el brazo BAT al de ruxolitinib, se hizo más evidente en este seguimiento más prolongado. Como se ha comentado anteriormente, para evitar este efecto del crossover, se llevó a cabo un análisis estadístico usando el RPSFT (rank-preserving structural failure time). Así, el número de muertes en el brazo BAT estimado fue de 32, con una mediana de supervivencia de 2.7 años y el HR corregido para la SG fue de 0.44 (95% CI, 0.18–1.04)

En ambos estudios, las tasas de muertes más bajas observadas en el brazo de ruxolitinib se obtuvieron principalmente por los resultados obtenidos en los subgrupos de post policitemia vera y post trombocitemia esencial. (33)

Variable exploratoria (Resultados obtenidos por los pacientes)

En el ensayo clínico COMFORT-I se analiza esta variable medida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y obtiene una diferencia de 8.9%. Sin embargo, la evaluación de los datos de los síntomas y la calidad de vida obtenidos en el estudio 352 (COMFORT-II) es de por sí difícil, ya que el estudio presenta el sesgo de ser abierto. Tan sólo se obtienen como resultados unas gráficas expuestas en el apartado 5.2.a de este informe, en el que se ve claramente que ruxolitinib es superior a la mejor terapia disponible en cuanto a sintomatología representado en EORTC QLQ-C30 Core Model Scores, EORTC QLQ-C30 Symptom Scores y FACT-Lym Scores.

Los resultados obtenidos en ambos ensayos para ruxolitinib son clínicamente relevantes porque demuestra que produce una reducción del tamaño del bazo en un $\geq 35\%$, a pesar de ser una variable intermedia, y mejora la sintomatología frente a placebo y la mejor terapia disponible, aunque sea ésta una variable exploratoria en los dos estudios.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se disponen de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No se disponen de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Dado los resultados observados en ambos ensayos, ruxolitinib ha demostrado ser efectivo también en pacientes negativos para la mutación JAK2V617F. Por ello, las pruebas de cribado en función de presentar dicha mutación tienen sobre todo utilidad en el ámbito diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda avanzada en Cochrane library el 21-04-2016 con los criterios Cochrane review-review y se encontró un resultado, el cual no se aporta evidencias nuevas o diferentes a los ensayos pivotaes.

Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD010298. DOI: 10.1002/14651858.CD010298.pub2 (37)

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias**5.4.1 Guías de Práctica clínica**

En la revisión de 2014 de la guía “Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis” de la British Journal Hematology anteriormente mencionada en el apartado 3.2.b, cabe destacar que se explica cómo realizar la monitorización de ruxolitinib, cuando considerar parar el tratamiento (fig.1) y cómo hacerlo.

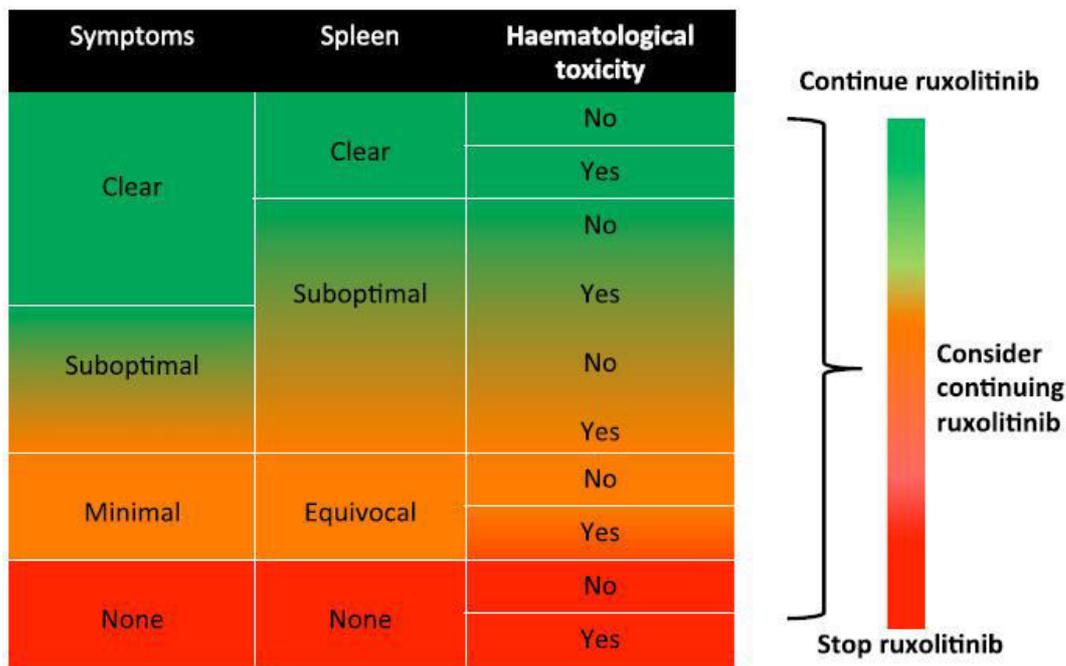


Fig1. Reilly et al., Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):418-20

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Según la guía NICE (2016):

Ruxolitinib se recomienda como una opción para el tratamiento de la esplenomegalia o síntomas relacionados con la enfermedad en adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis post-policitemia vera o mielofibrosis post-trombocitemia esencial, únicamente en personas con intermedio-2 o enfermedad de alto riesgo.

Se consultó documentos de consenso y/o evaluación del tratamiento de la mielofibrosis y no se encontró ninguna referencia sobre ruxolitinib en las siguientes bases de datos: CADTH, SMC, INAHTA y MTRAC.

5.4.3 Opiniones de expertos**5.4.4 Otras fuentes.**

Se ha consultado NIHR (National Institute for Health Research) y no se ha obtenido resultado alguno sobre el fármaco en evaluación.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En fecha 22/04/2016, se realiza una búsqueda en AEMPS, Directorio de los Centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano, The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, FDA, EMA, Alertas de Medicamentos y Drug Safety Update, Medicines safety update y tan sólo se obtiene información de seguridad post-comercialización en FDA (CDER) (38):

Riesgo de Infección:

Hepatitis B: la carga viral de la hepatitis B (VHB-ADN título) aumenta, con o sin elevaciones asociadas de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, han sido reportados en pacientes con infecciones por VHB crónica que toman ruxolitinib. El efecto de ruxolitinib sobre la replicación viral en pacientes con infección crónica por VHB es desconocido. Los pacientes con infección crónica por VHB deben ser tratados y controlados de acuerdo con las directrices clínicas.

Las elevaciones de lípidos:

El tratamiento con ruxolitinib se ha asociado con aumentos en los parámetros lipídicos incluyendo colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. El efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular no se ha determinado en pacientes tratados con ruxolitinib. Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 8-12 semanas después de la iniciación de la terapia ruxolitinib. Controlar y tratar según las directrices clínicas para el manejo de la hiperlipidemia.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El perfil de seguridad de ruxolitinib se deriva principalmente de los ensayos clínicos descritos y del informe EPAR de la EMA.

Ensayo COMFORT-I

Los efectos adversos CTCAE grado 3-4 no hematológicos más frecuentes para el grupo ruxolitinib frente a placebo fueron: diarrea (1.9% vs 0%), mareos (0.6% vs 0%) y dolor extremidades (1.3% vs 0%).

Los efectos adversos CTCAE grado 3-4 hematológicos más frecuentes para el grupo ruxolitinib frente a placebo fueron: anemia (45.2% vs 19.20%), trombocitopenia (12.9% vs 1.3%) y neutropenia (7.1% vs 2.0%). La mitad de las reacciones adversas grado 3-4 en anemia y trombocitopenia ocurrieron en las primeras 8 semanas del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos fue superior en el grupo ruxolitinib frente al placebo (11.0% vs 7.3%). La mediana de duración (en meses) del tratamiento fue 7.8 (2.6-13.6) para el grupo ruxolitinib y 7.1 (1.1-13.4) para el grupo placebo.

Cabe destacar que el efecto adverso anemia se produce en mayor proporción en el grupo del ruxolitinib frente a placebo (45.20% vs 19.20%). En este estudio, el 60.6% de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 37.7% de los pacientes tratados con placebo recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el tratamiento.

Las infecciones en general fueron reacciones adversas frecuentes del estudio, pero fue más incidente en el grupo del placebo (38,1% vs. 41,7%). Como reacción grado 3-4 en el grupo ruxolitinib un 1% fue infección urinaria y del resto de grados fue 4.3% herpes zoster y 1% tuberculosis.

Se registró un 5.8% de muertes en el grupo ruxolitinib y un 7.3% en el grupo placebo, sin embargo, las muertes por infección fueron más frecuentes en el grupo de ruxolitinib frente a placebo (2.6% vs. 1.3%).

Ensayo COMFORT-I: Srdan Verstovsek, M.D., et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 March 1; 366(9): 799–807. doi:10.1056/NEJMoa1110557. (Phase 3) (22)					
Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico					
Resultados de seguridad					
Eventos hematológicos grado 3-4 más comunes	Ruxolitinib N=155	Placebo N=151	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Anemia	45.2	19.20	26.0%(15.9% a 36%)	<0.05	4 (3 a 7)
Trombocitopenia	12.9	1.3	11.6% (6.0% a 17.2%)	<0.05	9 (6 a 17)
Neutropenia	7.1	2.0	5.1%(0.5% a 9.7%)	<0.05	20(11 a 201)
Eventos no hematológicos Grado 3-4 más comunes	Ruxolitinib N=155	Placebo N=151	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Fatiga	5.2	6.6	-1.5% (-6.7% a 3.8%)	>0.05	-
Diarrea	1.9	0	1.9% (-0.2% a 4.1%)	>0.05	-
Edema periférico	0	1.3	-1.3% (-3.1% a 0.5%)	>0.05	-
Disnea	1.3	4	-5.3% (-9.7% a -1.0%)	<0.05	19 (100 a 11)
Mareos	0.6	0	0.6% (-0.6% a 1.9%)	>0.05	-
Náuseas	0	0.7	-0.7% (-2.0% a 1.6%)	>0.05	-
Vómitos	0.6	0.6	0% (-1.8% a 1.8%)	>0.05	-
Dolor en extremidades	1.3	0	1.3% (-0.5 a 3.1%)	>0.05	-
Artralgia	1.9	0.7	1.3% (-1.3% a 3.8%)	>0.05	-
Fiebre	0.6	0.6	0%(-1.8% a 1.8%)	>0.05	-
Dolor abdominal	2.6	11.3	-8.7% (-14.3% a 3.1%)	>0.05	-
Muertes debidas a toxicidad del tratamiento	Ruxolitinib N=155	Placebo N=151	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Muerte por Toxicidad de cualquier tipo	5.8%	7.3	-1.5% (-7% a 4.1%)	>0.05	-
Muertes por infección	2.6%	1.3%	1.3% (-1.8% a 4.3%)	>0.05	-
Interrupción del tratamiento debido a toxicidad	Ruxolitinib N=155	Placebo N=151	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
De cualquier tipo	11%	7.3%	3.7% (-2.8 a 10.1%)	>0.05	-

(*) RAR (reducción del riesgo absoluto o diferencia de los riesgos absolutos) y NND o NNH (número de pacientes que debe tomar el medicamento para que uno de ellos tenga EA) con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Ensayo COMFORT-II

Los efectos adversos CTCAE grado 3 a 4 no hematológicos más frecuentes para el grupo ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible fueron: dolor abdominal (3.4% vs 2.7%), astenia

(19.2% vs 11.0%) y nasofaringitis (15.8% vs 13.7%). Todos los efectos adversos no hematológicos de grado 3 ó 4 fueron no significativos. El efecto adverso no hematológico más frecuente de cualquier grado en el grupo ruxolitinib fue la diarrea (23%).

Los efectos adversos CTCAE grado 3 a 4 hematológicos más frecuentes para el grupo ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible fueron: anemia (42.5% vs 31.5%) y trombocitopenia (8.2% vs 6.8%).

El porcentaje de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos fue superior en el grupo ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (8.2% vs 5.5%). La mediana de duración (en meses) del tratamiento fue 11.8 (0.5-17.3) para el grupo ruxolitinib y 10.4 (0-15.4) para el grupo de la mejor terapia disponible.

En el 63% de los pacientes hubo que reducir dosis debido a efectos adversos frente al 15% de los pacientes con la mejor terapia disponible. La trombocitopenia fue la causa más común de modificaciones de la dosis en ambos grupos (41% de los pacientes en el grupo ruxolitinib). Sólo el 5% de los pacientes del grupo ruxolitinib requirió reducción de dosis o interrupciones debido a la anemia y el 1% debido a la neutropenia, mientras que en el grupo de la mejor terapia disponible fueron 1% para la anemia y 0% para la neutropenia.

En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de glóbulos rojos fue de 53,4% en el grupo ruxolitinib y el 41,1% en el mejor grupo de tratamiento disponible. El número medio de transfusiones por mes fue similar en los dos grupos de tratamiento (0,86 y 0,91, respectivamente). En el grupo ruxolitinib, el porcentaje de pacientes que requirieron transfusiones de glóbulos rojos fue mayor entre los que comenzaron ruxolitinib a una dosis de 20 mg dos veces al día que entre los que comenzaron a 15 mg dos veces al día (58% vs. 41%).

Se registró un 4.1% de muertes en el grupo ruxolitinib y un 5.5% en el grupo de la mejor terapia disponible. De todas las muertes registradas por toxicidad al tratamiento, las más llamativas para el grupo ruxolitinib fueron: trombosis venosa portal después de cirugía para el carcinoma de células escamosas metastásico de cabeza y cuello (n=1), hemorragia retroperitoneal tras cirugía (n=1) e infección respiratoria (n=1) y para el grupo de la mejor terapia disponible: fueron neumonía, shock séptico, insuficiencia multiorgánica, y la leucemia mieloide aguda (en 1 paciente), post-esplenectomía Klebsiella pneumoniae sepsis (1), esplenectomía, hemorragia peritoneal y la insuficiencia respiratoria (1) y leucemia mieloide aguda (1).

Cabe destacar que en el grupo de la mejor terapia disponible abandonan más pacientes el ensayo que en el grupo de ruxolitinib (32.9% vs. 17.8%), sin embargo, interrumpieron más los pacientes debido a reacciones adversas en el grupo de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (8.2% vs. 5.5%).

Ensayo COMFORT-II: Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556. A phase 3, randomized, open-label trial of ruxolitinib with the best available therapy in primary o secondary myelofibrosis (23)					
Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico					
Resultados de seguridad					
Eventos hematológicos grado 3-4 más comunes	Ruxolitinib N=146	Mejor terapia disponible N=73	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Anemia	42.50%	31.50%	11.0% (-2.4% a 24.3%)	>0.05	-
Trombocitopenia	8.20%	6.80%	1.4% (-5.9% a 8.7%)	>0.05	-
Neutropenia	-	-	-		-
Eventos no hematológicos Grado 3-4 más comunes	Ruxolitinib N=146	Mejor terapia disponible N=73	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)

<i>Dolor abdominal</i>	3.40%	2.70%	0.70% (-4.1% a 5.5%)	>0.05	-
<i>Fatiga</i>	0.70%	0%	0.70% (-7.0% a 2.0%)	>0.05	-
<i>Disnea</i>	0.70%	4.10%	-3.4% (-8.2% a 1.3%)	>0.05	-
<i>Artralgia</i>	0.70%	0%	0.70% (-7.0% a 2.0%)	>0.05	-
<i>Náusea</i>	0.70%	0%	0.70% (-7.0% a 2.0%)	>0.05	-
<i>Diarrea</i>	1.40%	0%	1.40% (-0.5% a 3.3%)	>0.05	-
<i>Dolor extremidades</i>	0.70%	0%	0.70% (-7.0% a 2.0%)	>0.05	-
<i>Fiebre</i>	2.10%	0%	2.10% (-0.2% a 4.4%)	>0.05	-
<i>Dolor de cabeza</i>	1.40%	0%	1.40% (-0.5% a 3.3%)	>0.05	-
<i>Edema periférico</i>	22.0%	26.0%	-4.0% (-16.2% a 8.0%)	>0.05	-
<i>Astenia</i>	19.2%	11.0%	8.2% (-1.4% a 17.8%)	>0.05	-
<i>Nasofaringitis</i>	15.8%	13.7%	2.1% (-7.9% a 11.9%)	>0.05	-
<i>Tos</i>	13.7%	16.4%	-2.7% (-12.9% a 7.4%)	>0.05	-
<i>Neumonía</i>	1.4%	5.5%	-4.1% (-9.7% a 1.4%)	>0.05	-
Muertes debidas a toxicidad del tratamiento	Ruxolitinib N=146	Mejor terapia disponible N=73	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
<i>Muerte por Toxicidad de cualquier tipo</i>	4.1%	5.5%	-1.4% (-7.5% a 4.8%)	>0.05	-
Interrupción del tratamiento debido a toxicidad	Ruxolitinib N=146	Mejor terapia disponible N=73	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
<i>De cualquier tipo</i>	17.8%	32.9%	-15.1% (-27.5 a -2.6%)	<0.05	7 (39-4)
<i>Por reacciones adversas</i>	8.2%	5.5%	2.7% (-4.1% a 9.6%)	>0.05	-
(*) RAR (reducción del riesgo absoluto o diferencia de los riesgos absolutos) y NND o NNH (número de pacientes que debe tomar el medicamento para que uno de ellos tenga EA) con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05					

Con respecto a los eventos adversos hematológicos, el riesgo de anemia y trombocitopenia se incrementó con ruxolitinib en comparación con placebo (COMFORT-I). Estos eventos también se objetivaron en el COMFORT-II, aunque el porcentaje con el mejor tratamiento disponible se aproxima al expuesto en el grupo activo. Con respecto a la neutropenia, el COMFORT-I demostró un aumento del riesgo estadísticamente significativo en el grupo de ruxolitinib frente a placebo.

