



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE POMALIDOMIDA EN
COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA EN BAJAS DOSIS EN
PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUE HAN FALLADO A
TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA Y BORTEZOMIB,
TRASPLANTADOS O NO TRASPLANTADOS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Juan Navarro Cabrera – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
7. Daniel del Carpio Jayo – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
8. Hugo Ríos Díaz - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis en pacientes con mieloma múltiple que han fallado a tratamiento con lenalidomida y bortezomib, trasplantados o no trasplantados. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 053–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
HSRIC	Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
IECS	Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ISH	International Society of Hematology
MA	Meta-análisis
NHR	National Institute for Health Research
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGIA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	22
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	23
V. DISCUSIÓN.....	32
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	40

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica cuya característica principal es la proliferación de las células plasmáticas que producen inmunoglobulinas monoclonales. La acumulación de estas células en la médula ósea produce destrucción ósea masiva, la cual se manifiesta en dolor óseo, osteopenia, lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con bortezomib y lenalidomida, los cuales se utilizan en combinaciones, por lo general con dexametasona y ciclofosfamida para el tratamiento de MM, tanto para tratamiento inicial como para pacientes previamente tratados. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que presentan enfermedad activa a pesar de haber agotado las opciones disponibles en el petitorio, por lo que surge la necesidad de evaluar nuevas alternativas que pudieran ser de beneficio para este grupo de pacientes.
- El porcentaje de casos con MM con falla a tratamiento con bortezomib y lenalidomida no se encuentra disponible en nuestro medio. De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, eventualmente la mayoría de los pacientes tratados presenta recaídas.
- Pomalidomida es un análogo estructural de lenalidomida con un grupo amino y un grupo carbonilo adicionales en el anillo ftaloil. La actividad anti-tumoral de pomalidomida se basa en un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico sobre las células plasmáticas, a través de la modulación de la angiogénesis y la inflamación.
- A la fecha (octubre 2017) se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta que evalúa la eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en pacientes con MM cuya enfermedad ha progresado a pesar de tratamiento con lenalidomida y bortezomib (MM-003). Dichos resultados han sido publicados en dos artículos, los cuales han sido considerados dentro del presente dictamen. Adicionalmente, se cuenta con evidencia de tres guías de práctica clínica (GPC) de European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) de NICE.
- Las GPC de ESMO y NCCN muestran recomendaciones homogéneas en relación al uso de pomalidomida en pacientes con MM. Ambas guías recomiendan pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis

como una alternativa de tratamiento en pacientes con MM previamente tratados. En el caso de ESMO, se especifica que la recomendación es para pacientes que han recaído dos o más veces, en línea con la evidencia utilizada en ambas GPC, correspondiente al ECA fase III MM-003. A pesar de la recomendación favorable, cabe mencionar que la evidencia empleada para respaldar la recomendación (i.e. ensayo MM-003) muestra tan solo una diferencia marginal entre pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis y dexametasona en altas dosis; y una mayor frecuencia de eventos adversos asociados al uso de pomalidomida. La GPC de NICE se encuentra desactualizada, por lo que la posición actual de dicha entidad corresponde a la de su última ETS publicada en el 2017.

- La ETS de NICE del 2017 recomienda el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recaído tres o más veces, y que han sido tratados previamente con lenalidomida y bortezomib. Dicha recomendación se encuentra sujeta a un acuerdo con la compañía comercializadora en el que ésta se compromete a ofrecer el medicamento al sistema de salud inglés con un descuento que se mantiene confidencial, de manera que el tratamiento resulta costo-efectivo. La evidencia empleada por los elaboradores de la ETS corresponde al ECA de fase III MM-003, el cual como se mencionó muestra un beneficio marginal del uso de pomalidomida relativo a dexametasona en altas dosis.
- El ensayo MM-003 muestra un efecto modesto y marginal del uso de pomalidomida más dexametasona en bajas dosis sobre la SLP y la SG, en comparación con altas dosis de dexametasona. Esto, en conjunto con las diferencias en el perfil de seguridad que muestran una mayor frecuencia de la mayoría de eventos adversos en el grupo que recibió pomalidomida, en comparación con dexametasona en altas dosis, indican que el balance riesgo-beneficio es incierto para pomalidomida en MM.
- Finalmente, dado que el tratamiento semestral con pomalidomida tiene un costo de alrededor de 240,000 soles, el uso de dicho fármaco tiene un alto impacto presupuestario, lo cual se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco favorable para el sistema de salud. Esto es así ya que, dado que los recursos son limitados, la inversión de recursos en esta tecnología, en ausencia de un claro beneficio en cuanto a los desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. Por lo mencionado, el presente dictamen preliminar concluye que no se cuenta con argumentos técnicos que

respalden el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pomalidomida en pacientes con MM que han fallado a tratamiento con bortezomib y lenalidomida.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de pomalidomida en el tratamiento de mieloma múltiple. Así, el doctor Pedro Antonio Arauco Nava, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple refractario a más de tres líneas de tratamiento y recaída temprana post trasplante autólogo de médula ósea.
I	Pomalidomida 4 mg vía oral por día por 21 días cada 28 días más dexametasona 40 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.
C	Dexametasona dosis altas
O	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida libre de progresión - Tasa de respuesta global - Sobrevida global - Calidad de vida

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Daniel Del Carpio Jayo, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple doble refractario a lenalidomida y bortezomib, trasplantados o no trasplantados*
Intervención	Pomalidomida + dexametasona
Comparador	Placebo o mejor terapia de soporte
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Sobrevida libre de progresión - Calidad de vida - Eventos adversos

*Trasplante no es una opción en pacientes con enfermedad activa.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del mieloma múltiple se encuentran detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 045-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2016) y en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2015).

Brevemente, el mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por la proliferación de las células plasmáticas que producen inmunoglobulinas monoclonales. Las acumulaciones de estas células en la médula ósea producen destrucción ósea masiva, la cual se manifiesta en dolor óseo, osteopenia, lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas.

En los Estados Unidos, el 1.8 % de los casos de cáncer corresponden a MM, y a alrededor del 15 % de las neoplasias hematológicas (Siegel, Miller, and Jemal 2016). En el Perú la información con respecto a la epidemiología de la enfermedad es limitada. Un estudio de serie de casos entre 1987 y el 2009 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportó 556 casos de MM. Aún se requieren estudios para conocer qué porcentaje de esos casos corresponden a la población que ha fracasado a tratamiento con bortezomib y lenalidomida, y requieren tratamiento adicional (Información tomada de la presentación “Experiencia en Mieloma Múltiple en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud 1987-2009” preparada por el Dr. M del Carpio).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con bortezomib y lenalidomida, los cuales se utilizan en combinaciones, por lo general con dexametasona y ciclofosfamida para el tratamiento de MM, tanto para tratamiento inicial como para pacientes previamente tratados. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que presentan enfermedad activa a pesar de haber agotado las opciones disponibles en el petitorio, por lo que surge la necesidad de evaluar nuevas alternativas que pudieran ser de beneficio para este grupo de pacientes.