Las infecciones fueron en general frecuentes en los brazos con Ruxolitinib en los estudios pivotaes. En el COMFORT-I fueron menos frecuentes en el brazo de ruxolitinib que en placebo (38,1% vs. 41,7%) y en el COMFORT-II más frecuentes en el brazo de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (63,7 vs. 42,5%). Parece que mientras los efectos adversos de infección en general se producen con mayor frecuencia en los brazos ruxolitinib, las infecciones de grado 3-4 se producen de forma similar tanto en el grupo placebo como en el de mejor tratamiento disponible.

En los ensayos clínicos pivotaes se presentan un aumento en la presión arterial sistólica de 20 mm Hg o más desde la línea base. Se registró en el 31,5% de los pacientes en al menos una visita en comparación con el 19,5% de los pacientes tratados con control. En el estudio COMFORT-I el incremento medio desde el inicio de la PA sistólica era 0-2 mmHg en ruxolitinib frente a una disminución de 2-5 mmHg en el grupo placebo. En el estudio de COMFORT-II valores medios mostraron poca diferencia entre el tratado con ruxolitinib y los pacientes tratados con control.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se hace una búsqueda de alertas de farmacovigilancia en AEMPS, EMA, FDA y boletines autonómicos, encontrándose solamente la referenciada anteriormente de información de seguridad de FDA.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada: no se recomiendan ajustes de dosis adicionales
- Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día.

Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con enfermedad renal avanzada (ERA) que están en hemodiálisis. En hemodiálisis una dosis única de 15-20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

- Insuficiencia hepática

En pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. En los pacientes diagnosticados de insuficiencia hepática se deben realizar hemogramas completos, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos mientras están tratados con ruxolitinib y controlarlos al menos cada semana o cada dos semanas durante las primeras 6 semanas tras el inicio del tratamiento con ruxolitinib y posteriormente según esté indicado clínicamente, cuando la función hepática y los hemogramas se hayan estabilizado. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación. Embarazo y lactancia.

Interacciones: Si se administra ruxolitinib junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (p.ej. fluconazol), la dosis de ruxolitinib se debe reducir un 50% aproximadamente y administrarse dos veces al día. No se ha estudiado el uso concomitante de tratamientos citorreductores o de factores de crecimiento hematopoyéticos con ruxolitinib.

Monitorización de efectos adversos (pruebas)

Antes de iniciar el tratamiento con ruxolitinib se debe realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Se debe monitorizar el hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos cada 2-4 semanas, hasta que se establezcan las dosis de ruxolitinib y posteriormente según esté indicado clínicamente y ajustar la dosis según se requiera.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Hidroxiurea (Hydrea®)	Talidomida (Talidomida Celgene®)	Lenalidomida (Revlimid®)	Pomalidomida (Imnovid®)	Ruxolitinib (Jakavi®)
Precio unitario (PVL+IVA) *	Cápsula 500 mg 0,17 €	Cápsula 50 mg 14,06 €	Cápsula 10 mg 257,91 €	Cápsula 2 mg 473,54 €	Cápsula 15 mg y 20 mg 61,85 €
Posología	5-15 mg/kg/24 horas	50 mg/24h	10 mg/24h Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días.	2mg/24 horas	15mg/12 horas ó 20 mg/12 horas
Coste día	0,34 €	14,06 €	257,91 €	473,54 €	123,7 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	124,55 €	5132,19 €	94.131,99 €	172.842,1 €	45.150,5 €
Costes directos asociados **	-	-	-	-	-
Coste global *** o coste global tratamiento/año	124,55 €	5.132,19 €	94.131,99 €	172.842,1 €	45.150,5 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	-	5.007,64 €	94007,44 €	172.717,55 €	44.025,95 €

* Se toma como referencia el Precio notificado + IVA según RD 8/2010 (excepto el precio de la presentación de pomalidomida 2 mg, que es extranjero y se considera PVP). Posteriormente se realizará un análisis de sensibilidad para reflejar posibles bajadas de precio que pudieran originarse. Para el cálculo del coste día en el medicamento que se dosifica por Kg de peso, se toma como referencia un paciente estándar de 70 kg

**Costes directos asociados: en este caso no se consideran costes adicionales por ser fármacos de administración oral y por la dificultad que ocasiona conseguir el dato de precios de pruebas de cribado: en el caso de Lenalidomida, anomalía citogenética de delección 5q aislada y en el caso de Ruxolitinib la mutación o no JAK2V617F y, por último, el precio de hemograma al inicio y en el seguimiento del tratamiento.

***Coste global = coste del tratamiento completo

**** Diferencia de coste global respecto a hidroxiurea.

7.2. a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

A fecha 26/04/2016 se realizó una búsqueda en las principales referencias internacionales de estudios de evaluación económica: PubMed, Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment International (HTAi), The Center for Health Outcomes and PharmacoEconomic Research (the HOPE Center) y Cost-Efectiveness Analysis Registry, obteniéndose tan solo un resultado para ruxolitinib en NICE.

NICE (marzo 2016)

La relación coste-efectividad incremental (ICER) para ruxolitinib en comparación con el mejor tratamiento disponible fue 44.905 £ (57.953,94 €) por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) (coste incremental de 112.843 libras (145.634,05 €), 2,51 AVAC). El ICER estimado no excede de 50.000 £ (64.529,50 €) por AVAC ganado en ninguno de los análisis de sensibilidad.

La compañía hizo un análisis incorporando el impacto del tratamiento con ruxolitinib en la calidad de vida de los cuidadores. Un decremento del 0,1 en utilidad se aplicó para los cuidadores de los pacientes en el mejor tratamiento disponible para la utilidad de la población general. Usando este modelo, este análisis dio como resultado un ICER de 28.060 £ (36.213,96 €) por AVAC ganado (costos incrementales 87.633 libras esterlinas (113.098,27 €); incrementales AVAC 2,84).

También se realizó un análisis para los subgrupos de riesgo. Los resultados mostraron que el ICER para el subgrupo de riesgo intermedio-2 era 25.896 £ (33.421,12 €) por AVAC ganado (costos incrementales 124.429 £ (160.586,82 €); incrementales AVAC 4,80) y el ICER para el subgrupo de alto riesgo era 37.985 £ (49.023,06 €) por AVAC ganado (costos incrementales 59.119 libras esterlinas (76.298,39 €); incrementales AVAC 1,56).

Resultados del análisis coste efectividad del NICE (2016)			
	Ruxolitinib (comparado con el mejor tratamiento disponible)		Coste efectividad incremental**
	Coste por paciente	AVACs por paciente	Coste por AVAC ganado
NICE €**	145.634,05	2.51	57.953,94
Calidad de vida de los cuidadores	113.098,27	2.84	36.213,96
Riesgo intermedio-2	160.586,82	4.80	33.421,12
Alto riesgo	76.298,39	1.56	49.023,06
**Aplicando la conversión euro/libra esterlina de = 1,29			

En el NICE: umbral de referencia 20.000 libras (25.811,80 €) - 30.000 libras (38.717,70 €) /AVAC. Situaciones:

- < 20.000 libras /AVAC: Tecnología aceptada, supone un uso eficiente de los recursos del NHS.
- 20.000 - 30.000 libras /AVAC: se presta especial atención al nivel de incertidumbre asociado con la estimación, a si se definen correctamente los cambios en calidad de vida proporcionados por la nueva tecnología y a su naturaleza innovadora
- > 30.000 libras /AVAC: uso no eficiente de los recursos del NHS, menor probabilidad de recomendación de la tecnología.

Tras la revisión del comité del NICE estableciendo ruxolitinib como una terapia EoL (End of life), cuyo ICER está por encima de los 50.000€/AVAC, y con un esquema de acceso a pacientes (PAS) ofrecido por la compañía, el NICE establece la terapia con ruxolitinib como una terapia coste-efectiva.

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

	VARIABLE evaluada*	Tiempo de exposición a Ruxolitinib	Tiempo de exposición a BAT	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
COMFORT-II	Mediana de duración de la exposición a cada brazo	2.6 años	0.87 años	1.73 años	44.025,95 €	25.448,52 €

*Ya que no se alcanzó la mediana de SG en el brazo de ruxolitinib tras cinco años adicionales de seguimiento del estudio, se parte de los datos de duración del tratamiento con cada rama para obtener un cálculo más aproximado del coste real del fármaco³¹.

Según los datos publicados del ensayo COMFORT-II y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (AVG), el coste adicional estimado es de 25.448,52 €. Se trata, por tanto, de una terapia eficiente.

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

Si la incidencia de pacientes diagnosticados de mielofibrosis en España consideramos que es de 1.4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y que un hospital medio atiende un área de 300.000 habitantes, se estiman 4 pacientes por año candidatos al tratamiento. Teniendo en cuenta que un 77% de los pacientes presentan esplenomegalia, estimaríamos 3 pacientes por año candidatos al tratamiento (39).

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	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
3	44.025,95 €	1.73 años	132.077,85 €	5,19

Se estima que durante un año serán tratados un total de 3 pacientes con ruxolitinib y supondría un coste anual máximo de 132.077,85 €.

7.4 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Según el Instituto Nacional de Estadística, a Julio del 2015 la población total española se cifra en 46.423.064 habitantes y en Andalucía en 8.398.984 de habitantes.

La incidencia de mielofibrosis primaria en España, como se ha comentado anteriormente, es de 1.4 casos por cada 100.000 habitantes. Teniendo en cuenta que un 77% de los pacientes presentan esplenomegalia y que aproximadamente un 11% presentan niveles menores de 50.000 plaquetas, a nivel nacional, el número de pacientes candidatos a recibir ruxolitinib se podría estimar en 445 pacientes. Teniendo en cuenta el coste incremental de 44.025,95 € frente a hidroxiurea, el impacto en España sería de 19.591.547,75 €.

En Andalucía, el número de pacientes candidatos se podría estimar en 80 pacientes. Lo que supondría un impacto de 3.522.076 €.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**8.1 Descripción de la conveniencia**

Ruxolitinib no aporta ventaja en comodidad para el paciente con respecto al resto de alternativas porque se administra igualmente de forma oral.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No influye.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

Ruxolitinib está indicado en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

Hasta la comercialización de ruxolitinib, se ha venido utilizando un arsenal terapéutico muy variado para la reducción del volumen de bazo y el control de los síntomas. Existe consenso claro de utilizar ruxolitinib en pacientes estratificados de alto riesgo o riesgo intermedio-2, que no sean candidatos a trasplante alogénico (único tratamiento curativo), mientras que si los pacientes se estratifican de bajo riesgo o riesgo intermedio-1 solo se tratarían a los que presenten sintomatología con hidroxiaurea.

A) Aspectos clínico-terapéuticos

EFICACIA

Aunque en ambos ensayos la SG se determina como una variable secundaria, se considera ésta la variable más relevante en ambos estudios tras la obtención de datos más maduros tras un largo periodo de seguimiento.

En el COMFORT-I, tras dos años de seguimiento se observó una mejora en la SG a favor de ruxolitinib, con 27 muertes, versus placebo, 41 muertes (HR=0.58; IC 95%=0.36, 0.95; P=0.03). Tras 3 años, se siguió observando esta mejora en SG a pesar del crossover (HR=0.69; IC 95%=0.46-1.03; P =0.067). Finalmente, tras un seguimiento cinco años, se observaron 69 y 82 muertes en el brazo de ruxolitinib y de placebo, respectivamente (HR=0.69; IC 95%=0.50, 0.96; P=0.025).

En el COMFORT-II, tras cinco años de seguimiento, no se alcanzó la mediana de SG en el brazo de ruxolitinib y fue de 4,1 años en el grupo BAT. En el análisis por ITT, los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tuvieron una mayor SG, con un HR de 0,67 (IC95% 0,44–1,02), p=0,06, y la probabilidad estimada de supervivencia a los 5 años fue de 56% vs 44%, a favor de ruxolitinib. Se llevó a cabo un análisis estadístico usando el método RPSFT (rank-preserving structural failure time), para evitar el efecto del crossover, así, el número de muertes en el brazo BAT estimado fue de 32, con una mediana de supervivencia de 2.7 años y el HR corregido para la SG fue de 0.44 (95% CI, 0.18–1.04).

En cuanto a la calidad de vida, en el ensayo frente a placebo se obtienen resultados estadísticamente significativos en cuanto a dos variables: reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas (RAR 40.6%, NNT 2.46, p<0.0001) y resultados informados por los pacientes (EORTC QLQ-C30 instrument) (RAR 8.9% NNT 11.24, p<0.0001). En el ensayo frente a BAT, aunque se establecen variables para medir la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes, no se expresan numéricamente, sino en gráficos.

En el análisis de subgrupos, ruxolitinib es superior frente a placebo y BAT en todos los subgrupos tanto en la reducción del bazo como en la sintomatología midiendo el porcentaje del cambio en volumen del bazo a la semana 24 y el porcentaje de cambio del total de los síntomas a la semana 24.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de Ruxolitinib es manejable y se corresponde a lo esperado por su mecanismo de acción.

COMFORT-I

Los eventos adversos más frecuentes de grado 3-4 en el brazo de ruxolitinib fueron diarrea, dolor extremidades y mareos. A nivel hematológico fueron anemia, trombocitopenia y neutropenia. El

60.6% de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 37.7% de los pacientes tratados con placebo recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el tratamiento.

El riesgo de muerte por infección fue mayor en el grupo ruxolitinib vs. Placebo (2.6% vs. 1.3%) (2 sepsis y 2 neumonías).

COMFORT-II

Los eventos adversos más frecuentes de grado 3-4 en el brazo de ruxolitinib fueron dolor abdominal, astenia y nasofaringitis. A nivel hematológico fueron anemia y trombocitopenia. La tasa de transfusiones de glóbulos rojos fue de 53,4% en el grupo ruxolitinib y el 41,1% en el grupo de la mejor terapia disponible. El porcentaje de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos fue algo superior en el grupo ruxolitinib y en el grupo de la mejor terapia disponible.

En el ensayo interrumpen mayor porcentaje de pacientes por cualquier causa en el grupo de la mejor terapia disponible; sin embargo, interrumpen más por reacciones adversas en el grupo de ruxolitinib.

En el brazo de la mejor terapia disponible hubo una mayor frecuencia de infecciones grave: neumonía, aunque hubo una muerte por este motivo en el grupo ruxolitinib.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Según los datos publicados del ensayo COMFORT-II y el coste del tratamiento, por cada año de vida de un paciente tratado con ruxolitinib sin ajustarse a calidad de vida, el coste adicional estimado es de 25.448,52 €. Se trata, por tanto, de una terapia eficiente.

En Andalucía, el número de pacientes candidatos se podría estimar en 80 pacientes. Lo que supondría un impacto de 3.522.076 €.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como categoría 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)

Ruxolitinib está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia sintomática o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial, que cumplan los siguientes criterios:

- Esperanza de vida de al menos 6 meses
- Función orgánica y cardíaca adecuada.
- Pacientes clasificados como de alto riesgo o el nivel de riesgo intermedio 2 según las escalas pronósticas IPSS o DIPSS.
- Tener la reserva de médula ósea adecuada como lo demuestra: un RAN > 1000 / l y el recuento de plaquetas > 100.000.
- No presentar infecciones graves activas.
- No ser candidato a trasplante alogénico.

9.4 Plan de seguimiento

-Se deberá reevaluar la eficacia del tratamiento tras los primeros seis meses de tratamiento.

- Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se haya observado reducción en el tamaño del bazo ni tampoco una mejoría de los síntomas respecto al estado basal al inicio del tratamiento.
- En aquellos pacientes que hayan experimentado algún grado de mejoría clínica, se debe reevaluar el balance beneficio/riesgo.

Para evaluar la sintomatología del paciente se recomienda seguir el cuestionario Myeloproliferative Symptom Assessment Form (MPN-SAF) (40) (Anexo 1).

En la revisión de 2014 de la Guía del British Committee of Standards in Hematology (BCSH), se sugiere el esquema del Anexo 2 para la continuación o no del tratamiento, teniendo en cuenta siempre el balance beneficio/riesgo de cada paciente.

Desde el punto de vista práctico, es importante recordar que en caso de tener que suspender el tratamiento, ello debe hacerse de forma progresiva (de 7 a 10 días), a fin de evitar la reaparición brusca de los síntomas debido al aumento en la producción de las citocinas suprimidas por el fármaco.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Peter L. Greenberg, et al. Myelodysplastic Syndromes. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network; 2016 Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
2. Instituto nacional de estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2013/10/&file=01000.px&type=pcaxis&L=0>
3. Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativa. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativa. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2014. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/GUIA_GEMFIN.pdf
4. Aixelá, M et al. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología; 2015. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf>
5. Reilly JT et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012 Aug; 158(4):453-71.
6. Alejandra Martínez-Trillos, Anna Gaya, Margherita Maffioli, Eduardo Arellano-Rodrigo, Xavier Calvo, Marina Díaz-Beyá et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Ann Hematol. 2010; 89:1233-1237.
7. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003 Apr 1; 101(7):2534-41.
8. Ayalew Tefferi, Jorge Cortes, Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Deborah Thomas, Terra L. Lasho et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2006; 108:1158-1164.
9. Jean-Christophe Ianotto, Jean-Jacques Kiladjian, Jean-Louis Demory, Lydia Roy, Françoise Boyer, Jérôme Rey et al. PEG-IFN-a-2a therapy in patients with myelofibrosis. Br J Hematol. May 2009; 146:1365-2141.
10. Ayalew Tefferi MD. Management of primary myelofibrosis. UpToDate; 2016. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis?source=search_result&search=ruxolitinib&selectedTitle=1~14#subscribeMessage
11. Ayalew Tefferi, MD et al. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am. J. Hematol. 2016; 91:50-58.
12. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Technology appraisal guidance. The National Institute for health and Care Excellence; 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386>
13. Ficha técnica de Jakavi® (ruxolitinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf
14. Ficha técnica de Hydrea® (hidroxiurea). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/61633/FichaTecnica_61633.html
15. Ficha técnica de (talidomida). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
16. Ficha técnica de Revlimid® (lenalidomida). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
17. Ficha técnica de Imnovid® (pomalidomida). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf
18. Ficha técnica de Litak® (cladribina). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf
19. Ficha técnica de Introna® (interferon alfa). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf
20. Ficha técnica de busulfan. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/33323/FT_33323.pdf
21. Ficha técnica de melfalan. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61063/FT_61063.pdf
22. Ficha técnica de Jakafi® (ruxolitinib). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf
23. European Public Assessment Reports Jakavi® (ruxolitinib). Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. 2012 Apr EMEA/H/C/002464. Disponible en:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf)
24. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1 ;366(9):799-807.
 25. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1; 366(9):787-98.
 26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013 98(12)
 27. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2015 100(4)
 28. Gupta V., Verstovsek S., Mesa RA et al. Long-term outcomes of ruxolitinib (RUX) therapy in patients (pts) with myelofibrosis (MF): 5-year update from COMFORT-I. 2016 ASCO Annual Meeting Abstract Number: 7012.
 29. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:799-807. [plus supplementary appendix].
 30. Ruben A. Mesa, Jason Gotlib, Vikas Gupta, John V. Catalano, Michael W. Deininger, Alan L. Shields et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 1; 31(10):1285-92.
 31. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* (2016) 30, 1701–1707.
 32. Alessandro M. Vannucchi, Hagop M. Kantarjian, Jean-Jacques Kiladjian, Jason Gotlib, Francisco Cervantes, Ruben A. Mesa et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematol J.* Sept 2015 100: 1139-1145.
 33. European Public Assessment Reports Jakavi® (ruxolitinib). Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. 2012 Apr EMEA/H/C/002464. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf
 34. Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Jason Gotlib, Richard S. Levy, Vikas Gupta, John F. DiPersio et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2013 May; 161(4): 508–516.
 35. Ayalew Tefferi, Francisco Cervantes, Ruben Mesa Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013 Aug 22; 122(8): 1395–1398.
 36. Michael R. Savona Luca Malcovati, Rami Komrokji. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood.* 2015 Mar 19; 125(12): 1857–1865.
 37. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 10; 4:CD010298.
 38. Safety Labeling Changes Approved. Center for Drug Evaluation and Research; 2016 Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377314.htm>
 39. Devos, T. et al. (2015). Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics. *Acta Clinica Belgica*, 70(2), 105-111
 40. Scherber R, Dueck A C., Johansson P. et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood* 2011 118: 401-408.

ANEXO 1.

Figure 1. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MPN-SAF) Validation Survey. Scherber R, Dueck A C., Johansson P. et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form(MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in402 patients. Blood 2011 118: 401-408

The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MPN-SAF) Validation Survey.

Instructions: Please fill out all questions, as best able, until the STOP instruction toward the end of the packet.

Brief Fatigue Inventory ©

Instructions: Please fill out all questions, as best able, reflecting how these symptoms affected you over the **LAST WEEK** unless directed otherwise. Complete forms until the STOP instruction toward the end of the packet.

Symptom	1 to 10 (0 if absent) ranking* 1 is most favorable and 10 least favorable
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your fatigue right NOW	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your USUAL level of fatigue during past 24 hours	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during past 24 hours	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, fatigue has interfered with your	
• General activity	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)
• Mood	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)
• Walking ability	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)
• Normal work (includes work both outside the home and daily chores)	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)
• Relations with other people	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)
• Enjoyment of life	(Does not Interfere) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Completely Interferes)

© MD Anderson Cancer Center

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) ©

Circle the one number that describes how, during the past Week how much difficulty you have had with each of the following symptoms

Filling up quickly when you eat (Early satiety)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal pain	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with headaches	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration - Compared to prior to my MPD	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Dizziness/ Vertigo/ Lightheadedness	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Numbness/ Tingling (in my hands and feet)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Difficulty sleeping	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Depression or sad mood	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with sexual desire or Function	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Cough	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching (pruritus)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever (>100 F)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Daily)
Unintentional weight loss last 6 months	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
What is your overall quality of life?	(As good as it can be) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (As bad as it can be)

© Mayo Clinic

ANEXO 2.

Guía del British Committee of Standards in Hematology (BCSH),

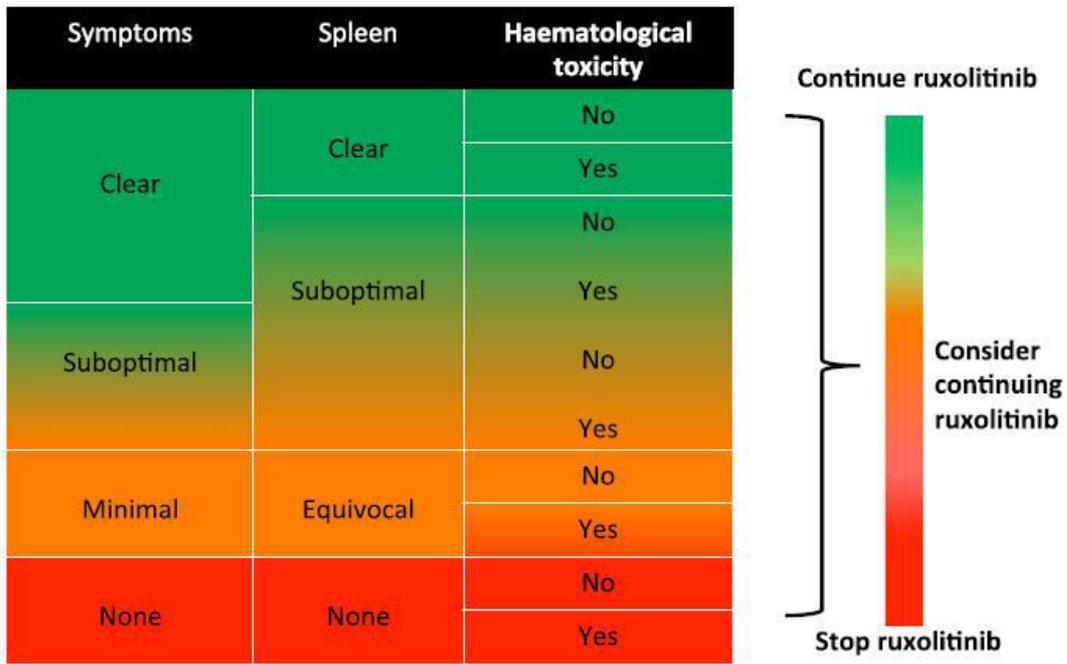


Fig1. Reilly et al., Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):418-20

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 Rodríguez Molíns¹ Juan Carlos García de Paredes Esteban²
Emilio Alegre del Rey²

– **Institución en la que trabaja:** ¹ Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.
² Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

– **Institución que le vincula al informe.** Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Esmeralda Rodríguez Molíns· Emilio Alegre del Rey.
2-Tutor/a Juan Carlos García de Paredes Esteban.

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

ANEXO: ALEGACIONES PROPUESTAS AL BORRADOR DEL INFORME**TUTOR: Juan Carlos García de Paredes Esteban**

Alegaciones al borrador público de Ruxolitinib en Mielofibrosis primaria y secundaria		
Autor	Texto de la alegación	Respuesta
SANTIAGO REDONDO / RUDI SUBIRÁ / FRAN FERNÁNDEZ MEDICAL ADVISOR JAKAVI / HEOR&PRICING MANAGER / MARKET ACCESS & GOVERNMENTAL AFFAIRS LEAD 672 NOVARTIS ONCOLOGY	<p>-Se hace referencia a las Guías basadas en la evidencia del British Committee of Standards in Hematology (BCSH), edición 2012 (pág. 8 lin. 4-9) para considerar ruxolitinib como una terapia de 2ª línea en la esplenomegalia (pág. 9 lin. 21-22) y en los síntomas (pág. 9 lin. 40-44), prefiriendo en 1ª línea la HU. Esta información está desactualizada, ya que en la edición vigente de estas Guías (2014) [1], se recomienda ruxolitinib como 1ª línea para el tratamiento de la mielofibrosis 1ª y 2ª independientemente del estado mutacional de JAK2, con evidencia grado 1 A, Reilly et al., Br J Haematol. 2014.</p> <p>-El documento no recoge, en la revisión de las recomendaciones y evaluaciones (pág. lin. 5-9 y pág. 37), las recomendaciones del grupo español GEMFIN, ruxolitinib en 1ª línea por las guías NCCN, y la aprobación del precio de reembolso por el Ministerio de Sanidad, por al ser el único fármaco con ensayos clínicos controlados y aleatorizados.</p> <p>-La aseveración de pág. 48 lin. 18 de que ruxolitinib es claramente ineficiente contradice la reciente evaluación positiva del NICE, Wade et al., Pharmacoeconomics 2016, que recoge el propio documento (pág. 10 lin. 3-7).</p>	<p>-Se acepta y se añade la recomendación de ruxolitinib como terapia de primera línea en la esplenomegalia sintomática y/o en los síntomas relacionados con la enfermedad según la revisión del British Committee of Standards in Hematology (BCSH) a la edición 2012.</p> <p>-Parte de la revisión del apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, se hace en base a la guía GEMFIN. Tras la revisión de la guía NCCN versión 1.2017-septiembre 19, 2016 en "myelodysplastic syndromes", no se hace dicha referencia a ruxolitinib. La aprobación del precio de reembolso no es punto que deba incluirse en las recomendaciones y/o evaluaciones.</p> <p>-Efectivamente, el NICE recoge que ruxolitinib estaría en los umbrales de coste-eficacia tras un PAS (patient scheme acces) y definir ruxolitinib según criterios Eol. Esto, en base a otra de las alegaciones, se ha modificado en el texto.</p>
	<p>-En el presente documento se revisa el análisis de supervivencia de los ensayos pivotales, como "revisión de estudios pivotales" (pág. 16 lin. 11-12). Este seguimiento a largo plazo de eficacia, seguridad y supervivencia global ha mostrado una ventaja en la supervivencia en los seguimientos a 2, 3 y 5 años., en el COMFORT-I, Verstovsek et al y a 3 y 5 años en el COMFORT-II, Harrison et al. 2016. Más aún, el análisis conjunto a 3 años de ambos ensayos ha corroborado una ventaja en la supervivencia global Vannucchi et al. 2015.</p> <p>-Respecto a las dudas enunciadas sobre la validez de estos controles (pág. 32 y 33), el COMFORT-I fue contra placebo, siendo pacientes resistentes o refractarios a todos los tratamientos farmacológicos y el COMFORT-II fue contra la mejor terapia disponible (46.6% fueron HU y el 6.8% fueron IMIDs).</p> <p>-Por aclarar las dudas expresadas en este análisis (pág. 34, 35 y 41), deseamos subrayar el hecho de que en este estudio se permitió el crossover por motivos éticos y los criterios y tiempos de cruce estaban objetivados en el protocolo como falta de eficacia. Se llevó a cabo un análisis por intención de tratar y por RPSFT (técnica avalada por el NICE). Para obtener datos sobre una población en la que no existió crossover (pues no tuvieron acceso al fármaco), se ha publicado una comparativa en la supervivencia entre los pacientes de mielofibrosis de la serie DIPSS (mediana de supervivencia de 3.5 años), contras los pacientes equivalentes que tomaron ruxolitinib en el ensayo COMFORT-II (mediana de supervivencia de 5 años) Passamonti et al., 2014.</p> <p>-La ventaja en la supervivencia ha sido recogida en las fichas técnicas vigentes de la FDA y de la EMA.</p>	<p>- Se acepta y se agregan en el texto dichos resultados.</p> <p>- La validez de un control placebo se ve reducida en un estudio cuando existe una terapia actual ampliamente aceptada en la terapéutica de esa patología. Consignar que en el material y métodos del COMFORT-I se incluyen pacientes resistentes, refractarios, intolerantes o no candidatos a las terapias disponibles para la MF. Tal y como se indica en el texto, consideramos adecuado el brazo control BAT (best available therapy) del COMFORT-II.</p> <p>- Se agregan los datos del análisis mediante RPSFT.</p> <p>- Se incluyen los datos recogidos por la EMA.</p>
	<p>-En el presente documento se sugiere una mayor efectividad de ruxolitinib en los pacientes de mielofibrosis JAK2 positivos (pág. 35-36) -determinación realizada en todas las ocasiones con fines diagnósticos según recomienda la OMS-, en base a una supuesta plausibilidad biológica (pág. 28 lin. 15). A destacar que la mutación JAK2 asienta en el dominio pseudokinasa (regulador) de la proteína, en un lugar diferente al sitio de unión de ruxolitinib (revisión "por qué los JAKi son eficaces en JAK2 positivos y negativos") (Santos et al., 2012) y esta ausencia de diferencia estadísticamente significativa está refrendada por los ensayos COMFORT-I, COMFORT-II, en las fichas técnicas de FDA y EMA, y de manera explícita por las guías basadas en la evidencia de BCSH y NCCN, y la evaluación del NICE (pág. 10 lin. 6-7). A destacar que ninguna guía basada en la evidencia ni agencia reguladora del mundo recomienda reservar el uso de ruxolitinib para los pacientes de</p>	<p>- Se modifica el texto</p>

	<p>mielofibrosis JAK2 positivos. Este punto también afecta a la conclusión (pág. 48 lin. 19-22).</p> <p>-En el apartado 7.2.a (pág.43) se hace referencia al informe de evaluación del NICE y por ello es importante remarcar que la conclusión del informe es que ruxolitinib está recomendado. Esta recomendación se basa en que ruxolitinib en su indicación en pacientes con Mielofibrosis cumple los criterios End of Life, con lo que el umbral de coste-efectividad del NICE, cuando se cumplen los criterios EoL, está por encima de los 50.000€/AVAC. Por este motivo, el NICE considera que los resultados son suficientemente robustos para confirmar con seguridad que ruxolitinib es una terapia coste-efectiva en el NHS de UK. La información exacta del informe de evaluación del NICE está en el apartado SUMMARY OF APPRAISAL COMMITTEE'S KEY CONCLUSIONS: Ruxolitinib is recommended as an option for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis, only: - in people with intermediate-2 or high-risk disease, and - if the company provides ruxolitinib with the discount agreed in the patient access scheme. Because the ICER for patients with high-risk myelofibrosis was above £30,000 per QALY gained, the Committee discussed whether ruxolitinib fulfilled the criteria for a life-extending, end-of-life treatment. The Committee concluded that it had been provided with evidence that high-risk patients met all of the end-of-life criteria. The Committee concluded that the eligible population for England did not exceed 7000 and that ruxolitinib met the end-of-life criterion for a small patient population. The Committee concluded that treatment with ruxolitinib provided an extension of life of more than an average of 3 months. The Committee then considered whether the life expectancy of patients with high-risk myelofibrosis met the end-of- life criterion of less than 24 months and was persuaded that the life expectancy for people with high- risk myelofibrosis was likely to be less than 24 months. Tal y como indica el texto de la evaluación, sería correcto indicar que el NICE considera que ruxolitinib cumple con los criterios End of Life, lo cual indica que el umbral CE es más elevado (50.000 £) y por ello se considera una terapia eficiente o coste-efectiva</p>	<p>Se acepta y se modifica en el texto.</p>																																				
	<p>- En el cálculo del Impacto presupuestario (pág. 45-46, apartados 7.3 y 7.4) es importante considerar que: - existen varias referencias sobre la incidencia de la MF en España y en Europa que van desde los 0,5 hasta los 1,4 x 100.000 habitantes. En la negociación de Precio Y Reembolso, la referencia utilizada por el ministerio en base a la recomendación de expertos fue la de Moulard et al. 2014 que indica que la incidencia es de 1 x 100.000 hab. - el label de la EMA establece que ruxolitinib no está indicado para todos los pacientes con mielofibrosis sino a aquellos que tienen esplenomegalia o los síntomas. Es por ello que consideramos que en la estimación de la población candidata a ser tratada con ruxolitinib (escenario de máximos, sin tener en cuenta el market share) debería acotarse al 77% que son los pacientes que presentan esplenomegalia (Devos, T. et al. 2015). - además el 11% de los pacientes con MF tienen menos de 50.000 plaquetas y no estarían en el label de la EMA [16] Con esta información aportada, el número de pacientes candidatos a ser tratados con ruxolitinib para la Mielofibrosis sería de:</p> <table border="1" data-bbox="304 1402 930 1563"> <thead> <tr> <th></th> <th>España</th> <th>Andalucía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia MF (1x100.000hab.)</td> <td>464</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Pacientes con esplenomegalia y síntomas (74%)</td> <td>357</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Pacientes con <50.000 plaquetas (-11%)</td> <td>317</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table> <p>Con ello calcularíamos el impacto presupuestario para España, para Andalucía y para un hospital con una población asistencial de 300.000 habitantes.</p> <table border="1" data-bbox="304 1610 1007 1749"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Precio comp. ruxolitinib (PVP+IVA)</th> <th>Impacto Presupuestario (PVP+IVA)</th> <th>Precio comp. ruxolitinib neto (PVL-RD+IVA)</th> <th>Impacto Presupuestario (PVL-RD+IVA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>España</td> <td>317</td> <td>61,55€</td> <td>14.243.285 €</td> <td>52,3 €</td> <td>12.102.743 €</td> </tr> <tr> <td>Andalucía</td> <td>58</td> <td>61,55€</td> <td>2.606.027 €</td> <td>52,3 €</td> <td>2.214.382 €</td> </tr> <tr> <td>Hospital</td> <td>2</td> <td>61,55€</td> <td>89.863 €</td> <td>52,3 €</td> <td>76.358 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Este cálculo del Impacto presupuestario sería inferior si en vez de tener el coste anual del tratamiento se tuviera en cuenta el coste incremental en comparación con BAT.</p>		España	Andalucía	Incidencia MF (1x100.000hab.)	464	84	Pacientes con esplenomegalia y síntomas (74%)	357	65	Pacientes con <50.000 plaquetas (-11%)	317	58			Precio comp. ruxolitinib (PVP+IVA)	Impacto Presupuestario (PVP+IVA)	Precio comp. ruxolitinib neto (PVL-RD+IVA)	Impacto Presupuestario (PVL-RD+IVA)	España	317	61,55€	14.243.285 €	52,3 €	12.102.743 €	Andalucía	58	61,55€	2.606.027 €	52,3 €	2.214.382 €	Hospital	2	61,55€	89.863 €	52,3 €	76.358 €	<p>Se acepta para el cálculo del impacto presupuestario que un 77% de los pacientes con mielofibrosis presentan esplenomegalia y que además el 11% de los pacientes tienen menos de 50.000 plaquetas. Se modifica en el texto.</p>
	España	Andalucía																																				
Incidencia MF (1x100.000hab.)	464	84																																				
Pacientes con esplenomegalia y síntomas (74%)	357	65																																				
Pacientes con <50.000 plaquetas (-11%)	317	58																																				
		Precio comp. ruxolitinib (PVP+IVA)	Impacto Presupuestario (PVP+IVA)	Precio comp. ruxolitinib neto (PVL-RD+IVA)	Impacto Presupuestario (PVL-RD+IVA)																																	
España	317	61,55€	14.243.285 €	52,3 €	12.102.743 €																																	
Andalucía	58	61,55€	2.606.027 €	52,3 €	2.214.382 €																																	
Hospital	2	61,55€	89.863 €	52,3 €	76.358 €																																	
	<p>6. Para los cálculos de Coste-Efectividad Incremental (pág. 42-45, apartados 7.2.b) se ha tenido en cuenta la variable de eficacia "Reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación total de los síntomas" del COMFORT I. La variable de eficacia más relevante de los ensayos clínicos de ruxolitinib en Mielofibrosis, el COMFORT-I y el COMFORT-II, es la supervivencia global. En este sentido recientemente se han publicado los resultados de Supervivencia Global a 5 años del COMFORT-II, resultados que han sido incluidos en la ficha técnica del producto por su relevancia clínica, indicando que ruxolitinib reduce en un 56% el riesgo de muerte a 5 años, HR, 0.44 (95% CI, 0.18-1.04) [9]. Esta es la HR entre la SG a 5 años del brazo con ruxolitinib y la SG a 5 años del brazo comparador con el crossover corregido (RPSFT).</p>	<p>- En el caso de variables continuas, como es la SG, no puede calcularse el NNT. En este caso, la recomendación más extendida en la literatura para el cálculo del CEI es utilizar la media y la diferencia de medias entre los grupos comparados, siempre que esté disponible, o la mediana y diferencia de medianas en su lugar. Si bien es cierto que la SG es la variable final de mayor</p>																																				