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis para el tratamiento de MM en pacientes que han fallado a tratamiento con bortezomib y lenalidomida.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Pomalidomida es un análogo estructural de talidomida y lenalidomida con un grupo amino y un grupo carbonilo adicionales en el anillo ftaloil. La actividad anti-tumoral de pomalidomida se basa en un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico sobre las células plasmáticas, a través de la modulación de la angiogénesis y la inflamación. El mecanismo exacto aún es desconocido; sin embargo, los estudios sugieren que pomalidomida induce la degradación del proteosoma mediada por factores de transcripción en las células T (Görgün et al. 2010; Corral et al. 1999; Quach et al. 2010).

En el 2013, la FDA aprobó la comercialización de pomalidomida en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y bortezomib. Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) no se ha pronunciado con respecto a la autorización de comercialización de pomalidomida en la Unión Europea. La aprobación por parte de la FDA se basó en un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta en 221 pacientes con mieloma múltiple recurrente, refractarios a su último tratamiento y que habían recibido lenalidomida y bortezomib. Posteriormente, la evidencia fue actualizada para incluir también el ensayo fase III MM-003, el cual se encuentra descrito y analizado en el presente dictamen preliminar.

Tabla N. ° 01 Registro sanitario del compuesto activo pomalidomida – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla ¹
EE03418	Pomalyst	Tecnofarma S.A.	Pomalidomida 1 mg	Cápsula	
EE03430	Pomalyst	Tecnofarma S.A.	Pomalidomida 2 mg	Cápsula	
EE03417	Pomalyst	Tecnofarma S.A.	Pomalidomida 3 mg	Cápsula	
EE03469	Pomalyst	Tecnofarma S.A.	Pomalidomida 4 mg	Cápsula	S/.1,904

¹ Fuente: Solicitud enviada al IETSI para la evaluación del uso fuera del petitorio de pomalidomida. No hay registro de compras en EsSalud, ni precios de referencia en el observatorio de precios, ni en Kairos web.

El tratamiento solicitado consta de 4 mg diarios de pomalidomida por 21 días, seguidos de 7 días de descanso, comprendiendo un ciclo de 4 semanas (1 mes), el cual se repite por 24 semanas (6 meses). Así, el costo semestral del tratamiento es de 240,000 soles por paciente. A esto se adiciona el costo de dexametasona.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de pomalidomida en el tratamiento de mieloma múltiple en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en hematología como American Society of Hematology (ASH), International Society of Hematology (ISH), European Hematology Association (EHA), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "MultipleMyeloma" [Mesh] (término MeSH), multiple myeloma (término general).

Intervención: "pomalidomide" [Supplementary Concept], pomalidomide (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

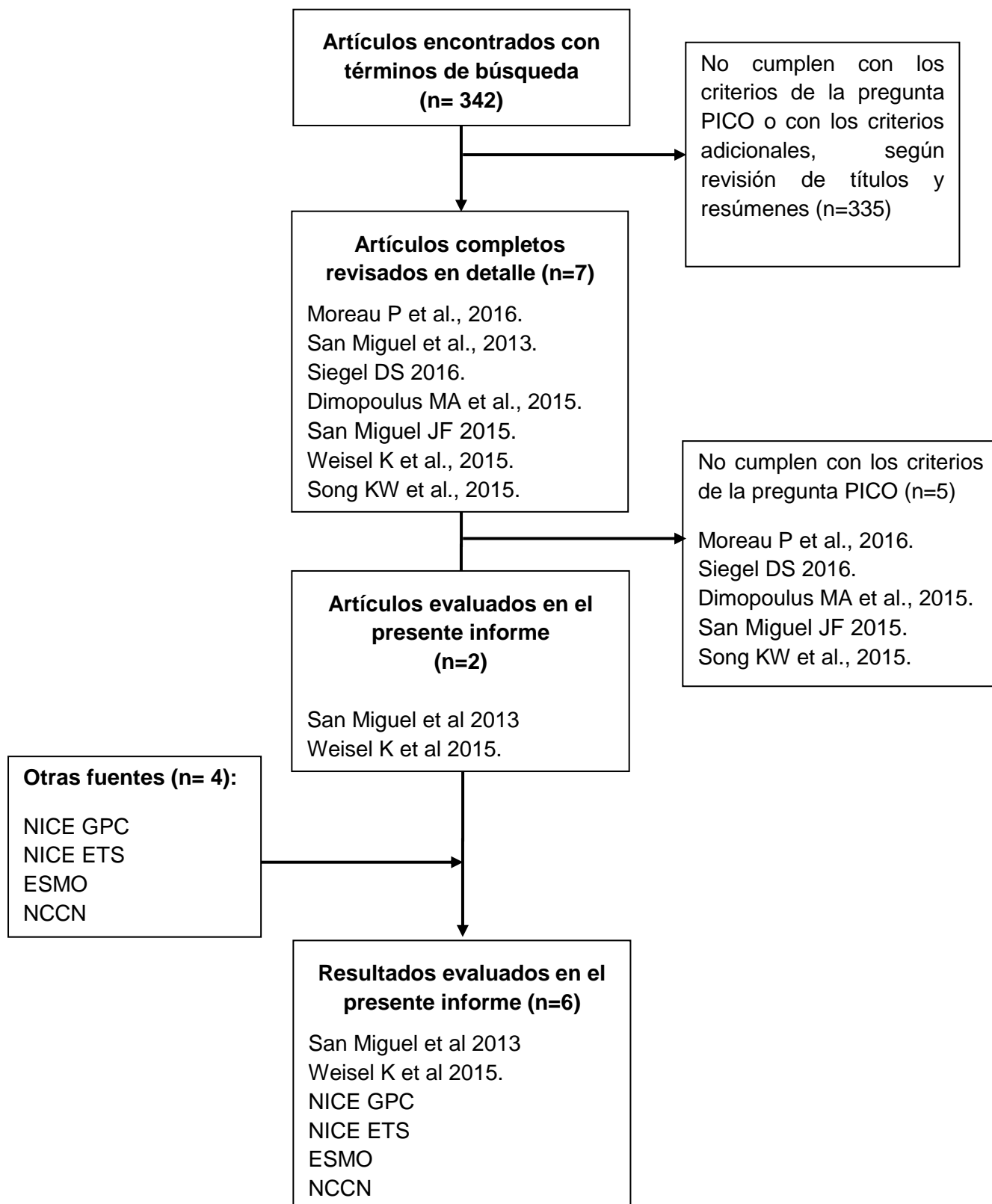
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de pomalidomida en el tratamiento de mieloma múltiple. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Incluidos:

- European Society for Medical Oncology. "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2017.
- National Comprehensive Cancer Network. "Multiple Myeloma" 2017.
- National Institute for Health and Care Excellence. "Myeloma: diagnosis and management" 2016.

Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

Incluidos:

- National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib (TA427). 2017.