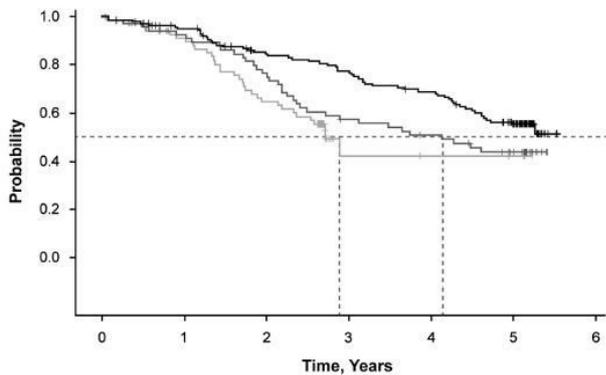


Figure 4. Kaplan-Meier analysis of OS by ITT analysis and RPSFT corrected for crossover from the BAT arm.

En opinión de expertos el CONFORT-II es un estudio que refleja mucho mejor la práctica clínica en España ya, hasta la entrada de ruxolitinib en el mercado, se ha venido utilizando un arsenal terapéutico muy variable que en el COMFORT-II está definido como el brazo comparador BAT (Best Available Treatment).

De este modo, si se aceptara la SG a 5 años del COMFORT-II como endpoint más relevante del programa clínico de ruxolitinib en Mielofibrosis, la relación CEI de ruxolitinib debería calcularse en base al 56% de reducción de riesgo de muerte a 5 años, y en base al coste medio ponderado de BAT, la mejor terapia disponible.

	BAT *	Ruxolitinib	Incremental
Coste anual tratamiento (PVL-RD+IVA)	4.338,9 €	38.193,6 €	33.854,7 €
Eficacia incremental (reducción del riesgo de muerte a 5 años)	-	-	56%
NNT	-	-	1,78
CEI	-	-	60.261,4 €

* Mirar anexo

Si nos fijamos en otros criterios internacionales, para este tipo de fármacos que se utilizan en situaciones terminales (End of Life , EoL), el NICE estableció en 2009 unas recomendaciones sobre valores umbrales aceptables menos estrictas que las generales. El ICER que NICE acepta para los tratamientos que cumplen criterios EoL es superior al del resto de tecnologías: (49.200 € a 61.500 €), y tal y como se ha justificado anteriormente, ruxolitinib Sí cumple los criterios de EoL, con lo cual se puede considerar una terapia eficiente (coste-efectiva).

Este punto también afecta a la conclusión (pág. 48 lin. 16-18).

Erratas:

- En la pág. 7 lín. 6-20, se hace referencia a tratamientos para la policitemia vera, que es otra enfermedad diferente a la mielofibrosis.
- En la pág. 46 se hace referencia a la incidencia del cáncer de próstata en España, siendo de la misma manera una enfermedad diferente de la mielofibrosis.

relevancia clínica, no tenemos datos de diferencia en supervivencia ya que el brazo de ruxolitinib no alcanza la mediana. Por ello la mediana de duración de tratamiento en cada brazo nos ofrece calcular un CEI más real del coste global del tratamiento. Se modifica el texto.

-Se aceptan y se modifican en el texto.

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

12.- TERIFLUNOMIDA Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante

AUTORAS

Cristina García Fernández
Ruth Ubago Pérez

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2017

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

TERIFLUNOMIDA

Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Octubre 2013
(Revisado mayo 2016)

ISBN: 978-84-617-9762-2

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	1
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	6
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	7
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	23
7.- AREA ECONÓMICA	25
8.- EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	28
9.- AREA DE CONCLUSIONES.....	28
10.- BIBLIOGRAFÍA	30

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

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 Fernández C, Ubago Pérez R. TERIFLUNOMIDA en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Octubre 2013.

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.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Teriflunomida

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante

Autores / Revisores: Cristina García Fernández y Ruth Ubago Pérez.

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 del grupo GHEMA por tratarse de un fármaco 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: Teriflunomida 14 mg (comprimidos recubiertos con película)

Nombre comercial: Aubagio®

Laboratorio: Sanofi-aventis Groupe

Grupo terapéutico. Denominación: Inmunosupresores selectivos Código ATC: L04AA31(1)

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Información de registro: Centralizado

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)
Teriflunomida 14 mg comprimidos recubiertos con película	28 unidades	700742	41,20	28,86 €

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, 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, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y otros.
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.
Evolución / Pronóstico	Puede evolucionar a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica con o sin brotes añadidos.

Grados de gravedad / Estadiaje	Las formas clínicas son básicamente dos: las formas que se inician con brotes y posteriormente mejoran, llamadas <i>remitentes-recurrentes (EMRR)</i> , un porcentaje de éstas con el tiempo pasarán a ser progresivas y se llamarán <i>secundariamente progresivas (EMSP)</i> y las que se inician con una progresión de síntomas sin brotes ni mejoras marcadas llamadas <i>primariamente progresivas (EMPP)</i> .
Carga de la enfermedad*	No se dispone de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

- **Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, 2015 (2):** Se hacen las siguientes recomendaciones en función de la presentación de la enfermedad:
 - En pacientes con EMRR diferencian entre pacientes con enfermedad más activa y menos. En los pacientes con enfermedad menos activa recomiendan dimetil fumarato y fingolimod, al ser los más eficaces y además orales. También consideran válidos INF- β , AG o teriflunomida. En los pacientes en los que la enfermedad es más activa recomiendan natalizumab o alemtuzumab.
- **Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple, 2013 (3):** Se hacen las siguientes recomendaciones en función de la presentación de la enfermedad:
 - En EMRR recomiendan INF- β 1a y 1b y AG (I, A). Además recomiendan natalizumab y fingolimod pero de forma restringida a presentaciones más agresivas o en fracaso a los fármacos antes citados. Esto es debido a un perfil de seguridad menos favorable (I, A). Señalan además que azatioprina también tiene indicación en EMRR, aunque es menos eficaz que INF- β y AG.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

En la tabla siguiente se exponen las alternativas disponibles para la misma indicación (4).

Características comparadas con otros medicamentos similares									
Nombre	TERIFLUNOMIDA (1)	DIMETILFUMARATO (5)	ALEMTUZUMAB (6)	NATALIZUMAB (7)	FINGOLIMOD (8)	INTERFERÓN β 1B(9)	INTERFERÓN β 1A		ACETATO DE GLATIRAMERO (10)
Presentación	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película	TECFIDERA® 120mg y 240mg cáps. duras gastroresistentes	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml (10 mg / ml) solución para infusión	TYSABRI 300 mg 1 vial Solución para perfusión	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas	BETAFERON®/ EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas	REBIF® 44 y 22 12 jeringas (11)	AVONEX 30mcg 4 jeringas(12)	COPAXONE® 28 jeringas 12 jeringas
Posología	14 mg/día	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mantenimiento: 240mg/12h	12 mg/24 h durante 5 días en el mes 0 y 12 mg /24h durante 3 días en el mes 12	300 mg /4 semanas	0,5 mg/día	8MUI/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	30µg/semana	20 mg/día 40 mg/3 veces a la semana
Indicación en FT	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante	Tratamiento de 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 monoterapia en EMRR muy activa para: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta • Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida. 	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con EMRR muy activa para: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta • Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida. 	Indicado en EMRR en - Pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años. -Pacientes con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos. -Pacientes con EMSP activa evidenciada con brotes.	Indicado para -EMRR o EMSP en brotes (al menos 2 brotes en los últimos 2 años). -No en EMSP sin brotes activos	Indicado en EMRR en - pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años sin evidencia de progresión continua en ese periodo. - Pacientes con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos.	Indicado en -EMRR (al menos 2 brotes en últimos 2 años) -Paciente con primer episodio clínico bien definido con riesgo de EM clínicamente definida -No en EM progresiva
Vía administración	oral	oral	i.v.	i.v.	oral	s.c.	s.c.	i.m. rotando el lugar de inyección	s.c.

Eventos adversos	Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas, y parestesia.	Enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea y náuseas.	Náuseas, infección, urticaria, rash, prurito, fiebre y fatiga, linfopenia y leucopenia. Efectos secundarios relacionados con la glándula tiroides (incluyendo la glándula hiperactiva o poco activa tiroides o bocio y las condiciones autoinmunes)	Infecciones, Urticaria, Cefaleas, Mareos, Vómitos, Náuseas, Temblores, Fiebre y Fatiga	Bradiarritmia, Prolongación intervalo Q-T, Infecciones, Edema macular, Incremento transaminasas	Síntomas pseudogripales, reacciones en el lugar de inyección (Enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis)	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, Elevación de transaminasa, depresión, insomnio, Cefalea, diarrea, vómitos, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales	Síntomas pseudogripales, episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular intensa. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas	Reacciones en el lugar de inyección (Enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis). 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.
Características diferenciales	Obtener niveles de bilirrubina y transaminasas 6 meses antes del inicio. Controlar los niveles de ALT mensualmente durante seis meses tras inicio Contraindicado en insuficiencia hepática grave Teratógeno. Contraindicado en embarazo.	Administración 2 veces al día Riesgo de linfopenia		Asociado a un incremento del riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC. Administración mensual	Monoterapia Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis. Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto) Tratamiento modificador de la enfermedad	Requiere escalado inicial de la dosis. Contraindicado en hepatopatía grave descompensada.		Suspender en pacientes que desarrollen EMSP.	No en EM progresiva No contraindicado en pacientes con depresión
				Segunda línea	Segunda línea	Primera línea	Primera línea	Primera línea	Primera línea.

EMRR esclerosis múltiple recurrente-recidivante, EMSP esclerosis múltiple secundaria progresiva

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. (1)

4.1 Mecanismo de acción.

Agente inmunomodulador con propiedades anti-inflamatorias, inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial implicada en la síntesis de novo de pirimidina. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en esclerosis múltiple es desconocido, pero puede implicar una reducción en el número de linfocitos activados en el Sistema Nervioso Central.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA: Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recurrente. Septiembre 2012

EMA: Opinión positiva del comité de medicamentos de uso humano: 21/03/13, para el Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante. Aprobación por la European Commission para comercialización: 26/08/13. Publicación del *European Public Assessment Report* (EPAR): 6/09/2013.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de teriflunomida es de 14 mg/día administrada por vía oral, con o sin alimentos.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:

No se ha descrito en pacientes pediátricos seguridad y eficacia.

Mayores de 65 años:

En los estudios no se incluyeron pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de teriflunomida en insuficiencia hepática grave. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Farmacocinética.

Teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida y es responsable de la actividad de la leflunomida en vivo. Teriflunomida fue considerada una nueva entidad química por CHMP y ratificado posteriormente por CE.

En una población de voluntarios sanos y pacientes con EM, la mediana de t_{1/2} era aproximadamente de 18 y 19 días después de dosis repetidas de 7 mg y 14 mg, respectivamente. Se tarda aproximadamente 3 meses, para alcanzar concentraciones en estado estacionario. El cociente de acumulación AUC estimado es de aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 7 o 14 mg.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la dosis después de la administración oral de teriflunomida.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de teriflunomida.

Distribución

Teriflunomida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (>99%) y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l después de una única administración intravenosa (IV).

Metabolismo

Teriflunomida es la principal fracción circulante detectada en el plasma. El proceso de biotransformación primaria a metabolitos menores de teriflunomida es la hidrólisis, la oxidación es una vía menor. Vías secundarias implican la oxidación, N-acetilación y conjugación de sulfato.

Eliminación

Teriflunomida se elimina principalmente por excreción biliar directa del fármaco inalterado, y los metabolitos se eliminan por vía renal. Durante 21 días, se observa que del 60,1% de la dosis administrada se excreta por heces un 37,5% y por orina un 22,6%. Después de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un adicional de 23,1% (sobre todo en las heces). Después de una sola administración IV, el aclaramiento total de teriflunomida es 30,5 ml / h.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe de la opinión positiva del CHMP (21/03/2013) (14) y del informe CDER de la FDA (25/08/2012) (13). En los mismos se describe 1 ensayo pivotal fase III; ensayo TEMSO(15): Teriflunomida 14mg y Teriflunomida 7mg frente a placebo.

Con fecha 12/06/13 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), Pubmed, Clinical Trial registries (<http://clinicaltrials.gov>) para localizar ECAs en desarrollo o finalizados. También para localizar revisiones sistemáticas y metanálisis.

Con fecha 6/09/2013 se publicó el EPAR de teriflunomida (16) el cual contiene información de los principales estudios: Fase II (HMR1726D/2001), dos ensayos pivotaes Fase III: TEMSO y TOWER y un Estudio Fase III, TENERE, frente a comparador activo (interferon beta 1a).

A continuación, se exponen los ensayos clínicos localizados en clinicaltrials.gov.

Ensayos clínicos localizados en clinicaltrials.gov							
ECA	OBJETIVO PRINCIPAL	FASE	COMPARADOR	PACIENTES EXCLUIDOS CON TTº PREVIO	DURACION	NºPACIENTES	ESTADO
MONOTERAPIA							
HMR1726D/2001 (NCT01487096)	Evaluar efecto sobre la resonancia magnética, eficacia clínica y seguridad	2	Placebo	IFN-Inmunoglobulina-AG. 4 meses antes	36 semanas	179	Completado
EFC6049/TEMSSO (NCT00134563)	Tasa anual de recaídas	3	Placebo		108 semanas	1088	Completado
EFC10531/TOWER (NCT00751881)	Tasa anual de recaídas	3	Placebo		48 semanas	1096	Fin Julio 2013
EXTENSIÓN							
LTS6048 (ext 2001) (NCT00228163)	Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo	2	No controlado	IFN-Inmunoglobulina-AG. 4 meses antes	Abierto	147	En curso Fin Agosto 2014
LTS6050 (ext. EFC6049) (NCT00803049)	Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo	3	No controlado		Abierto	742	En curso Fin Noviembre 2015
TERAPIA ADYUVANTE							
PDY6045 (NCT00489489)	Eficacia y seguridad del fármaco asociado a INF beta	2	Placebo (asociado a INF beta)		24 semanas	118	Completado
PDY6046 (NCT00475865)	Eficacia y seguridad del fármaco junto a AG	2	Placebo		24 semanas	123	Completado
EFC6058/TERACLES (NCT01252355)	Tasa anual de recaídas	3	Placebo	-Natalizumab-Fingolimod. 6 meses antes. -Terapia con citoquinas (exc.IFN),AG,Inmunoglobulinas, 3 meses antes	Entre 56-160 semanas	1455	En curso. Fin Diciembre 2013
EFC10891/TENERE (NCT00883337)	Recaídas y Tiempo hasta recaída	3	IFN beta 1a	Natalizumab o algún interferón, 3 meses antes.	Entre 48-118 semanas	324	Fin Julio 2013
EXTENSIÓN							
LTS6047(ext PDY6045 y PDY6046) (NCT00811395)	Estudio extensión a largo plazo. Doble ciego	2	Placebo		24 semanas adicionales	182	Completado
* = TODOS LOS ECAS EVALÚAN las dos dosis 7 mg y 14 mg. En todos los ECAS se excluyen pacientes en tratamiento previo con inmunosupresores							

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en el ensayo clínico: TEMSO(15)		
EFICACIA	Enunciado	Descripción
Variable principal	Tasa anual de recaída	Recaída: aparición de un nuevo síntoma y signos clínicos, o empeoramiento clínico de un signo anterior o síntoma que se había mantenido estable durante al menos 30 días y que persistió durante un mínimo de 24 horas en la ausencia de fiebre.
Variable secundaria a	Progresión de la discapacidad	La progresión sostenida de la discapacidad se define como un aumento de la base de al menos 1,0 en el punto en la EDSS (o por lo menos 0.5 puntos para los pacientes con una puntuación EDSS basal mayor de 5,5) y persistido durante al menos 12 semanas. A su vez la discapacidad es valorada por resonancia magnética.
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 1.
Paul O'Connor, M.D., Jerry S. Wolinsky, M.D., et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2011;365:1293-1303
Estudio TEMSO (15), (16)

Breve descripción
 -Nº de pacientes: 1088 pacientes aleatorizados
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado (1:1:1), doble ciego, controlado frente a placebo
 -Tratamiento grupo activo: Teriflunomida 7mg/día o Teriflunomida 14 mg/día
 -Tratamiento grupo control: Placebo
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18-55 años. Esclerosis Múltiple (0-5'5 EDSS)- Con una recaída en el último año, según criterios McDonalds(17)
 -Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades sistémicas y embarazadas.
 -Discontinuaciones: 290 pacientes, 104 en el brazo placebo, 91 en el brazo de Teriflunomida 7mg y 95 en el brazo de Teriflunomida 14 mg. Un total de 26,8% de discontinuaciones.
 -Pacientes que completan el estudio: 796
 -Tipo de análisis: ITT
 -Duración del estudio: 108 semanas (27 meses).

Variable	Teriflunomida 7 mg N (365)		Teriflunomida a 14 mg N (358)		Placebo N (363)		Diferencia de medias (IC95%)				Valor de p frente a placebo								
							Teriflunomid a 7 mg		Teriflunomida 14mg		Teriflunomida 7 mg		Teriflunomid a 14mg						
Resultado principal -Tasa de recaídas/año (a 2 años)	0,37 (0,32-0,43)		0,37 (0,31-0,44)		0,54 (0,47-0,62)		0,17 (0,16-0,18)		0,17(0,16-0,18)		p <0,001		p <0,001						
Ausencia de recaídas durante el estudio, 108 semanas. (95% IC) (valor P)	53,7 (48,3-59,1) P (0,01)		56,5 (5,0-62,0) P (0,003)		45,6 (40,2-51,0)		RAR (IC95%)				NNT (IC95%)								
							8,1% (15,34-0,86)		10,9% (18,15-3,65)		12 (116,31-6,52)		9 (27,43-5,51)						
Variables secundarias de interés: % de pacientes en progresión de la discapacidad confirmada durante >=12 semanas. (95% IC)	21,7 (17,1-26,3) P (0,08)		20,2 (15,6-24,7) P (0,03)		27,3 (22,3-32,3)		RAR (IC95%)				NNT (IC95%)								
							5,6%(-0,64-11,84)		7,1% (13,29-0,91)		18 (-157,25-8,45)		14 (109,75-7,53)						
Tratamiento previo (Tasa de recaídas/año)	Si N(102)		No N(264)		Si N(102)		No (257)		Si(90)		No (273)		Diferencia de medias						
	0,50(0,37-0,67)		0,31(0,25-0,38)		0,47(0,33-0,66)		0,31(0,25-0,40)		0,78(0,58-1,05)		0,45(0,3,54)		Si		No				
Subtipo esclerosis múltiple (Tasa de recaídas/año)	SP/PR N(33)		RRMS N(333)		SP/PR N(26)		RRMS N(333)		SP/PR N(34)		RRMS N(329)		Diferencia de medias						
	0,31(0,13-0,72)		0,37(0,31-0,44)		0,47(0,21-1,08)		0,36(0,29-0,43)		0,48(0,21-1,10)		0,54(0,46-0,62)		0,17		0,17		0,01		0,18
Cambio en puntuación FIS desde el momento basal	2,3±1,6 P 0,08		3,8± 1,7 P 0,03		4,3 ±1,7														

Se han incluido únicamente las variables principales o de mayor interés para simplificar el informe.

La **tasa de recaídas al año** se reduce en los pacientes tratados con las dos dosis de teriflunomida frente a placebo en 0,17, diferencia estadísticamente significativa. Un 10,9% menos de pacientes han tenido una recaída en el grupo de T 14 mg y en el de T 7 mg ha sido un 8,1 %.

Es necesario tratar a 9 pacientes para evitar una recaída en el caso de la Teriflunomida a alta dosis, y en el caso de la T 7mg es necesario tratar a 12 pacientes.

Se observa que la **progresión de la discapacidad confirmada** (al menos durante 12 semanas) es de un 27,3 %, 21,7 % y el 20,2 % en los grupos placebo, T 7 mg y T 14mg, respectivamente. Con unas reducciones de riesgo absoluto respecto al placebo de 5,6 % para T 7mg (P=0,08) y un 7,1 % para Teriflunomida 14 mg (P=0,03).

No se observaron diferencias en el efecto de las medidas de resultado valoradas por el paciente, (escala FIS y MSFC) ni en la calidad de vida (evaluada mediante SF-36 y EQ-5D), para ambos grupos de tratamiento.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados del ensayo TEMSO, recogidos en la publicación de Miller et al., 2012 (18) para la variable principal y para la variable secundaria clave, según características basales (edad, sexo, situación geográfica), actividad de la enfermedad (historia de recaída, subtipo de EM), parámetros de RMI y uso previo de otra terapia modificadora de la enfermedad.

Los resultados de eficacia se indican en las figuras 1 y 2.

El análisis de subgrupos de los datos del estudio TEMSO (18) a 108 semanas, muestra que la teriflunomida, a ambas dosis, reduce la **tasa anual de recaída** frente a placebo, con diferencias estadísticamente significativas. Se reduce tanto en los pacientes que habían recibido tratamiento modificador previamente (T7 mg: 0,28; T14mg: 0,31) como en los que no (T7 mg: 0,14; T14mg: 0,14). La diferencia frente a placebo es mayor en los pacientes que habían recibido tratamiento previo.

En el subgrupo de subtipo de esclerosis múltiple SP/PR no se observan diferencias estadísticamente significativas entre teriflunomida 14mg frente a placebo. Se observan diferencias estadísticamente significativas para el subtipo de esclerosis múltiple RR.

Para la variable secundaria **pacientes con progresión de la discapacidad** (durante al menos 12 semanas) según tratamiento previo, no se observan diferencias significativas para el subgrupo de pacientes no tratados previamente para la enfermedad mientras que se observan diferencias para los pacientes previamente tratados. Igualmente, tampoco se observan diferencias para el subgrupo de pacientes con esclerosis múltiple SP/PR mientras que se observan para subtipo de esclerosis múltiple RR.

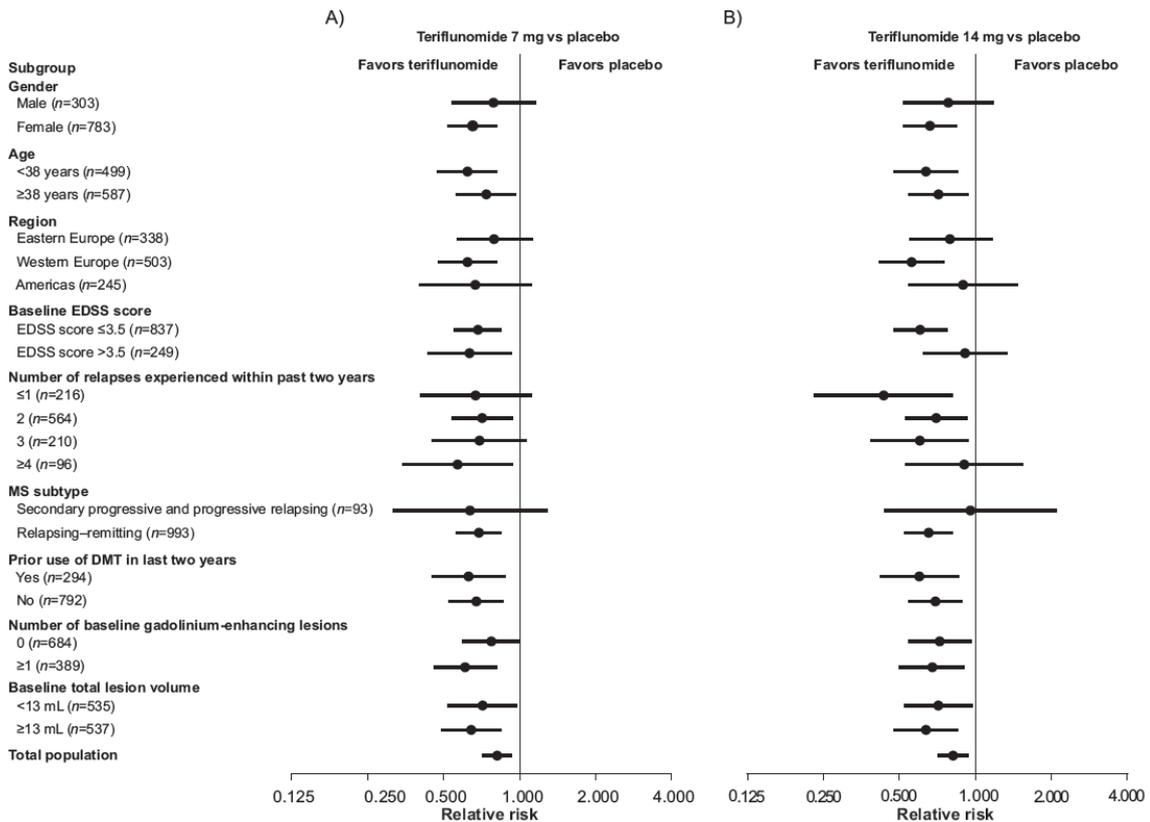


Figura 1. Tasa anual de recaídas ajustada por subgrupos
 DMT: Terapia modificadora de la enfermedad; MS: esclerosis múltiple; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

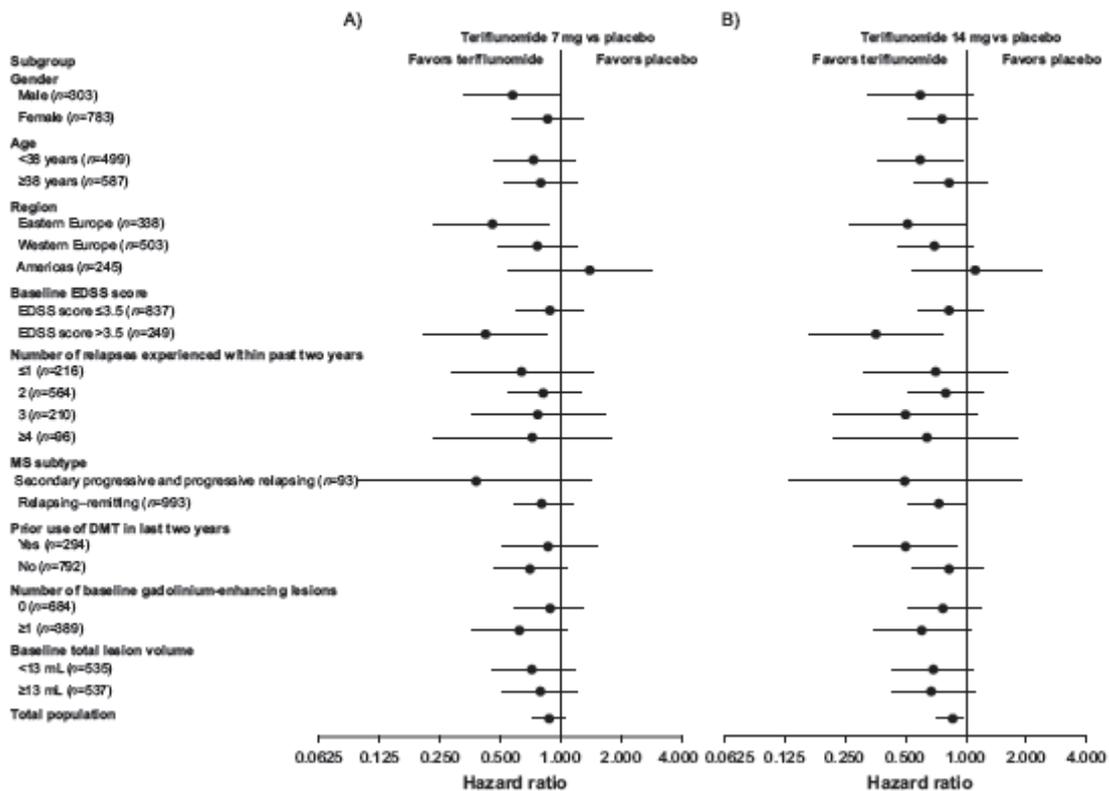


Figura 2. Progresión de la discapacidad confirmada a las doce semanas, por subgrupos
 DMT: Terapia modificadora de la enfermedad; MS: esclerosis múltiple; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

Tabla 2.
Estudio TOWER (16)

- Nº de pacientes: 1169 pacientes aleatorizados
 - Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado (1:1:1), doble ciego, controlado frente a placebo
 - Tratamiento grupo activo: Teriflunomida 7mg/día o Teriflunomida 14 mg/día
 - Tratamiento grupo control: Placebo
 - Criterios de inclusión: Pacientes 18-55 años, puntuación EDSS ≤5,5- Con una recaída en el último año, según criterios McDonalds, con o sin progresión.
 - Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades sistémicas y embarazadas.
 - Se permitió uso previo de interferon, citoquinas, acetato de glatiramer o inmunoglobulinas si el tratamiento se había discontinuado hacía más de tres meses.
 - Duración del estudio: de 48 a 152 semanas (según el momento de inclusión)
 - Discontinuaciones: 385 pacientes: 125 en el brazo placebo, 134 en el brazo de Teriflunomida 7mg y 126 en el brazo de Teriflunomida 14 mg.

Resultados

Tasa anual de recaídas:

	Placebo (N=388)	teriflunomide	
		7 mg (N=407)	14 mg (N=370)
Number of patients with ≥ 1 relapses			
Yes	186 (47.9%)	144 (35.4%)	122 (33.0%)
No	202 (52.1%)	263 (64.6%)	248 (67.0%)
Number of relapses			
0	202 (52.1%)	263 (64.6%)	248 (67.0%)
1	116 (29.9%)	83 (20.4%)	79 (21.4%)
2	46 (11.9%)	39 (9.6%)	36 (9.7%)
3	13 (3.4%)	17 (4.2%)	4 (1.1%)
4	7 (1.8%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
≥ 5	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
Total number of relapses	296	235	177
Total patient-years followed	608.4	614.0	573.6
Unadjusted annualized relapses rate *	0.487	0.383	0.309
Adjusted annualized relapse rate ^b			
Estimate (95% CI)	0.501 (0.432, 0.581)	0.389 (0.332, 0.457)	0.319 (0.267, 0.381)
Relative risk (95% CI)		0.777 (0.630, 0.958)	0.637 (0.512, 0.793)
P-value ^c		0.0183	0.0001
Risk difference (95% CI)		-0.112 (-0.205, -0.018)	-0.182 (-0.270, -0.093)
P-value ^d		0.0189	0.0001
Individual patient annualized relapse rate *			
N	388	407	370
Mean (SD)	0.694 (1.379)	0.563 (1.398)	0.479 (2.477)
Median	0.000	0.000	0.000
Min : Max	0.00 : 13.04	0.00 : 13.04	0.00 : 45.66

Análisis de Tiempo para progresión de la discapacidad sostenida durante al menos 12 semanas:

	Placebo (N=388)	teriflunomide	
		7 mg (N=407)	14 mg (N=370)
Number of patients with disability progression	65 (16.8%)	65 (16.0%)	44 (11.9%)
Number of patients who were censored	323 (83.2%)	342 (84.0%)	326 (88.1%)
Probability of disability progression (95% CI) at *			
24 weeks	0.080 (0.052, 0.107)	0.053 (0.030, 0.076)	0.027 (0.009, 0.044)
48 weeks	0.142 (0.106, 0.179)	0.121 (0.087, 0.155)	0.078 (0.049, 0.108)
108 weeks	0.197 (0.152, 0.241)	0.211 (0.161, 0.261)	0.158 (0.112, 0.204)
132 weeks	0.210 (0.159, 0.260)	0.222 (0.168, 0.276)	0.158 (0.112, 0.204)
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.955 (0.677, 1.347)	0.685 (0.467, 1.004)
P-value ^c		0.7620	0.0442

Para la escala FIS, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento teriflunomida 14 mg. vs. placebo. Para la escala SF-36, tanto de los componentes físicos como mentales, se observó una tendencia positiva a favor del grupo de tratamiento teriflunomida 14 mg. vs. placebo.

Tabla 3.
A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (TENERE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00883337
ESTUDIO TENERE (19)(16)

Breve descripción

-Nº de pacientes: 324 pacientes aleatorizados
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego con respecto al tratamiento oral, controlado frente a interferón beta 1a (abierto en la comparación con el grupo de tratamiento subcutáneo)
 -Tratamiento grupo activo: Teriflunomida 7mg/día o Teriflunomida 14 mg/día
 -Tratamiento grupo control: IFN-β-1a subcutáneo/ 3 veces por semana
 -Criterios de inclusión: Pacientes >18 años. Esclerosis Múltiple (0-5'5 EDSS)- Con una recaída en el último año, según criterios McDonalds(17)
 -Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades sistémicas, embarazadas. Pacientes que 3 meses previos a la aleatorización hubiesen sido tratados con algún IFN, inmunosupresores o natalizumab.
 -Discontinuaciones: 72 pacientes, 30 en el brazo interferón, 20 en el brazo de Teriflunomida 7mg y 22 en el brazo de Teriflunomida 14 mg.
 -Tipo de análisis: ITT modificado
 - Duración del estudio: 48-118 semanas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Teriflunomida 7mg N (109)	Teriflunomida 14mg N (111)	IFN-β-1a N (104)
<i>Resultado principal</i> -Nº de pacientes con recaídas + discontinuación permanente (48-118 semanas)	53 (48,6%)	42 (37,8%)	44 (42,3%)
<i>Resultado principal</i> - Tiempo hasta recaída probabilidad de recaída a las: * 24 semanas * 48 semanas * 96 semanas	25,7(17,5-33,9) 35,8(26,8-44,8) 58,8(46,1-71,4)	24,3(16,3-32,3) 33,3(24,6-42,1) 41,1(30,9-51,4)	29,8(21,0-38,6) 36,5(27,3-45,8) 44,4(34,3-54,4)
<i>Resultados secundarios de interés</i> - Tasa anual de recaídas (95% IC)	0,410 (0,265-0,636)	0,259 (0,153-0,438)	0,216 (0,113-0,415)

Con respecto al impacto en la fatiga, solo los pacientes del grupo teriflunomida 7 mg se beneficiaron en comparación con el grupo de tratamiento con interferón. Según la escala TSQM, los pacientes expresaron mayor satisfacción con el tratamiento con teriflunomida, comparado con el tratamiento con interferón.