No incluidos:

- National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. No se incluyó por haber sido reemplazada por una ETS de NICE, la cual forma parte de los resultados del dictamen (TA427).
- AWMSG advice superseded by NICE guidance TA427. No se incluyó por haber sido reemplazada por una ETS de NICE, la cual forma parte de los resultados del dictamen (TA427).
- National Institute for Health Research (NIHR), Horizon Scanning Review (HSR). Pomalidomide for multiple myeloma 2012. No se puede abrir, muestra que al descargar se produce un error que no permite abrir el archivo.
- Ludwig Boltzmann Institut. Pomalidomide (Imnovid/Pomalyst®) for the ≥3rd-line therapy of patients with relapsed and refractory multiple myeloma.
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Medical, Economic and Public Health Assessment Division. Imnovid® 2014.
- Scottish Medicines Consortium. Pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg and 4mg hard capsules (Imnovid®). 2014.

Revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA)

No incluidos:

- Sonneveld P. et al 2016. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. No se incluyó por tratar únicamente el aspecto citogenético del MM.

Ensayos clínicos (ECAs)

Incluidos:

- **NCT01311687: "A phase 3, multicenter, randomized open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma and companion study (NIMBUS)".** Se incluyeron los ensayos relacionados a la pregunta PICO del dictamen.
 - o Moreau P et al. 2016. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS).
 - o San Miguel et al 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial.
 - o Siegel DS 2016. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials.
 - o Dimopoulos MA et al 2015. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone.
 - o San Miguel JF 2015. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma.
 - o Weisel K et al 2015. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial.

- Song KW et al 2015. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma.

No incluidos:

- **NCT01324947: “Study to evaluate the safety and efficacy of pomalidomide monotherapy in subjects with refractory or relapsed refractory multiple myeloma”.** Ensayo clínico de fase III, un solo brazo de estudio, etiqueta abierta con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de monoterapia con pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente que fueron enrolados en el estudio CC-4047-MM-003 (NCT01311687) y discontinuaron el tratamiento en altas dosis de dexametasona debido a progresión de la enfermedad. El ensayo ha sido completado, aunque no se muestran resultados. De publicarse los resultados, estos no responderían a la pregunta PICO del dictamen, ya que evalúan como intervención a pomalidomida monoterapia, y no pomalidomida en combinación con dexametasona.
- **Ailawadhi S et al 2017.** Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of multi-cohort phase II clinical trial. No se incluyó porque ya se cuenta con un ECA fase III.
- **Maciocia N et al 2017.** “Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience”. No se incluyó porque ya se cuenta con un ECA fase III.
- **Brados A et al 2017.** “Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma”. No fue incluido porque evalúa el uso de pembrolizumab como potenciador del efecto de pomalidomida y dexametasona, lo cual no encaja con la pregunta PICO de interés del dictamen.
- **Paludo J et al 2017.** “Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma”. No fue incluido en primer lugar porque evalúa el uso de pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, mientras que en la pregunta PICO del presente dictamen la intervención corresponde únicamente a pomalidomida en combinación con dexametasona. En segundo lugar, la población del estudio por Paludo J et al., es de pacientes refractarios solamente a lenalidomida, mientras que la de interés del dictamen es una población refractaria también a bortezomib.
- **NCT01177735: “Pomalidomide in gene expression profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma”.** Ensayo clínico de fase II, etiqueta abierta que tuvo como objetivo principal evaluar el efecto de pomalidomida sobre la sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple refractario o

recurrente a terapia previa. No especifica si a una o más terapias, pero sí que los participantes debieron haber fallado a tratamiento con lenalidomida. El estudio ha sido completado, pero no presenta resultados. La última actualización fue en marzo del 2015.

- **NCT01734928: “Safety and efficacy of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (OPTIMISM)”**. Ensayo clínico aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de terapia combinada con pomalidomida, bortezomib y dexametasona comparada con terapia combinada con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que han recibido entre 1 y 3 terapias previas, no especifica cuáles. Este ensayo se encuentra en proceso. La última actualización fue el 02 de octubre del 2017.
- **NCT01319422: “Continuous versus intermittent dosing regimens for pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma”**. Ensayo clínico aleatorizado, de fase II, etiqueta abierta con el objetivo de comparar dosis continuas de pomalidomida versus dosis intermitentes en pacientes con mieloma múltiple refractario o recurrente a tratamiento con al menos dos terapias estándar incluyendo lenalidomida. El ensayo ha sido completado y los resultados ha sido publicados en el siguiente artículo. No se incluyó por evaluar dosis de pomalidomida, lo cual no encaja con la pregunta PICO.
 - Sehgal K et al 2015. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets.

En proceso:

- **NCT02555839: “Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (rrMM) with pomalidomide in clinical practice”**. Estudio observacional que tuvo como objetivo recoger información sobre los eventos adversos (variable principal), la tasa de respuesta, la sobrevida libre de progresión y la duración de la respuesta en pacientes tratados con pomalidomida que sufren de mieloma múltiple refractario o recurrente a pesar de tratamiento con lenalidomida y bortezomib. El estudio se encuentra reclutando participantes. La última actualización fue en marzo del 2017.
- **NCT01946477: “Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone or pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone and daratumumab in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma following lenalidomide-based therapy in the first or second line setting (POM MM 014)”**. Ensayo clínico de fase II, etiqueta abierta con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de terapia combinada de pomalidomida y dexametasona en bajas dosis, o terapia combinada de pomalidomida, daratumumab y dexametasona en bajas dosis en pacientes con

mieloma múltiple refractario o recurrente que han recibido tratamiento de primera o segunda línea con un régimen que incluye lenalidomida. El ensayo se encuentra reclutando participantes. La última actualización fue el 02 de octubre del 2017.

- **NCT01754402: “Bendamustine + pomalidomide + dex in R/R multiple myeloma”**. Ensayo de fase I-II, de etiqueta abierta con el objetivo de evaluar la eficacia de terapia combinada de bendamustina, pomalidomida y dexametasona a diferentes dosis en pacientes con mieloma múltiple refractarios o con recaída luego de la última terapia recibida, y refractarios a terapia previa con lenalidomida. El estudio se encuentra en proceso. La última actualización fue en julio del 2017.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence. “Myeloma: diagnosis and management” 2016 (“Myeloma: Diagnosis and Management | Guidance and Guidelines | NICE”)

Los elaboradores de la GPC de NICE mencionan pomalidomida, en combinación con dexametasona, únicamente para decir que no está recomendada para el tratamiento de adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, en línea con la ETS publicada por el equipo de NICE en el 2015. Sin embargo, esta ETS fue reemplazada por otra publicada en el 2017 donde sí se recomienda pomalidomida. Parece ser que la GPC no ha sido actualizada para concordar con la nueva ETS, y más bien muestra la posición de NICE al 2016.