En el estudio TENERE no se demostró superioridad de teriflunomida sobre interferón beta-1a.

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 analiza para el ensayo clínico pivotal TEMSO:

Es un ensayo aleatorizado (1:1:1), doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. El fármaco está comparado a dos dosis diferentes frente a placebo.

La población previamente fue estratificada por centro y según la Escala del Estado de Discapacidad (EDSS)(20) basal de los pacientes, en ≤3.5 puntos y >3.5 antes de la aleatorización.

Los pacientes para incluirse en el estudio no debían haber sido tratados con otra medicación para la enfermedad desde más de cuatro meses antes de comenzar el estudio, ni durante el estudio.

Análisis estudio	Teri. 7 mg n (%)	Teri. 14 mg n (%)	Placebo N (%)
ITT	365 (99,7 %)	358 (99,7 %)	363 (100 %)

PP	356 (97,3 %)	350 (97,5 %)	353 (97,2 %)
----	--------------	--------------	--------------

La población con ITT se utilizó para el análisis de todas las variables de eficacia.

La población por protocolo se utilizó para el análisis de la variable de eficacia primaria y las variables secundarias.

La limitación principal del estudio se basa en el comparador utilizado, que es placebo y no una alternativa existente ya en el mercado. A su vez, el estudio posee un porcentaje de discontinuación de un 27% de la población que comienza el estudio. Las razones por las que los pacientes abandonan el estudio son diversas, en su mayoría, por reacciones adversas, seguido de un número alto de pacientes que han percibido una pérdida de eficacia, tanto en el grupo placebo como en los otros dos grupos.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO: TEMSO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	El comparador es placebo, una dosis al día. El tiempo de estudio es 108 semanas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Se obtiene una reducción de recaídas al año de un 31% en términos relativos, pero en términos absolutos la diferencia de la reducción de la tasa frente a placebo es de 0,17 (IC95%), es un dato poco relevante, se necesitan tratar 5,88 pacientes al año para evitar una recaída.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La tasa de recaídas anual es la variable utilizada habitualmente en estudios de Esclerosis Múltiple.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los pacientes cumplen las características de inclusión en este estudio. Utilizan los criterios McDonalds que son los utilizados para diagnosticar la enfermedad.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Las medidas de las recaídas anuales y la progresión de la discapacidad son evaluables fácilmente por el clínico.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Durante el estudio hacen medidas de Resonancia Magnética cada 0-24-48-72-108 semanas, en la práctica clínica esto no se podría llevar a cabo.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En el ensayo pivotal, la precisión diagnóstica de la Esclerosis Múltiple se basa en los siguientes parámetros:

- Para evaluar la variable principal, la tasa anual de recaídas se utilizan los CRITERIOS DE MCDONALDS (17) donde se define una recaída como la aparición de un nuevo signo o síntoma clínico o empeoramiento clínico de un signo anterior o síntoma que se había mantenido estable durante al menos 30 días y que persistió durante un mínimo de 24 horas con ausencia de fiebre.
- ESCALA EDSS (20) Escala expandida del estado de Discapacidad:

Las puntuaciones EDSS se determinaron en la visita basal, cada 12 semanas y en las visitas no programadas cuando había existido una recaída. Los pacientes tenían que tener una puntuación \leq de 5,5. En el ensayo TEMSO los pacientes a su vez fueron estratificados en \leq 3,5 o $>$ 3,5.

- IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA:

La Resonancia Magnética se ha incorporado no sólo como método diagnóstico sino también como utensilio de seguimiento clínico y terapéutico. El uso de contraste paramagnético -gadolinio- ha supuesto un avance notable al permitir visualizar alteraciones de la barrera hematoencefálica y detectar de este modo la presencia de placas agudas. se recomienda la realización de una RM cerebral para confirmar el diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010 (17). En el estudio TEMSO, se le realizaban a los pacientes la resonancia magnética en el momento basal, y a las semanas 24, 48, 72 y 108.

- ESCALA FIS

Se evaluó como variable secundaria. Escala de impacto de fatiga, que oscila de 0 a 160. Las puntuaciones más altas indican una mayor fatiga.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

A) Revisión sistemática de **Cochrane: Teriflunomide for multiple sclerosis (Review)** (21).

Objetivo: Explorar los beneficios potenciales de teriflunomida y así ampliar las opciones de tratamiento modificador para la esclerosis múltiple. Evaluar la eficacia y seguridad de teriflunomida en monoterapia o terapia combinada vs placebo o IFN-, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona y fingolimod.

Metodología: Se realizó una búsqueda el 27 de junio de 2012 en CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, Pedro y registros de ensayos clínicos ([http:// clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Seleccionaron ensayos aleatorios, doble ciego, controlados, con una longitud de seguimiento de al menos un año de evaluación que evalúen teriflunomida en monoterapia o terapia combinada, vs. placebo u otros tratamientos (INF-, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod) para pacientes con EM. Inclusión de ECAs que evalúen teriflunomida en monoterapia o en combinación. Búsqueda en bases de datos referenciales hasta junio de 2012.

Resultados: Se incluyeron dos ECAs (O Connor *et al.*, 2011 (15) y Freedman *et al.* 2012(22)). El primero es el estudio pivotal ya comentado, el segundo es un estudio fase II que evalúa la seguridad y tolerabilidad de teriflunomida 7 y 14 mg asociado a interferón vs. interferón asociado a placebo (n=116) con duración de 24 semanas.

Se establece que el fármaco en cuestión reduce significativamente la Tasa Anual de recaídas, y que Teriflunomida a altas dosis reduce significativamente la proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada. El fármaco a corto plazo demuestra ser seguro y bien tolerado.

Se consideran los resultados poco convincentes debido a la alta tasa de retirada en los dos ensayos estudiados. En el caso del estudio de Freedman *et al.* mostró que la Teriflunomida administrada junto a IFN es seguro, aunque este ensayo parte de ciertas limitaciones, ya que los datos de aleatorización, enmascaramiento y las pérdidas son cuestionables, es decir existe elevado riesgo de sesgo de atricción y riesgo dudoso de sesgo de selección, asignación y de detección.

En cuanto a la aplicabilidad de la evidencia no se puede establecer una recomendación para la práctica clínica. No se realizaron metaanálisis debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los ECAS incluidos.

Como **conclusión**, los autores establecen que han encontrado pruebas de bajo nivel para el uso de la Teriflunomida. Asumen que tienen beneficios potenciales Teriflunomida 7mg y Teriflunomida 14mg, tanto en monoterapia como en combinación con IFN. Muestra que es seguro para pacientes con formas recidivantes a corto plazo. Y emplazan al laboratorio a realizar ECAs de alta calidad metodológica con períodos más largos de observación para evaluar la seguridad, progresión de la discapacidad, neuroprotección y calidad de vida.

B) Revisión sistemática y Comparaciones Indirectas de **Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH): Evaluación comparada de eficacia y seguridad** (23) (24). Julio 2013

Objetivos:

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia comparada de los fármacos empleados para el tratamiento de Esclerosis Múltiple remitente recidivante.

Metodología:

Inclusión de ECAS comparativos de fármacos: interferon beta-1a y 1b, glatiramero, natalizumab, fingolimod, dimetil fumarato, teriflunomida y alemtuzumab.

En los casos en los que fue posible se realizaron metanálisis directos. También se realizaron comparaciones indirectas entre fármacos mediante comparaciones en red usando métodos Bayesianos.

Resultados:

Se incluyeron 30 ECAs, 27 de los cuales, relativos a tratamiento en monoterapia y cuatro de ellos incluían comparaciones entre monoterapia y terapia de combinación

Monoterapia

Se incluyeron tres ECAs que evaluaron alemtuzumab, dos de dimetilfumarato, tres de fingolimod, 8 de acetato de glatiramero, 9 de IFN beta 1a subcutáneo, nueve de IFN beta 1a intramuscular, 5 de IFN beta 1b, uno de natalizumab y dos de teriflunomida.

Evidencia indirecta

Los Metanálisis en red se realizaron para TAR (tasa anual de recaídas) y progresión de discapacidad. Se emplearon 27 ECAs (16998 pacientes) para evaluar TAR y 19 estudios (15982 pacientes) para evaluar la progresión de discapacidad.

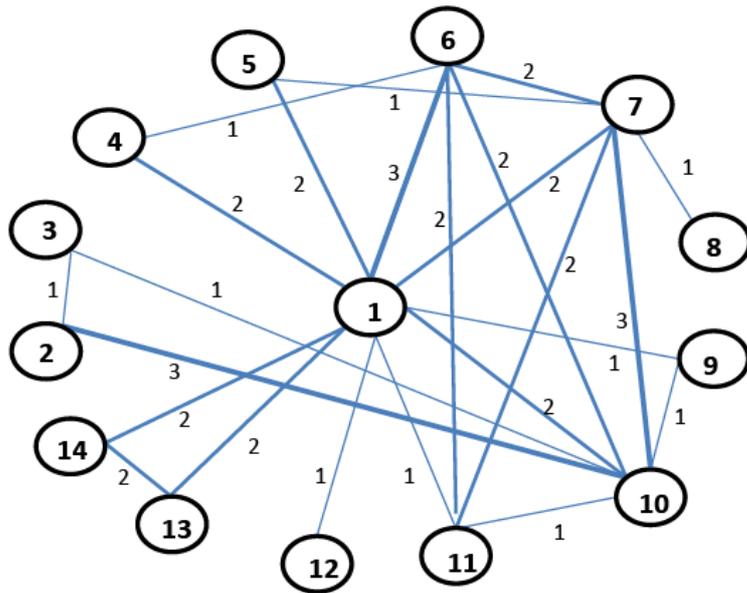
La red de evidencia empleada para las comparaciones indirectas de TAR se indica en la siguiente figura.

Figura 3: Red de evidencia empleada para comparación indirecta de TAR

Legend (number inside the circle)

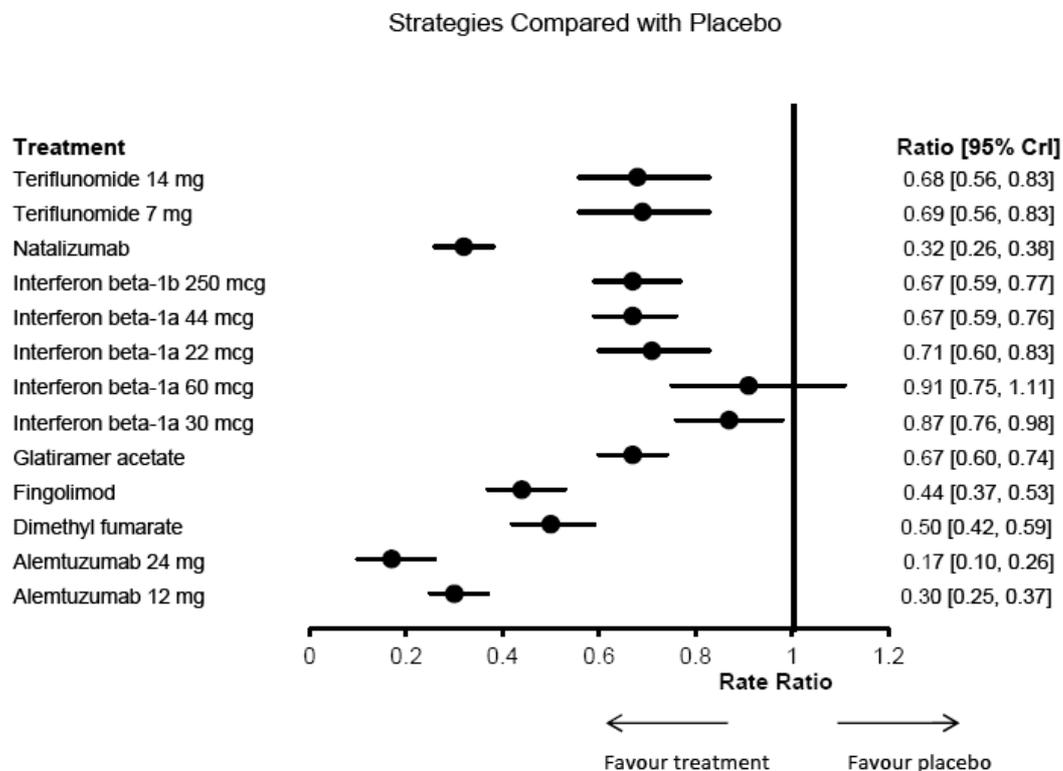
1. Placebo
2. Alemtuzumab 12 mg
3. Alemtuzumab 24 mg
4. Dimethyl fumarate
5. Fingolimod
6. Glatiramer acetate
7. Interferon beta-1a 30 mcg
8. Interferon beta-1a 60 mcg
9. Interferon beta-1a 22 mcg
10. Interferon beta-1a 44 mcg
11. Interferon beta-1b 250 mcg
12. Natalizumab
13. Teriflunomide 7 mg
14. Teriflunomide 14 mg

Number on network indicates number of randomized controlled trials



A continuación se indican los resultados de la variable TAR para los distintos tratamientos vs. placebo.

Figura 4: TAR para los distintos tratamientos vs. Placebo.



A continuación, se recoge la tabla con los resultados de todas las comparaciones indirectas de la variable TAR (RR) entre los distintos fármacos:

Table 23: Relative ARR from NMA (Rate Ratio [95% CrI])

	Placebo	Alemtuzumab 12 mg	Alemtuzumab 24 mg	Dimethyl fumarate	Fingolimod	Glatiramer acetate	IFN beta-1a 30 mog	IFN beta-1a 60 mog	IFN beta-1a 22 mog	IFN beta-1a 44 mog	Interferon beta-1b 250 mog	Natalizumab	Teriflunomide 7 mg	Teriflunomide 14 mg
Placebo	1	3.28 [2.73, 4.04]	6.00 [3.84, 8.77]	1.99 [1.89, 2.38]	2.25 [1.89, 2.72]	1.50 [1.35, 1.88]	1.18 [1.02, 1.31]	1.10 [0.90, 1.34]	1.41 [1.20, 1.68]	1.48 [1.30, 1.70]	1.43 [1.28, 1.62]	3.17 [2.84, 3.84]	1.48 [1.20, 1.78]	1.48 [1.21, 1.78]
Alemtuzumab 12 mg	0.30 [0.25, 0.37]	1	1.82 [1.41, 2.42]	0.80 [0.58, 0.82]	0.88 [0.67, 0.89]	0.48 [0.41, 0.49]	0.35 [0.32, 0.37]	0.33 [0.33, 0.33]	0.43 [0.41, 0.44]	0.46 [0.42, 0.48]	0.44 [0.41, 0.48]	0.88 [0.86, 0.87]	0.44 [0.44, 0.44]	0.44 [0.44, 0.44]
Alemtuzumab 24 mg	0.17 [0.10, 0.28]	0.65 [0.41, 0.71]	1	0.33 [0.24, 0.44]	0.39 [0.28, 0.49]	0.25 [0.17, 0.36]	0.19 [0.13, 0.27]	0.18 [0.14, 0.23]	0.23 [0.17, 0.31]	0.26 [0.17, 0.34]	0.25 [0.17, 0.38]	0.63 [0.39, 0.89]	0.24 [0.14, 0.31]	0.24 [0.18, 0.31]
Dimethyl fumarate	0.60 [0.42, 0.69]	1.88 [1.82, 1.71]	3.02 [2.28, 4.14]	1	1.13 [1.12, 1.16]	0.78 [0.71, 0.80]	0.58 [0.55, 0.60]	0.65 [0.53, 0.67]	0.71 [0.71, 0.71]	0.76 [0.72, 0.77]	0.73 [0.70, 0.76]	1.80 [1.67, 1.88]	0.73 [0.71, 0.75]	0.74 [0.72, 0.75]
Fingolimod	0.44 [0.37, 0.63]	1.48 [1.46, 1.48]	2.88 [2.04, 3.80]	0.88 [0.87, 0.89]	1	0.87 [0.82, 0.71]	0.61 [0.48, 0.64]	0.48 [0.48, 0.48]	0.83 [0.82, 0.84]	0.88 [0.83, 0.88]	0.84 [0.81, 0.87]	1.41 [1.40, 1.42]	0.86 [0.84, 0.85]	0.86 [0.84, 0.88]
Glatiramer acetate	0.87 [0.60, 0.74]	2.18 [2.03, 2.41]	3.89 [2.88, 6.83]	1.32 [1.25, 1.41]	1.50 [1.40, 1.82]	1	0.77 [0.78, 0.78]	0.73 [0.87, 0.80]	0.94 [0.89, 1.00]	0.99 [0.97, 1.01]	0.87 [0.86, 0.88]	2.11 [1.88, 2.28]	0.97 [0.89, 1.05]	0.97 [0.90, 1.05]
IFN beta-1a 30 mog	0.87 [0.78, 0.88]	2.85 [2.87, 3.08]	5.19 [3.77, 7.48]	1.72 [1.85, 1.80]	1.95 [1.85, 2.08]	1.30 [1.28, 1.32]	1	0.95 [0.88, 1.03]	1.22 [1.18, 1.28]	1.29 [1.28, 1.30]	1.28 [1.25, 1.28]	2.74 [2.68, 2.84]	1.28 [1.18, 1.38]	1.27 [1.18, 1.38]
IFN beta-1a 60 mog	0.91 [0.75, 1.11]	3.00 [3.01, 3.03]	6.48 [4.27, 7.28]	1.81 [1.78, 1.88]	2.05 [2.02, 2.10]	1.37 [1.26, 1.60]	1.05 [0.97, 1.13]	1	1.28 [1.25, 1.33]	1.37 [1.27, 1.46]	1.32 [1.25, 1.42]	2.89 [2.88, 2.84]	1.38 [1.32, 1.34]	1.38 [1.33, 1.34]
IFN beta-1a 22 mog	0.71 [0.60, 0.83]	2.34 [2.27, 2.41]	4.28 [3.21, 6.83]	1.41 [1.41, 1.41]	1.80 [1.57, 1.82]	1.07 [1.00, 1.12]	0.82 [0.78, 0.86]	0.78 [0.76, 0.80]	1	1.06 [1.02, 1.08]	1.02 [0.99, 1.05]	2.25 [2.20, 2.30]	1.03 [1.00, 1.05]	1.04 [1.01, 1.08]
IFN beta-1a 44 mog	0.87 [0.58, 0.78]	2.21 [2.07, 2.39]	4.03 [2.82, 6.77]	1.33 [1.28, 1.39]	1.51 [1.43, 1.80]	1.01 [0.99, 1.02]	0.78 [0.78, 0.78]	0.74 [0.68, 0.79]	0.86 [0.81, 0.89]	1	0.87 [0.87, 0.88]	2.13 [2.00, 2.27]	0.98 [0.91, 1.05]	0.98 [0.91, 1.05]
IFN beta-1b 250 mog	0.87 [0.58, 0.77]	2.22 [2.10, 2.38]	4.04 [2.85, 6.74]	1.34 [1.30, 1.39]	1.52 [1.45, 1.80]	1.01 [0.99, 1.03]	0.78 [0.77, 0.78]	0.74 [0.68, 0.79]	0.86 [0.82, 0.88]	1.00 [0.99, 1.01]	1	2.14 [2.08, 2.28]	0.98 [0.92, 1.05]	0.99 [0.93, 1.05]
Natalizumab	0.32 [0.28, 0.38]	1.04 [1.03, 1.05]	1.88 [1.48, 2.54]	0.83 [0.81, 0.84]	0.71 [0.71, 0.71]	0.47 [0.44, 0.61]	0.35 [0.34, 0.38]	0.35 [0.34, 0.36]	0.44 [0.44, 0.46]	0.47 [0.44, 0.48]	0.45 [0.42, 0.48]	1	0.48 [0.48, 0.48]	0.48 [0.48, 0.48]
Teriflunomide 7 mg	0.88 [0.58, 0.83]	2.28 [2.27, 2.27]	4.12 [3.20, 6.48]	1.38 [1.33, 1.40]	1.55 [1.53, 1.67]	1.03 [0.94, 1.12]	0.78 [0.74, 0.86]	0.76 [0.76, 0.76]	0.97 [0.94, 1.00]	1.02 [0.95, 1.08]	1.12 [1.01, 1.28]	2.18 [2.18, 2.20]	1	1.00 [1.00, 1.00]
Teriflunomide 14 mg	0.88 [0.58, 0.83]	2.25 [2.28, 2.27]	4.10 [3.19, 6.48]	1.38 [1.33, 1.40]	1.54 [1.52, 1.68]	1.03 [0.94, 1.12]	0.78 [0.73, 0.86]	0.76 [0.76, 0.76]	0.88 [0.84, 0.88]	1.01 [0.95, 1.08]	1.05 [0.97, 1.18]	2.17 [2.18, 2.18]	1.00 [1.00, 1.00]	1

ARR = annualized relapse rate; CrI = credible interval; mg = milligram; NMA = network meta-analysis; μ g = microgram.

Note: First column denotes treatments and first row denotes comparator. When reading from left to right, a ratio of less than 1 indicates a favour toward treatment, and a ratio of greater than 1 indicates a favour toward comparator. Bolded numbers indicate statistical significance

- Se observó concordancia entre la evidencia directa e indirecta para la variable **tasa anual de recaídas**.

En base a las comparaciones indirectas realizadas (metanálisis en red) alemtuzumab y natalizumab conseguían la mayor actividad (reduciendo la TAR un 70% vs. placebo).

Fingolimod y dimetilfumarato tuvieron actividad similar (reduciendo la TAR un 50% comparado con placebo).

INF subcutáneo, glatirámero y teriflunomida mostraban similar actividad (reduciendo la TAR un 30% vs. placebo).

En la última fila de la tabla 9 aparecen las comparaciones indirectas realizadas de teriflunomida 14 mg. vs. los demás fármacos.

En la comparación indirecta de teriflunomida vs. alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod y natalizumab se observaron diferencias significativas a favor de los fármacos comparadores (alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod y natalizumab). No se observaron diferencias significativas en relación a la comparación teriflunomida vs. INF subcutáneo y teriflunomida vs. acetato de glatirámero.

- En cuanto a la reducción del riesgo de **progresión de discapacidad**, la estimación del efecto fue superior para alemtuzumab y natalizumab, seguida de dimetil fumarato e INF beta 1b, y la menor para IFN beta 1a, glatirámero y teriflunomida. De todos modos, los intervalos de confianza eran muy amplios y existía superposición entre los IC de los distintos fármacos por lo que la discriminación entre la actividad de los distintos fármacos no era clara.

Limitaciones del informe:

- Se ha de indicar la incapacidad de estimar el efecto relativo del tratamiento según **historia previa de tratamiento** del paciente ya que la mayoría de los ECAS incluyen mezcla de pacientes naive y pretratados para la enfermedad o no queda bien definido la historia previa de tratamiento de los pacientes.

- Ninguno de los ECAs de tratamiento de monoterapia incluyó explícitamente pacientes que tuvieran **respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos previos** por lo que se desconoce hasta qué punto los resultados de la revisión son aplicables a esta población diana.

- Adicionalmente, algunas **variables de interés, relacionadas con el paciente**, no fueron evaluadas generalmente en los ECAs incluidos, como fatiga, dificultad para andar, problemas de memoria e impacto en el trabajo diario.

- Otra limitación fue **la falta general de resultados estratificados por subgrupos** de interés. Únicamente cuatro ECAs (CAMMS223, CONFIRM, FREEDOMS y TEMSO) contenían resultados de TAR y progresión de la discapacidad según análisis de subgrupos. Los cuatro ECAs indicaban resultados consistentes entre los subgrupos (edad, sexo, escala EDSS, recaída previa y lesiones de GdE).

- No se pudieron hacer comparaciones indirectas con las **variables relacionadas con eventos adversos** (muerte, eventos adversos graves y retiradas debidas a eventos adversos) debido a que eran poco frecuentes.

- Se ha observado **variabilidad en los ECAs en cuanto a las características de los estudios** (duración del tratamiento y año de publicación) y **características basales de los pacientes** (puntuación EDSS, recaídas previas, tiempo desde el inicio de los síntomas, historia de tratamiento previo). Los ECAs se han llevado a cabo durante un periodo de 20 años de duración en el cual el tratamiento de la patología ha evolucionado. Para valorar la heterogeneidad se han realizado análisis de metarregresión y análisis de subgrupos empleando las características basales de los pacientes como covariables. De todos modos, el bajo número de ECAs en comparación con el número de estrategias de tratamiento, puede que no permita el control adecuado de los factores de confusión.

- Para el análisis de la **variable TAR**, se observaron ciertas **limitaciones** en los datos que se proporcionaban en los ECAs requeridos para agregar los datos para los metanálisis en red. Específicamente, no todos los ECAs indicaban el número total de recaídas y/o el número total de personas/año. Muchos estudios únicamente indicaban la media de TAR como variable. Para solventar esta fuente de heterogeneidad se realizaron análisis de sensibilidad empleando estudios que indicaban únicamente el número total de recaídas y de personas/año.

- Finalmente, los análisis de subgrupos para evaluar el **efecto del tratamiento previo**, como fuente potencial de heterogeneidad, fueron complicados de realizar debido a la falta de

transparencia en los datos indicados en los ECAs. Siete ECAs indicaban claramente criterios de inclusión/exclusión de los pacientes que nítidamente clasificaban a los pacientes como naive a tratamiento, o previamente tratados. En la mayoría de los ECAs los pacientes incluidos eran una mezcla de pacientes naive y previamente tratados, los cuales podían deducirse de las características basales de los pacientes. De todos modos, en numerosos ECAs, la historia previa de tratamiento no estaba clara. Y tuvieron que hacerse asunciones en base a los criterios de selección de los pacientes, el año de realización del estudio y la contribución de expertos clínicos. Por lo que el análisis de subgrupos que se realizó clasificaba a los pacientes como "naive" u "otros". Los resultados de los subgrupos mostraban cambios menores en relación al efecto del tratamiento en la TAR y progresión de la discapacidad. Aunque no se puede afirmar con seguridad debido a la limitación en los datos, como se ha comentado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA (CADTH)			
Se interpretan correctamente	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
Cómo se interpretaron:			
Se discutió la heterogeneidad	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación)	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Otros comentarios:			
Está justificada la comparación indirecta:	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
Realizada por: Laboratorio fabricante	<input type="checkbox"/>	Patrocinada por laboratorio	<input type="checkbox"/>
Organismo independiente	<input checked="" type="checkbox"/>	Nombre: Agencia canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias	

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

A) Comité consultivo de prestación farmacéutica. Gobierno de Australia (PBAC) (25) (Noviembre 2012)

El comparador propuesto para las comparaciones era interferon beta-1a y 1b se considera que es adecuado dado que son los fármacos más ampliamente empleados para la EMRR.

Se establecen dos tipos de comparaciones: una comparación directa establecida en el ECA TENERE (datos preliminares) y comparaciones indirectas realizadas con los resultados del ECA de teriflunomida vs. placebo y los ECAs de interferon vs. placebo.

1) Comparación directa

Se presentan los primeros resultados obtenidos en el ensayo clínico, TENERE (datos publicados en clinicaltrials.gov nº identificación NCT00883337) (19) abierto, aleatorizado en el que comparan Teriflunomida a 7mg y 14 mg frente a INF beta 1a 44mcg. Se observa que no existen diferencias significativas entre los dos fármacos.

El Comité consideró que la potencia estadística general del estudio era baja y el análisis estadístico de los resultados con respecto a la variable principal fue muy limitado.

En dicho ensayo no se establece claramente la definición de progresión de la enfermedad, sobre la cual poder basarse para establecer un cese del tratamiento tras una progresión de la enfermedad.

Summary statistics for primary outcome in TENERE: time to failure, annualised relapse rate (ARR) (ITT population)

Primary Outcome	TER 7 mg (N=109)	TER 14 mg (N=111)	Interferon beta-1a 44 mcg (N=104)
Time to failure			
Number of patients with failure	53 (48.6%)	42 (37.8%)	44 (42.3%)
- Relapse	46 (42.2%)	26 (23.4%)	16 (15.4%)
- Permanent treatment discontinuation	7 (6.4%)	15 (13.5%)	25 (24.0%)
- Other reason for failure ^a	0	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Number of censored patients	56 (51.4%)	69 (62.2%)	60 (57.7%)
Hazard ratio (95% CI) vs INFβ-1a ^b	1.12 (0.75, 1.67)	0.86 (0.56, 1.31)	-
Annualised relapse rate (ARR)			
Unadjusted ARR ^c	0.43	0.27	0.22
Adjusted ARR ^d	0.41 (0.27, 0.64)	0.26 (0.15, 0.44)	0.22 (0.11, 0.42)
Relative risk	1.90 (1.05, 3.43)	1.20 (0.62, 2.30)	-
Risk difference	0.19 (0.03, 0.36)	0.04 (-0.11, 0.19)	-
P value ^e	0.034	0.590	-

2) Comparaciones indirectas establecidas:

La siguiente tabla resume las comparaciones indirectas realizadas con la variable tasa de recaída anual (ARR) entre teriflunomida e interferón beta-1a/1b.

Comparación indirecta Teriflunomida 14 mg vs INF beta 1b 250 mcg SC//INF beta 1a 44mcg SC//INF beta 1a 30mcg IM			
Variable principal estudiada	RR Teriflunomida 14mg/Placebo	RR INF beta 1b 250mg/Placebo(26)	Resultado de la CI. RR Teriflunomida 14mg/INF beta 1b 250 mcg (IC 95%)
Tasa anual de recaídas	0,68 (0,55-0,85)	0,66 (0,54-0,81)	1,04 (0,77-1,39)
Variable principal estudiada		RR INF beta 1a 44mcg /Placebo(27)	Resultado de la CI. RR Teriflunomida 14mg/INF beta 1a 44mcg (IC 95%)
Tasa anual de recaídas	0,68 (0,55-0,85)	0,68 (0,51-0,89)	1,01 (0,72-1,43)
Variable principal estudiada		RR INF beta 1a 30mcg /Placebo(28)	Resultado de la CI. RR Teriflunomida 14mg/INF beta 1a 30mcg (IC 95%)
Tasa anual de recaídas	0,68 (0,55-0,85)	0,82 (0,67-0,99)	0,84 (0,63-1,12)

La comparación indirecta para la variable Tasa anual de recaídas, entre teriflunomida e interferón (en los 3 casos) indicó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos.

Se indicó que no había pruebas suficientes como para asumir que teriflunomida no es inferior en términos de efectividad comparativa y que tiene mejor tolerabilidad y seguridad respecto a interferón beta-1a y 1b.

Finalmente el comité denegó la petición en base a la incertidumbre del beneficio clínico, a que no se realizó un análisis económico formal y la incertidumbre en el coste al sistema australiano.

Posteriormente, en Julio de 2013 el PBAC recomendó incluir Teriflunomida para el tratamiento de la EMRR en sistema nacional de salud australiano.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA (BPAC)		
Se interpretan correctamente	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>
Cómo se interpretaron:		
Se discutió la heterogeneidad	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input checked="" type="checkbox"/>
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación)		
	SI <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>
Otros comentarios:		
Está justificada la comparación indirecta:		
	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input checked="" type="checkbox"/>
Realizada por: Laboratorio fabricante	<input checked="" type="checkbox"/>	Patrocinada por laboratorio <input type="checkbox"/> Organismo independiente <input type="checkbox"/>
Nombre: Departamento de salud y envejecimiento. Gobierno Australiano .		

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Las guías de práctica clínica actualizadas se han incorporado en el apartado 3.2.b. Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.

Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH). Recomendaciones de uso (23). Julio 2013

Se recomienda como terapia inicial IFN- beta 1a, y Acetato de Glatirámico. Para pacientes no respondedores o para pacientes con contraindicaciones demostradas para estos fármacos, se aconseja que se intercambie entre ellos cuando alguno no sea eficaz. Si el paciente sigue sin responder se recomiendan los nuevos fármacos, DMF, Fingolimod y Natalizumab. No se incorpora la Teriflunomida porque aún no ha sido aprobada en Canadá, aunque está incluida en el estudio de evaluación comparada de eficacia y seguridad.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para elaborar este apartado, se ha consultado el ensayo pivotal TEMSO.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio realizado hasta la comercialización, se observó que en los distintos grupos Teriflunomida 14mg y Placebo presentaron eventos adversos un 90,8 % y 87,5 % respectivamente.

Se observaron Eventos adversos graves en un 15,9 % y en un 12,8 % respectivamente y, eventos que condujeron a la discontinuación de la medicación del estudio en el grupo de Teriflunomida 14mg ocurrió en un 10,9 % y en el grupo con placebo en un 8,1 %.

Entre los eventos adversos más comunes, con una mayor incidencia en el grupo de Teriflunomida 14 mg que en el grupo placebo, las más destacadas fueron nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea y fatiga.

En la tabla 14 se expone la incidencia comparada de eventos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco Teriflunomida 14 mg en 358 pacientes para la indicación EMRR al menos expuestos durante 108 semanas en un estudio controlado.

Tabla 4
Paul O'Connor, M.D., Jerry S. Wolinsky, M.D., et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2011;365:1293-1303
Estudio TEMSO

Nº de pacientes: 1338 pacientes
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado (1:1:1), doble ciego, controlado frente a placebo
 -Tratamiento grupo activo: Teriflunomida 7mg/día o Teriflunomida 14mg/día
 -Tratamiento grupo control: Placebo
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18-55 años. Esclerosis Múltiple (0-5.5 EDSS)- Con una recaída en el último año, según criterios McDonalds
 -Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades sistémicas y embarazadas.
 -Pérdidas: 143 no cumplieron criterios de inclusión, 107 revocación de consentimiento, efectos adversos y pérdida en el seguimiento. Total incluidos 1088 pacientes
 -Tipo de análisis: ITT modificado

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Teriflunomida 14mg N (358)	Placebo N (360)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
% pacientes con algún efecto adverso	90,8%	87,5%	-3,3 (-7,84-1,24)	<0,05	-30 (-12,75-80,47) NNT
% interrupción por efecto adverso	10,9%	8,1%	-2,8 (-7,09-1,49)	<0,05	-36 (-14,11-67,32) NNT
% Efecto adverso grave	15,9%	12,8%	-3,1 (-8,22-2,02)	<0,05	-32 (-12,16-49,40) NNT

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
 Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

A continuación, se relacionan los eventos adversos descritos en el ensayo TEMSO.

Figura 5. ECA TEMSO. Eventos adversos

Adverse Event	Placebo (N=360)	Teriflunomide, 7mg (N=368)	Teriflunomide, 14 mg (N=358)
<i>number of patients (percent)</i>			
All events			
At least one adverse event	315 (87.5)	328 (89.1)	325 (90.8)
Any adverse event leading to discontinuation of study medication	29 (8.1)	36 (9.8)	39 (10.9)
Any serious adverse event	46 (12.8)	52 (14.1)	57 (15.9)
Any event leading to death	0	0	0
Most common adverse events †			
Nasopharyngitis	98 (27.2)	94 (25.5)	93 (26.0)
Headache	64 (17.8)	81 (22.0)	67 (18.7)
Diarrhea	32 (8.9)	54 (14.7)	64 (17.9)
Fatigue	51 (14.2)	47 (12.8)	52 (14.5)
Elevated alanine aminotransferase level ‡	24 (6.7)	44 (12.0)	51 (14.2)
Nausea	26 (7.2)	33 (9.0)	49 (13.7)
Hair thinning or decreased hair density	12 (3.3)	38 (10.3)	47 (13.1)
Influenza	36 (10.0)	34 (9.2)	43 (12.0)
Back pain	47 (13.1)	39 (10.6)	41 (11.5)
Urinary tract infection	35 (9.7)	27 (7.3)	37 (10.3)
Pain in arms or legs	47 (13.1)	26 (7.1)	33 (9.2)

La incidencia de infecciones graves fue similar entre los grupos. Como eventos adversos de menor incidencia se observa que hubo 4 pacientes con infecciones graves, 3 pielonefritis en el grupo de Teriflunomida 14mg y 1 Herpes Zoster en el grupo Placebo.