La GPC no muestra la evidencia que respalda la recomendación, más bien redirecciona al lector a la ETS del 2015, la cual ya no se encuentra disponible en la web ya que ha sido reemplazada por la actualización del 2017. Llama la atención que NICE haya cambiado su recomendación de un año al otro, considerando que la evidencia que respalda el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en la ETS del 2017 ya se encontraba disponible en el 2015 (desde el 2013), y que la etiqueta de pomalidomida es la misma desde el 2013 con respecto a mieloma múltiple, e indica que el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona, se encuentra recomendada en pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y bortezomib. Es posible que, en el 2015 no hayan llegado a un acuerdo con la compañía comercializadora con respecto al precio de

pomalidomida para el mercado inglés, lo cual se encuentra reportado en la ETS del 2017.

Las recomendaciones de la GPC responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Sin embargo, queda claro que ésta, a pesar de ser reciente, se encuentra desactualizada. Por ello, no se toma esta recomendación como la postura actual de NICE con respecto al uso de pomalidomida en pacientes con MM. En su lugar se toma la posición actual de NICE con respecto al uso de pomalidomida, la cual se describe en la ETS del 2017 incluida en el presente dictamen preliminar.

National Comprehensive Cancer Network. “Multiple Myeloma” 2017 (“NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology”)

Los elaboradores de la GPC de NCCN presentan ocho esquemas preferidos¹ para el tratamiento de MM previamente tratado, entre los cuales se encuentran los fármacos disponibles en el petitorio tales como lenalidomida y bortezumib, y ninguno de los cuales incluye pomalidomida. Dentro de otros esquemas recomendados² se menciona pomalidomida en combinación con dexametasona como una alternativa de tratamiento en pacientes previamente tratados. La evidencia que respalda dicha recomendación ha sido clasificada por lo elaboradores de la GPC dentro de la categoría 1³.

La evidencia descrita en la GPC con respecto al uso de pomalidomida incluye un ECA fase I (Richardson et al. 2013), un ECA subsiguiente de fase II (Richardson et al. 2014), un ECA de fase III (M-003) (San Miguel et al. 2013), y un ECA fase IIIb (Dimopoulos et al. 2016). De estos, el ECA fase III (M-003) se encuentra descrito en el presente dictamen preliminar como parte de los resultados. Brevemente se trata de un ECA de etiqueta abierta que muestra un beneficio marginal del uso de pomalidomida en pacientes con MM.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de NCCN, de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, si bien se menciona que la búsqueda de la literatura se realiza de manera continua en la base de datos PubMed, no se especifica una búsqueda sistemática de la literatura para la obtención de la evidencia detrás de las recomendaciones, ni se mencionan los términos de búsqueda. Los tipos de estudio considerados por los elaboradores dentro de los criterios de selección incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III o ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ensayos de fase IV, otras GPC, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. No menciona restricciones de idioma.

¹ Los esquemas preferidos son aquellos que cuentan con eficacia, seguridad y evidencia superiores; y mejores costos, cuando es aplicable.

² Otros esquemas recomendados son aquellos con menor eficacia, más tóxicos, o basados en data de menor solidez; o menos costo-efectivo.

³La evidencia de categoría 1 corresponde a evidencia de alto nivel, donde se cuenta con consenso uniforme de los miembros del panel de la NCCN en cuanto a la pertinencia de la intervención.

Las recomendaciones no han sido graduadas siguiendo un método estándar, sino por consenso del panel de NCCN encargado, utilizando categorías desarrolladas por dicha entidad. No se presenta una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan. Finalmente, a GPC ha sido revisada por el panel de NCCN, pero no hace mención a revisiones externas adicionales.

Las recomendaciones de la GPC son relevantes para responder a la pregunta PICO en la medida en que se refieren al uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes con MM. La población de la pregunta PICO está limitada a aquellos que han pasado por al menos dos líneas de tratamiento previo que incluyen lenalidomida y bortezomib, y ésta se encuentra contemplada dentro de la recomendación de la GPC, en línea con la etiqueta del fármaco. Cabe recalcar que, si bien la GPC emite una recomendación fuerte sobre el uso de pomalidomida en MM, y existe un ECA fase III graduado por los elaboradores de la GPC como de alta calidad metodológica que la respalda, los resultados del mismo muestran un beneficio marginal del uso del fármaco, los cuales se describen y discuten más adelante en el presente dictamen.

European Society for Medical Oncology. "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2017(Moreau et al. 2017)

Los elaboradores de la GPC de ESMO recomiendan el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona como una alternativa de tratamiento en pacientes que han sufrido dos o más recaídas (Recomendación II, A)⁴. La evidencia que respalda dicha recomendación corresponde a un ECA de fase III (MM-003) (San Miguel et al. 2013), la cual se encuentra descrita en el presente dictamen preliminar como parte de los resultados.

Esta recomendación se encuentra redactada de esta manera en el texto de la GPC; sin embargo, presentan también una gráfica donde el esquema recomendado incluye pomalidomida en combinación con dexametasona y ciclofosfamida o izaxomib o bortezomib o daratumumab o elotuzumab.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de ESMO, siguiendo los criterios del dominio III de la herramienta AGREE II. Así, no se menciona que la búsqueda de la evidencia se haya realizado a través de una revisión sistemática de la literatura científica disponible, ni las bases de datos utilizadas. Únicamente se menciona que se incluyen ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis, y/o revisiones

⁴ De acuerdo al sistema de graduación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas del servicio de salud pública de los Estados Unidos empleada en la GPC, la evidencia de nivel II corresponde a ECAs pequeños o ECAs grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o meta-análisis de dichos tipos de estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada. La fuerza de recomendación A se da cuando existe evidencia fuerte de eficacia con beneficio clínico substancial.

sistemáticas. En la metodología de la GPC no se describen las fortalezas ni limitaciones de la evidencia incluida. Las recomendaciones han sido formuladas y graduadas empleando un sistema de graduación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Para ello, se ha considerado someramente los beneficios a la salud, eventos adversos y riesgos. Las recomendaciones y la evidencia que las respalda se encuentran claramente relacionadas. La metodología no menciona que la GPC pase por una revisión externa adicional. Finalmente, la GPC se actualiza anualmente y cuando el comité lo considera necesario, las actualizaciones son publicadas en el suplemento de Annals of Oncology.

La recomendación de la GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de pomalidomida en la población de pacientes con mieloma múltiple que han sufrido dos o más recaídas. Sin embargo, cabe mencionar que existe una contradicción entre el texto de la GPC y el flujograma de tratamiento presentado en la misma, la cual no es clarificada y deja dudas con respecto a la recomendación final de la GPC. Con respecto a la evidencia utilizada por los elaboradores de la GPC, esta corresponde al ECA MM-003 el cual evalúa el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona, por lo que únicamente respalda la recomendación mencionada en el texto y que responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. 2017 (“Pomalidomide for Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide and Bortezomib | Guidance and Guidelines | NICE”)

Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recaído tres o más veces, y que han sido tratados previamente con lenalidomida y bortezomib. Dicha recomendación se encuentra sujeta a un acuerdo con la compañía comercializadora en el que ésta se compromete a ofrecer el medicamento al sistema de salud inglés con un descuento que se mantiene privado.

La evidencia considerada en la ETS de NICE corresponde al ECA fase III MM-003 de etiqueta abierta realizado por la compañía desarrolladora y comercializadora. Dicho estudio se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar. Brevemente se trata de un ECA que reporta un beneficio marginal del uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis sobre la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG), en comparación con altas dosis

de dexametasona. A pesar de tratarse de un ECA de etiqueta abierta y de que éste muestra tan solo un beneficio marginal, NICE considera que, dado el acuerdo económico con la compañía comercializadora, el tratamiento con pomalidomida es costo-efectivo dentro del sistema de salud inglés.

La recomendación de la ETS incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis en la población de pacientes con MM que han sufrido tres o más recaídas, incluyendo a lenalidomida y bortezomib. Aunque queda sin responder en los casos que han recibido solo lenalidomida y bortezomib. Cabe mencionar que, la ETS inicial publicada en el 2015 no recomendaba el uso de pomalidomida en la población mencionada, a pesar de que a la fecha de publicación (2015) ya estaban disponible los resultados del ensayo MM-003 empleado también en la ETS del 2017. Por lo tanto, es probable que la decisión de la ETS del 2017 haya cambiado con respecto a la emitida en el 2015, frente al acuerdo económico con la compañía comercializadora.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha (octubre 2017), se han publicado los resultados del ECA fase III MM-003 financiado y diseñado y llevado a cabo por Celgene Corporation, la empresa desarrolladora y comercializadora de pomalidomida. La eficacia y seguridad fueron publicados en un artículo independiente al de calidad de vida. Ambos artículos se analizan a continuación.

San Miguel J. 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”. 2013 (San Miguel et al. 2013)

El ensayo MM-003 es un ECA fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de pomalidomida más dosis bajas de dexametasona, en comparación con dosis altas de dexametasona, en pacientes adultos (>18 años) con MM refractario o refractario y con recaída, que han recibido bortezomib y lenalidomida y han sido refractarios a su último tratamiento. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debieron haber recibido al menos dos ciclos consecutivos de bortezomib y lenalidomida, como monoterapia o terapia combinada, así como tratamiento adecuado con agentes alquilantes. La falla a tratamiento con bortezomib o lenalidomida se definió como enfermedad progresiva dentro de los 60 días de tratamiento (refractarios), enfermedad progresiva dentro de los 6 meses

posteriores a lograr respuesta parcial (recaída), o intolerancia luego de por lo menos dos ciclos de tratamiento.

Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento previo con pomalidomida, hipersensibilidad a talidomida, lenalidomida o dexametasona, resistencia a altas dosis de dexametasona (definida como progresión de la enfermedad dentro de los 60 días desde la última dosis de tratamiento). Adicionalmente se excluyeron aquellos con neuropatías periféricas de grado 2 o más, enfermedad cardíaca significativa (clase III o IV, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio dentro de los últimos 12 meses, o angina pobremente controlada). Además, se consideraron estándares en pruebas de laboratorio. El uso de los criterios mencionados hace que se pierda validez externa, limitando la generalizabilidad de los resultados a la población general con MM, ya que, luego de aplicados los criterios de exclusión, la población incluida en el estudio podría no representar a la población a la que se enfrentan los especialistas en la práctica clínica.

Los participantes elegidos fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis o dexametasona en altas dosis. La aleatorización se dio por estratos de edad (≤ 75 años vs >75 años), estado de la enfermedad (refractaria vs recaída y refractaria vs intolerante a bortezomib), y número de tratamientos previos (dos vs tres o más). En este punto cabe mencionar que el uso de dexametasona en altas dosis puede ser considerado como *proxy*⁵ de mejor terapia de soporte, la cual en EsSalud corresponde a talidomida o ciclofosfamida, de acuerdo con los especialistas. La consideración de altas dosis de dexametasona como *proxy* de mejor terapia de soporte ha sido utilizado y sustentado anteriormente en la ETS de NICE del 2017 (“Pomalidomide for Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide and Bortezomib | Guidance and Guidelines | NICE”). Sin embargo, es posible que este no sea un buen comparador, ya que su eficacia es incierta al no encontrarse debidamente estudiada, y su toxicidad es alta al punto de que los especialistas a nivel internacional no lo recomiendan, no se encuentra como alternativa en las GPC y en la actualidad ya no es utilizado como comparador en los ensayos clínicos.

El desenlace principal de interés fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Los desenlaces secundarios fueron tasa de respuesta global (definida como la proporción de pacientes que logró al menos respuesta parcial de acuerdo a los criterios de International Myeloma Working Group o European Group for Blood and Marrow Transplantation), tiempo hasta la progresión de la enfermedad, duración de la respuesta, seguridad, y calidad de vida. Con respecto a las variables de interés, es una limitante del estudio que se haya elegido la SLP como variable principal, y no la

⁵ En estadística, una variable *proxy* es aquella que no es en sí misma la variable de interés, pero que puede ser utilizada como sustituta en los casos en que la variable de interés no puede ser observada o no puede ser medida (Upton and Cook). En este caso, el comparador de interés no ha sido utilizado, pero puede ser sustituido por otro, manteniéndose la interpretación de los resultados.

SG, siendo esta última la de mayor relevancia clínica. Es una limitante porque el cálculo del tamaño muestral se ha llevado a cabo para determinar con un determinado nivel de confianza (89 %) las diferencias entre grupos para la SLP, más no para la SG, lo cual impacta sobre el cálculo de la corrección del análisis interino para dicha variable.

Con respecto al análisis estadístico, cabe mencionar que el análisis por estratos de edad fue modificado luego de que se observó que había pocos participantes mayores de 75 años, por lo que se comparó el grupo de 65 años o menos con el de mayores de 65 años. Este cambio con respecto al análisis pre-especificado implica una ruptura de la aleatorización que deja la comparación entre dichos estratos sujeta a sesgo.

Para el análisis de las variables de eficacia se utilizó a la población por intención a tratar, es decir, a todos los pacientes aleatorizados, y para el análisis de seguridad se empleó a la población que recibió al menos una dosis del medicamento. La SLP se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier y para las comparaciones entre grupos se utilizaron pruebas log-rank estratificadas por las variables de estratificación pre-especificadas durante la aleatorización (excepto edad, para la cual, como se mencionó, se modificaron los estratos).

Se pre-especificaron análisis interinos para SLP y SG, habiendo sido determinado en primer lugar para SLP. Un comité externo estuvo a cargo de decidir con respecto a la continuación del estudio en base a los resultados de dicho análisis. El lograr diferencias en la SLP en el análisis interino implicó que los pacientes que se encontraban recibiendo dexametasona en altas dosis pasen a recibir pomalidomida con o sin dexametasona (“cross-over”). Con respecto a esto cabe resaltar que, el artículo no menciona los resultados del análisis interino de SLP, sino únicamente los resultados del análisis final para dicha variable, a diferencia del análisis interino para SG. No queda claro si el análisis interino de SLP mostró que el estudio debía continuar hasta el análisis final de dicha variable, o si se dio por terminado el análisis en la población por intención a tratar aleatorizada y los resultados que se muestran son posteriores a que los pacientes que no progresaron con dexametasona en altas dosis hayan pasado a recibir pomalidomida. Esto es importante ya que el análisis que interesa en primer lugar es el de la población dentro de la aleatorización.