Resumen del perfil de seguridad (29):

Un total de 1064 pacientes fueron expuestos a la teriflunomida (539 a teriflunomida 7 mg y 525 a teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un periodo medio de unos 2 años en dos estudios controlados mediante placebo (429 y 415 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 844 pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con teriflunomida una vez al día. Con esta población de seguridad, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: síntomas pseudo-gripales, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, parestesia, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la diarrea, las náuseas y la alopecia, fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

La Información se ha obtenido a partir de la ficha técnica de la FDA (1) y de la ficha técnica de EMA (29)

1.- Hepatotoxicidad:

Se ha informado en pacientes tratados con leflunomida de hepatotoxicidad, daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática mortal (la teriflunomida es el metabolito activo de la Leflunomida). Se espera un riesgo similar para teriflunomida.

Para prevenir dicho evento se aconseja obtener niveles de bilirrubina y de las transaminasas 6 meses antes del inicio del tratamiento y supervisar los niveles de ALT al menos mensualmente durante 6 meses.

2.- Riesgo de teratogenicidad:

Basado en datos con animales, Teriflunomida puede causar defectos de nacimiento si se usa durante el embarazo. Está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo. Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento.

3.- Está contraindicada la coadministración con Leflunomida

4.- Interacciones:

- La teriflunomida actúa sobre el CYP2C8 inhibiéndolo. Por tanto se recomienda monitorizar con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8 como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona.

- Efecto de teriflunomida con warfarina

Se observó una disminución del 25% en el INR cuando se administraron conjuntamente. Por lo tanto, se recomienda monitorización.

- La teriflunomida es un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados cuando se coadministra con medicamentos metabolizados por CYP1A2 como por ejemplo, duloxetina, teofilina y tizanidina, ya que la eficacia de estos fármacos podría reducirse.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película TERIFLUNOMIDA	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD	TYSABRI® 300 mg vial NATALIZUMAB	BETAFERON® / EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas INTERFERÓN β1B	REBIF® 44 4 cartuchos INTERFERÓN β1a	REBIF® 22 4 cartuchos INTERFERÓN β1a	AVONEX 30mcg 4 jeringas INTERFERÓN β1A
Precio unitario (PVL+ IVA- 7.5%)	808 €	1539,20 €	1574 €	578,33 €	1122,86 €	748,05 €	804,06 €
Posología	14mg / día	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
Coste día	28,85 €	54,97 €	1.574 €	38,55 €	40,10 €	26,71 €	28,71 €
Coste tratamiento/año	10 532 €	20 064 €	20 462 €	7035 €	13 474 €	8976 €	9648 €
* Los costes mostrados son el PVL +IVA (menos el 7,5 % del RD 8/2010) ** Coste Copaxone 20mg PVL+ IVA (menos el 15 % del RD 8/2010) ***Posología Alentuzumab: Primer curso: 12mg/día (5 días). Segundo curso: 12mg/día (3 días) a los 12 meses del curso inicial ****Posología Tecfidera: 120 mg / 2 veces al día durante 7 días, a continuación 240 mg dos veces al día							

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	COPAXONE 20 mg® 28 jeringas** ACETATO DE GLATIRAMERO	COPAXONE 40 mg® 12 jeringas ACETATO DE GLATIRAMERO	LEMTRADA® 12 mg 1 vial ALEMTUZUMAB	TECFIDERA® 120 mg (14caps) 240 mg (56 caps) DIMETILFUMARATO
Precio unitario (PVL+ IVA- 7.5%)	690,62 €	676,40 €	6974,50 €	103,35 € 826,85€
Posología	20 mg / día	40 mg 3 veces semana	12 mg/día (5 días) 12 mg/día (3 días)***	120 mg (inicio) 240 mg 2 veces día ****
Coste día	24,66 €	24,16 €	6974,50 €	14,76 € 29,53 €
Coste tratamiento/año	9002 €	8116,8 €	34 872 + 20 923 € = 55 795 €	10 675 €
* Los costes mostrados son el PVL +IVA (menos el 7.5% del RD 8/2010) ** Coste Copaxone 20mg PVL+ IVA (menos el 15% del RD 8/2010) ***Posología Alentuzumab: Primer curso: 12mg/día (5 días). Segundo curso: 12mg/día (3 días) a los 12 meses del curso inicial ****Posología Tecfidera: 120 mg / 2 veces al día durante 7 días, a continuación 240 mg dos veces al día				

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

A) Revisión sistemática y Comparaciones Indirectas. Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH), Evaluación comparada de eficacia y seguridad (23)_(24). Julio 2013

Se realizó un análisis económico exploratorio con los tratamientos actualmente no aprobados en Canadá: teriflunomida y alemtuzumab. Al no conocerse el coste del tratamiento en el país, se asumió que el precio seguiría el mismo patrón de precios que en EEUU. También se valoró en un análisis de sensibilidad.

Table 28: Results of Exploratory Deterministic Cost-Effectiveness Analysis Including Emerging Treatments						
Treatment	Total Cost	Total QALYs	versus glatiramer acetate			Sequential ICUR
			Incremental Cost	Incremental QALYs	ICUR	
Dominated Treatments						
Teriflunomide oral 7 mg	\$375,361	11.244	\$53,772	-0.028	dominated	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Teriflunomide oral 14 mg	\$375,782	11.299	\$54,193	0.027	\$2,037,065	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)

El tratamiento con teriflunomida 14 mg es dominado por IFN beta-1b, ya que el tratamiento con teriflunomida es más costoso y se consiguen menos QALY's (años de vida ajustados por calidad).

De este modo, considerando la inclusión de los tratamientos emergentes, natalizumab, dimetil fumarato y fingolimod son opciones dominadas por IFN beta-1b y alemtuzumab 24 mg. Por lo tanto, si la disponibilidad a pagar es \$295 793 o más elevada, alemtuzumab 24 mg es el tratamiento considerado costo efectivo.

Se indicaba que había limitada evidencia clínica en relación al empleo secuencial de los distintos fármacos tras fracaso a tratamiento de primera línea.

No se identificaron ECAs específicamente diseñados para valorar la eficacia y seguridad comparada de fármacos en pacientes que habían fracasado o eran intolerantes a tratamientos previos.

Por lo tanto, el modelo económico no valora de forma separada la relación coste-eficacia entre fármacos, en pacientes naïve y en pacientes pretratados.

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

En el caso de la comparación teriflunomida 14 mg vs. IFN beta-1a 44µg, ante la ausencia de evidencia que indique la superioridad de un tratamiento frente al otro (resultados del ECA TENERE y resultados de las comparaciones indirectas realizadas por la CADTH), el análisis económico que se ha considerado idóneo es el de minimización de costes. En este caso, el coste incremental sería de 2942 €/año.

Coste Incremental					
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia	Coste incremental (A-B)
TEMSE	Tasa	Tasa de recaídas	Placebo	0,17 recaídas/año	10 532 €
TENERE	Tasa	Tasa de recaídas	IFN beta-1a 44µg	-0,04 recaídas/año Diferencia sin significación estadística	2942 €

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

No estimado

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No aplicable.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Se ha de valorar la preferencia de los pacientes hacia tratamientos que no requieran inyección, debido al dolor, a las reacciones en el lugar de inyección, las desventajas de la perfusión intravenosa y a la creencia de que la calidad de vida mejorará con un tratamiento oral.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

El 22 de abril de 2015 se publicó el Informe de Posicionamiento Terapéutico, con las siguientes conclusiones:

Teriflunomida representa una alternativa oral con una eficacia similar y con un perfil de seguridad diferente al de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles. El hecho de que se administre por vía oral puede representar una ventaja clara frente a otros tratamientos disponibles, pero este aspecto no debe de ser la única motivación para elegir el tratamiento óptimo en un paciente concreto.

Por lo tanto, en base a la eficacia y seguridad observadas, teriflunomida es una alternativa razonable de primera línea de tratamiento para pacientes con EMRR. El tratamiento con teriflunomida debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades/servicios que estén habituados al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Eficacia:

- Teriflunomida está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente. No se especifica la "línea" de tratamiento de los pacientes.
- Los resultados de eficacia se apoyan en dos ensayos fase III frente a placebo y un ECA frente a comparador activo, interferon beta-1a.

- Teriflunomida 14 mg ha demostrado superioridad en la reducción del número de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recidivante frente a placebo y en la reducción de la progresión de la discapacidad.

- Teriflunomida 14 mg no ha demostrado superioridad sobre interferon beta-1a en relación al riesgo de fallo (recidiva confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero).

- Las comparaciones indirectas realizadas por la CADTH indican, para la variable tasa anual de recaída, que se observan diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones de teriflunomida vs. alemtuzumab, vs. dimetilfumarato, vs. fingolimod y vs. natalizumab a favor de los fármacos comparados (alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod y natalizumab). No se observan diferencias estadísticamente significativas en relación a la comparación teriflunomida vs. IFN subcutáneo y teriflunomida vs. acetato de glatirámero.

-Se desconoce su implicación a largo plazo en la reducción de la discapacidad.

Seguridad:

- Teriflunomida tiene un mecanismo de acción conocido al ser el metabolito activo del fármaco leflunomida (fármaco utilizado para artritis reumatoide y artritis psoriásica).

- Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: síntomas pseudo-gripales, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, parestesia, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

9.2 Decisión

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)

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- Medicamentos: interferón beta, acetato de glatiramero, teriflunomida y dimetilfumarato.

- Selección:

En pacientes no tratados previamente con inmunomoduladores, los fármacos de primera línea se consideran opciones válidas de tratamiento. El neurólogo prescriptor deberá tomar la decisión más conveniente siguiendo criterios de eficacia y seguridad, debidamente documentados.

- Recomendaciones:

En pacientes con EMRR sin elevada actividad ni acumulo de discapacidad asociada a las recaídas, se considera una opción el cambio de inmunomodulador, previo al paso a tratamiento de segunda línea. En cualquier caso, esta decisión debe ser una opción del neurólogo prescriptor, tomando en consideración los aspectos clínicos y de eficiencia.

RECOMENDACIONES ESPECIALES EN MATERIA DE SEGURIDAD

Es un medicamento sometido a especiales condiciones de seguridad.

Será obligatorio realizar un control quincenal de analítica, durante los primeros 6 meses de tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. NDA 202992 – FDA. Ficha técnica AUDAGIO FDA [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 6]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf
2. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Cloes A et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis Pract Neurol 2015;15:273-279.
3. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. 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
4. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH y GHEMA de la SAFH. FINGOLIMOD en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente [Internet]. 2011 Jan. Available from: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#F
5. NDA 204063 - FDA. Ficha técnica Dimetil-fumarato (TECFIDERA) [Internet]. 2013 [citado 2013 Jun 11]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204063lbl.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion1 (initial authorisation).Lemtrada (Alemtuzumab) [Internet]. 2013 [citado 2013 Aug 13]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003718/WC500144904.pdf
7. EMA. Ficha técnica Natalizumab [Internet]. 2011 [citado 2013 Jun 11]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
8. EMA. Ficha técnica Fingolimod [Internet]. 2011 [citado 2013 Jun 10]. URL: 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]. 2013 [citado 2013 Jun 10]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf
10. EMA. Ficha técnica acetato de glatirámico (COPAXONE) [Internet]. 2013 [citado 2013 Jun 10]. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS>
11. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (REBIF) [Internet]. 2008 [citado 2013 Jun 10]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf
12. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (AVONEX) [Internet]. 2007 [citado 2013 Jun 10]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf
13. FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH [Internet]. 2012. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202992Orig1s000MedR.pdf
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Aubagio teriflunomide [Internet]. 2013 [citado 2013 Jun 15]. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002514/WC500144913.pdf
15. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.
 16. EMA. Assessment report AUBAGIO. EPAR [Internet]. 2013 [citado 2013 Sep 30]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf
 17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
 18. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2012 Nov;18(11):1625–32.
 19. A service of the U.S. National Institutes of Health. Clinical trial gov- Teriflunomida [Internet]. 2013 [citado 2013 Jul 18]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=teriflunomide&Search=Search>
 20. G. Izquierdo. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas [Internet]. *REV NEUROL* 2003; 36 (2): 145-152; 2003 [citado 2013 Jun 24]. URL: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART12584/evaluacion_clinica_esclerosis.pdf
 21. He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, 12, art. no.:CD009882.DOI:10.1002/14651858.CD009882.pub2.
 22. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*. 2012 Jun 5;78(23):1877–85.
 23. 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 [citado 2013 Aug 11]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_Draft_e.pdf
 24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH THERAPEUTIC REVIEW July 2013 Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Revised DRAFT] [Internet]. 2013 [citado 2013 Aug 11]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_Draft_e.pdf
 25. PBAC. Australian Government. Department of Health and Ageing. Public summary document. Teriflunomide, tablet 14mg, AUBAGIO. [Internet]. 2012 [citado 2013 Jun 24]. URL: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/teriflunomide>
 26. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61.
 27. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498–504.

28. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 1995 Jun;1(2):118–35.
29. EMA. FICHA TECNICA AUDAGIO EMA [Internet]. 2013 [citado 2013 Sep 30]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
30. Miles Kline. New drugs bulletin:Teriflunomide (Aubagio-Sanofi-Aventis/Genzyme) [Internet]. 2013 [citado 2013 Jun 24]. URL: http://pharmacyservices.utah.edu/bulletins/NDB_259.pdf

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES 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: Cristina García Fernández y Ruth Ubago Pérez, en Granada a seis de febrero de 2017

-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.

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).

ACTUALIZACIÓN DEL INFORME

En mayo de 2016 se ha procedido a la revisión y actualización del informe.

Así pues, con el objetivo de determinar si existe nueva evidencia que pueda modificar las conclusiones del mismo se ha llevado a cabo una actualización de la búsqueda bibliográfica en Medline, estableciendo como límite la fecha publicación de mayo de 2016.

Los criterios de inclusión establecidos han sido:

- Pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente recidivante.
- Intervención: Teriflunomida
- Comparador: Interferón beta 1a y 1b, Acetato de glatirámico, Dimetilfumarato, Fingolimod, Natalizumab o Alemtuzumab.
- Resultados de eficacia: mortalidad, grado de discapacidad, tasa de recaída, gravedad de la recaída, sintomatología de la enfermedad, periodos libre de enfermedad, calidad de vida. Resultados de seguridad: eventos adversos.
- Diseño: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados.

Se han localizado seis estudios que cumplan los criterios de inclusión:

- He D, Zhang C, Zhano X, Zang Y, Dai Q, Li Y, Chu L. Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Mar 22;3:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub3..

Es una actualización de la revisión Cochrane previamente localizada (21). Las conclusiones son similares a la revisión Cochrane original.

- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381.

En esta revisión se meta analizan los datos de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la EMRR, comparándolos frente a placebo y entre ellos. Se incluyen 39 estudios, la mayoría de ellos con seguimiento a corto plazo (24 meses). El 60 % son estudios controlados con placebo y el 40 %, de comparación directa entre fármacos. Los autores concluyen que en la prevención de recaídas a corto plazo (24 meses) los tratamientos superiores son alemtuzumab, natalizumab y fingolimod, con una calidad de la evidencia moderada-alta. Además para prevenir la discapacidad a corto plazo (24 meses), natalizumab es superior a placebo, con una calidad de la evidencia moderada. El tratamiento con estos fármacos más allá de dos años es incierto. Los datos de seguridad aun son escasos y no están adecuadamente notificados.

- Nixó R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Adv Ther. 2014;31(11):1134-54.

En este estudio se realizan comparaciones indirectas (mediante un modelo de aproximación mixto) entre las terapias orales fingolimod, teriflunomida y dimetilfumarato, y concluyen que fingolimod es el más eficaz de los tres en relación a las variables compuestas que implican la no evidencia de actividad de la enfermedad.

- Zagmutt FH, Carroll CA. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Int J Neurosci. 2015;125(11):798-807. doi: 10.3109/00207454.2014.979982. Epub 2014 Nov 24.

Se realiza un meta análisis en red para comparar la probabilidad que tienen los pacientes de sufrir eventos adversos. Se observa que los pacientes tratados con acetato de glatirámero tienen menor probabilidad de sufrir eventos adversos, mientras que aquellos tratados con dimetilfumarato o teriflunomida tienen mayor probabilidad (y similar entre ambos) de padecerlos.

- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomized, double blind, placebo controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13(3):247-56.

Publicación en una revista *peer review* de los resultados del ECA TOWER.

- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014;20(6):705-16.

Publicación en una revista *peer review* de los resultados del ECA TENERE.

En definitiva, ninguno de los estudios identificados en la actualización de la búsqueda bibliográfica modifica las conclusiones previas obtenidas en el informe.

ANEXO Apartado 5.2.b

Ensayo evaluado: Paul O'Connor, M.D., Jerry S. Wolinsky, M.D., et al. *Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2011;365:1293-1303; Estudio TEMSO (15)*

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
<i>Paul O'Connor, M.D., Jerry S. Wolinsky, M.D., et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2011;365:1293-1303; Estudio TEMSO</i>	
¿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
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

Alegaciones al borrador público de: TERIFLUNOMIDA en esclerosis múltiple		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Laura García Bujalance Gerente de Acceso al Mercado Laboratorio Teva SLU	1. Para completar y actualizar la evidencia clínica disponible, sería conveniente tener en cuenta la información de la guía SEN ¹ (documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple) en el punto 3.2 b, donde se habla del tratamiento actual de la EMRR.	Hemos añadido esa referencia en el apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad al realizar la actualización.
	2. La información incluida en algunas tablas comparativas no está actualizada. Habría que añadir Copaxone 40mg/ml y habría que diferenciar, entre Copaxone 20mg/ml y Copaxone 40mg/ml a lo largo del documento.	Hecho
	3. Habría que actualizar la información incluida en la tabla 7.1, donde se comparan los costes de los diferentes tratamientos. Hay que tener en cuenta que, actualmente, la deducción según el RD 8/20102, es un 15% para Copaxone 20 mg/ml y un 7,5% para Copaxone 40 mg/ml.	Hecho

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