Sobrevida libre de progresión

Al momento del análisis final (mediana de seguimiento: 4.2 meses [RIQ 2.0-7.1]), la SLP fue mayor en el grupo que recibió pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis, en comparación con altas dosis de dexametasona (3.8 meses [IC95 %= 3.4-4.6] vs 1.8 meses [1.9-2.1]; $p < 0.001$; HR=0.41 [0.32-0.53]; $p < 0.001$). De estos resultados se desprende que hay una diferencia de dos meses entre las medianas de los grupos, aunque el artículo no reporta el estimado ni el intervalo de confianza que se desprenden de la prueba log-rank, solo reporta el valor p

de la misma. Adicionalmente, no mencionan el punto de corte para determinar la significancia estadística tomando en cuenta el desgaste del alfa, ya que, dado que se realizó un análisis interino, el punto de corte ya no sería 0.05.

Llama la atención que en los métodos del artículo se habla de un análisis interino para el desenlace SLP como punto de inflexión en el cual el comité externo toma la decisión de continuar o detener el estudio empleando los resultados del análisis; y, sin embargo, este análisis no se reporta en los resultados y más bien se habla únicamente del análisis final para esta variable como insumo para la decisión por parte del comité, en conjunto con el análisis interino de SG. Es posible que, en base al análisis interino de SLP, el comité haya decidido continuar hasta el análisis final con la población por intención a tratar, pero esto no ha sido explícito en el artículo.

Al momento del análisis actualizado de SLP (mediana de seguimiento 10 meses), se reporta que el beneficio del uso de pomalidomida, en comparación con dexametasona en altas dosis se mantiene (4 meses [IC95 %=3.6-4.7 vs 1.9 meses [1.9-2.2]; HR=0.48 [95 %=0.39-0.6]; $p < 0.0001$). Cabe mencionar que para este análisis ya se ha perdido la aleatorización ya que los pacientes del grupo con dexametasona en altas dosis que no progresaron han pasado a recibir pomalidomida. El estudio no menciona si se ha llevado a cabo una corrección al respecto, en línea con la ausencia de una prueba estadística de comparación entre grupos.

Sobrevida global

Al momento del análisis interino de SG (mediana de seguimiento: 4.2 meses [RIQ 2.0-7.1]), ésta se reportó mayor en los pacientes que recibieron pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis, en comparación con dexametasona en altas dosis (11.9 meses [IC95 %=10.4-15.5] vs 7.8 meses [6.4-9.2]; HR=0.53 [IC95 % = 0.37-0.74]; $p = 0.0002$). Con respecto a estos resultados cabe resaltar que, si bien muestran un beneficio estadísticamente significativo del uso de pomalidomida adicional al de dexametasona en altas dosis, los intervalos de confianza de los estimados se encuentran muy cercanos entre sí, reflejando una diferencia marginal entre los grupos. A esto se adiciona que no se reporta el valor p de la prueba log-rank de comparación entre las curvas de sobrevida de los grupos, ni el estimado ni el intervalo de confianza de la misma. Dado que la variable principal de interés del estudio fue la SLP, y el cálculo del tamaño muestral se llevó a cabo para dicho desenlace, es posible que los investigadores no hayan podido calcular la corrección del alfa que se requiere para la evaluación de las diferencias entre grupos en el análisis interino. De hecho, en ningún caso los investigadores mencionan los valores p corregidos por el desgaste del alfa, ni para la SLP, ni para la SG.

Los resultados del análisis interino de SG indican que se cruzó el límite de finalización de O'Brien Fleming para este desenlace por lo que el comité recomendó que aquellos que no progresaron en el grupo con dexametasona en altas dosis, pasen a recibir

pomalidomida como monoterapia en combinación con dexametasona. La fecha del análisis interino de SG coincide con la del análisis final de SLP.

Al momento del análisis final de SG (mediana de seguimiento 10 meses), la mediana se reportó mayor en los pacientes que recibieron pomalidomida y dexametasona en bajas dosis, en comparación con dexametasona en altas dosis (12.7 meses [IC95%=10.4-15.5] vs 8.1 meses [6.9-10.8]; HR=0.74 [0.56-0.97]; p=0.0285). Sin embargo, se puede observar que los intervalos de confianza de las medianas de los grupos se sobrelapan y que no se muestra el valor p de la prueba log-rank correspondiente, ni el estimado de la diferencia con su respectivo intervalo de confianza. Adicionalmente, no mencionan los puntos de corte para establecer la significancia estadística tomando en cuenta el desgaste del alfa, por lo que aún si mostraran el valor p de la prueba log-rank, no sería posible determinar si la diferencia fue estadísticamente significativa. A ello se suma que el límite superior del intervalo de confianza del HR se encuentra muy cercano al valor nulo, reflejando una vez más una diferencia marginal entre los grupos de estudio para la SG.

Calidad de vida

Los resultados de calidad de vida del ensayo MM-003 se encuentran publicados en un artículo aparte, el cual se describe posteriormente en el presente dictamen preliminar.

Eventos adversos

Para el análisis de eventos adversos se contó con 300 pacientes que recibieron pomalidomida en combinación con bajas dosis de dexametasona y 150 que recibieron altas dosis de dexametasona. Dentro de ambos grupos, el tiempo que los pacientes han recibido el medicamento es variable. Asimismo, una proporción de los 300 pacientes que recibieron pomalidomida, se encontraban recibiendo antes altas dosis de dexametasona.

En el grupo de pacientes que recibió pomalidomida más dexametasona en bajas dosis, el 67 % requirió que se interrumpa el tratamiento con pomalidomida y el 27 % que se reduzcan las dosis de dicho fármaco; mientras que de los pacientes que recibieron dexametasona en altas dosis 28 % requirió que se interrumpa el tratamiento y 32 % que se reduzcan las dosis. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones e infestaciones, anemia y neutropenia, las cuales se presentaron en más de 50 % de la población estudiada. La frecuencia de infecciones respiratorias de cualquier grado fue el doble en los pacientes que recibieron pomalidomida (16 %), en comparación con los que recibieron dexametasona en altas dosis (8 %). Adicionalmente, la frecuencia de neumonía de cualquier grado fue de 15 % en los pacientes que recibieron pomalidomida y de 11 % en los pacientes que recibieron dexametasona en altas dosis; la de grado 3 en 10 % y 7 %, respectivamente; la de grado 4 en 3 % y 1 %, respectivamente; y finalmente la de grado 5 en 1 % y 2 %, respectivamente.

Con respecto a los eventos adversos hematológicos, la frecuencia de neutropenia de cualquier grado en el grupo de pacientes que recibió pomalidomida y dexametasona en bajas dosis fue 51 %, en comparación con 21 % en el grupo con dexametasona en altas dosis. Las neutropenias de grado 3 se presentaron en 26 % de los pacientes que recibieron pomalidomida y 9 % de los pacientes con dexametasona en altas dosis; y las de grado 4 en 22 % y 7 %, respectivamente. Asimismo, la neutropenia febril de cualquier grado se reportó en 10 % de los pacientes que recibieron pomalidomida, en comparación con <1 % en los pacientes que recibieron dexametasona; y en los pacientes con pomalidomida se observaron neutropenias febriles de grado 3 en un 8 %, y de grado 4 en un 2 %, mientras que no se reportó ningún caso entre los que recibieron altas dosis de dexametasona. También se observó leucopenia de cualquier grado en 13 % de los pacientes que recibieron pomalidomida, en comparación con 5 % en los que recibieron dexametasona en altas dosis. La leucopenia de grado 3 se reportó en 7 % y 1 %, respectivamente; mientras que la de grado 4 se observó en 2 % en ambos grupos.

Es importante mencionar que en el caso de las variables de seguridad el uso de altas dosis de dexametasona como comparador no puede ser considerado un *proxy* adecuado de mejor terapia de soporte, debido a que éste ha sido reconocido por los especialistas a nivel internacional como altamente tóxico. De hecho, dexametasona en altas dosis ya no es ofrecido a los pacientes como alternativa de tratamiento a nivel internacional. Su alta toxicidad se refleja en eventos adversos frecuentes de grado 3 a más. A pesar de ello, se observa que el tratamiento con pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis tiene como consecuencia una frecuencia aún mayor de eventos adversos. Es posible que la comparación entre pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis y mejor terapia de soporte muestre una brecha aún mayor en la frecuencia de eventos adversos entre los tratamientos, en contra del esquema con pomalidomida.

Con respecto al ensayo MM-003 se puede concluir que, si bien los autores mencionan un beneficio del uso de pomalidomida en pacientes con MM en cuanto a SLP y SG, se observa que se trata de una diferencia marginal entre los grupos de estudio para estas variables; y que, con excepción del análisis final de SLP, no se reportan los valores p de las comparaciones entre los brazos de estudio a través de la prueba log-rank. Este ensayo responde a la pregunta a la pregunta PICO del dictamen ya que estudia a la población de interés y la intervención de interés; y el comparador del estudio podría ser considerada como un *proxy* del comparador de interés de la pregunta PICO para el análisis de eficacia, de acuerdo al análisis de NICE. A pesar de ello, el uso de dexametasona en altas dosis podría no ser un comparador adecuado, ya que su eficacia es incierta y su toxicidad es alta. En cuanto a los desenlaces, se consideran los validados en la pregunta PICO, aunque se da prioridad a la SLP.

Weisel K et al. “Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves HRQoL and prolongs time to worsening in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients enrolled in the MM-003 randomized phase III trial” 2015 (Weisel et al. 2015)

Se cuenta con el artículo publicado en versión de “*aceptado para publicación*”, mas no en la versión editada y publicada por la revista.

El artículo por Weisel et al., reporta los resultados de calidad de vida que se obtuvieron del ensayo MM-003, cuya metodología ha sido descrita en el presente dictamen dentro del análisis del artículo por San Miguel et al. Cabe mencionar que se trata de un ensayo de etiqueta abierta, por lo que las medidas subjetivas como lo son las de calidad de vida se encuentran sujetas a sesgo dado por el conocimiento por parte de los pacientes del tratamiento que se está recibiendo.

Con respecto a la calidad de vida, se tiene que el ensayo MM-003 evaluó la calidad de vida a través de tres cuestionarios complementarios: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 para uso en pacientes con cáncer, EORTC QLQ-MY20 específico para pacientes con mieloma múltiple, y el cuestionario general de salud relacionada a calidad de vida EQ-5D. De estos cuestionarios se eligieron los dominios más relevantes para el estudio de MM, de acuerdo con los especialistas, en base a percepción de relevancia clínica y análisis de regresión múltiple utilizando el índice EQ-5D como variable dependiente. Del EORTC QLQ-C30 eligieron el status de salud global, la funcionalidad física, la funcionalidad emocional, fatiga y dolor; y del EORTC QLQ-MY20 se eligieron los síntomas relacionados a la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento. El artículo no especifica a que se debe que se haya empleado una mezcla de ciertos dominios de tres cuestionarios, en lugar del cuestionario validado para MM. Genera incertidumbre que los autores hayan optado por una metodología que no ha sido validada, cuando se tiene disponible un cuestionario específico validado.

Los investigadores transformaron los puntajes crudos obtenidos en cada uno de los dominios de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-MY20 a una escala entre 0 y 100, mientras que el cuestionario EQ-5D fue convertido a un índice entre 0.594 y 1. A partir de los cambios con respecto a los valores basales en cada uno de los puntajes por dominio, los investigadores determinaron la diferencia mínima relevante (MID, por sus siglas en ingles) para cada dominio. MID se definió como el valor absoluto del error estándar (ES) de la medida basal, redondeada al número entero más cercano para EORTC QLQ-C30 y QLQ-MY20, y a dos puntos decimales para EQ-5D. Empleando un punto de corte de ± 1 ES para los cambios con respecto a los valores basales, se crearon 3 categorías: “*mejoró*”, “*empeoró*” y “*se mantuvo estable*”, aplicables a cada uno de los dominios. Con ello, se calculó el tiempo hasta el evento “*empeoró*”, en días, como el tiempo hasta la primera medida que excedió el punto de corte MID para cada dominio.

Adicionalmente, se consideró un análisis de mejoría global, para el cual se tomó en cuenta la mejor respuesta en cada paciente a lo largo de las medidas realizadas. En este sentido, si el paciente fue clasificado dentro de la categoría “*mejoró*” para cualquier dominio en cualquier punto del tiempo, su categoría de mejoría global fue “*mejoró*”. Con respecto a esto, es importante mencionar que ésta aproximación a la mejoría global posiblemente no refleja una verdadera mejoría en la calidad de vida global de los pacientes ya que está tomando una mejoría mínima en un único dominio en un único punto en el tiempo. A esto se adiciona que el ensayo es de etiqueta abierta, por lo cual existe un grado de sugestión que puede tener un impacto sobre las variables subjetivas como las que conforman los cuestionarios de calidad de vida. Se han tomado los resultados de los dominios de manera independiente

Para la estimación del efecto global del tratamiento sobre la proporción de pacientes que alcanzaron una MID en cualquiera de los dominios pre-determinados, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para medidas repetidas empleando modelos lineales generalizados. La variable dependiente fue MID y los efectos fijos incluyeron puntajes basales, tiempo, tratamiento, y la interacción entre el tiempo y el tratamiento. A partir de este modelo se estimaron los ORs de lograr mejoría clínicamente significativa entre grupos para cada dominio de calidad de vida.

Respuesta por dominios

Los autores reportan que, en 7 de los 8 dominios estudiados, se observaron porcentajes más altos de pacientes clasificados como “*mejoró*” en el grupo que recibió pomalidomida más dexametasona en bajas dosis, en comparación con el que recibió dexametasona en altas dosis: funcionalidad física, funcionalidad emocional, fatiga, dolor, síntomas de la enfermedad, efectos secundarios, e índice de salud. No reportan los valores de los porcentajes ni los valores p de las comparaciones entre las proporciones.

En un artículo posterior por Song et al., (Song et al. 2015) publicado como carta al editor, los autores reportan los resultados de los modelos de regresión, donde se observa un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con pomalidomida sobre 7 dominios mencionados en el estudio por Weisel et al. Aunque únicamente se reportan los valores p, más no los estimados y en algunos casos se observan valores marginales: estatus de salud global ($p=0.0451$), funcionalidad física ($p<0.0001$), funcionalidad emocional ($p=0.0008$), dolor ($p=0.0049$), y efectos secundarios ($p=0.0253$). En este punto, se puede notar una contradicción entre los resultados del artículo de Weisel et al., y la carta al editor de Song et al., ya que mientras que en la carta al editor se mencionan diferencias estadísticamente significativas en salud global, estas no se reportan en el artículo por Weisel et al.; y mientras que en el artículo por Weisel et al., se mencionan diferencias en la sintomatología, esto no se observa en la carta al editor. Adicionalmente, llama la atención que una fracción de los resultados sobre calidad de vida se hayan publicado como una carta al editor,

habiendo tenido ya la data para ser publicada en el artículo por Weisel et al. Con respecto a esto, cabe mencionar que las cartas al editor no siguen un proceso de publicación igual de riguroso que los artículos originales, por lo que el hecho de que se haya optado por publicar una fracción de los resultados por este método, en conjunto con la información de los valores p más no de los estimados, crea incertidumbre con respecto a la transparencia en el reporte de estos resultados.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, se tiene que el comparador del ensayo no coincide con el de la pregunta PICO, siendo el del ensayo dosis altas de dexametasona y en la pregunta mejor terapia de soporte. Si bien el comparador del ensayo puede ser considerado *proxy* adecuado de mejor terapia de soporte para en análisis de eficacia en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión, este podría no ser el caso para la calidad de vida ya que ésta última se ve afectada también por la ocurrencia de eventos adversos, los cuales varían entre tratamientos. En este sentido, la extrapolación de los resultados de calidad de vida hacia la población de interés de la pregunta PICO es limitada.

V. DISCUSIÓN

A la fecha (octubre 2017) se han publicado los resultados de un ECA fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta que evalúa la eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en pacientes con MM cuya enfermedad ha progresado a pesar de tratamiento con lenalidomida y bortezomib. Dichos resultados han sido publicados en dos artículos, los cuales han sido considerados dentro del presente dictamen. Adicionalmente, se cuenta con evidencia de tres GPC (NICE, ESMO, NCCN), y una ETS (NICE).

Las GPC de ESMO y NCCN muestran recomendaciones homogéneas en relación al uso de pomalidomida en pacientes con MM. Así ambas instituciones recomiendan pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes con MM previamente tratados. Mientras que la NCCN recomienda la combinación mencionada sin mencionar el número de tratamientos previos, la ESMO especifica que la recomendación es para pacientes que han sufrido dos o más recaídas. Si bien ambas GPC utilizaron al ECA de fase III MM-003 como la evidencia de mejor nivel para respaldar sus recomendaciones, existe heterogeneidad en la graduación de dicha evidencia. Por un lado, la NCCN utiliza la categoría 1, correspondiente a evidencia de alto nivel. Por otro lado, la ESMO gradúa la evidencia como de nivel II correspondiente a ECAs con sospecha de sesgo.

Con respecto a la GPC de NICE (2016), está aún no ha sido actualizada por lo que no se condice con la ETS sobre pomalidomida y MM publicada el presente año (2017). En este sentido, la GPC no recomienda pomalidomida como una alternativa de tratamiento dentro del sistema de salud inglés, en línea con la ETS del 2015 sobre el uso de pomalidomida en MM, mientras que la ETS del 2017 si la recomienda. La ETS del 2015 ya no se encuentra disponible en la página web de NICE por lo que no es posible conocer el análisis que llevó a la recomendación negativa mencionada en la GPC. Dado que la evidencia de mejor nivel con respecto al uso de pomalidomida se encuentra disponible desde el 2013 (i.e. ECA MM-003), y es la misma utilizada en la ETS del 2017, es posible que el análisis de costo-efectividad haya salido no-favorable para pomalidomida en ausencia de un acuerdo del precio con la compañía comercializadora en el 2015, lo cual ha cambiado para la ETS del presente año. Por lo mencionado, no se toma las recomendaciones de NICE en la GPC del 2016 como su posición actual con respecto al uso de pomalidomida en MM.

La ETS de NICE del 2017 recomienda el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recaído tres o más veces, y que han sido tratados previamente con lenalidomida y bortezomib. Como se mencionó, dicha recomendación se encuentra sujeta a un acuerdo con la compañía comercializadora en el que ésta se compromete a ofrecer el medicamento al sistema de salud inglés con

un descuento que se mantiene confidencial. La evidencia empleada por los elaboradores de la ETS corresponde al ECA de fase III MM-003.

El ECA de fase III MM-003 es un ensayo multicentrico, de etiqueta abierta que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en pacientes adultos (>18 años) con MM refractario o refractario y con recaída, refractarios a su último tratamiento y que han recibido bortezomib y lenalidomida. El desenlace principal de interés fue la SLP y los secundarios fueron la SG, la calidad de vida y los eventos adversos. La elección de SLP como variable principal de interés es una limitante del estudio debido a que la SG es la variable de mayor relevancia clínica para el paciente dada la alta mortalidad a la que se encuentra asociado el MM. Al realizar el diseño del estudio, específicamente el cálculo del tamaño muestral, en torno a la SLP, no se ha estudiado apropiadamente la SG. Esto se refleja en una ausencia de reporte de los valores p de las pruebas log-rank y de la corrección del alfa requerida para el análisis dado que se llevó a cabo un análisis interino. Adicionalmente, cabe mencionar que el comparador utilizado en el ensayo (i.e. dexametasona en altas dosis) no coincide con el de la pregunta PICO del dictamen. Si bien este es ser considerado un *proxy* de quimioterapia estándar tomada como mejor terapia de soporte para las variables de eficacia SLP y SG, de acuerdo a lo analizado por NICE, este no sería el caso para calidad de vida o eventos adversos dadas las diferencias en el perfil de seguridad.

Del ensayo MM-003 se ha reportado que, al momento del análisis final de SLP (mediana de seguimiento: 4.2 meses [RIQ 2.0-7.1]), ésta fue mayor en el grupo que recibió pomalidomida más dexametasona en bajas dosis, en comparación con altas dosis de dexametasona (3.8 meses [IC95 %= 3.4-4.6] vs 1.8 meses [1.9-2.1]; $p < 0.001$; HR=0.41 [0.32-0.53]; $p < 0.001$). De estos resultados se desprende que hay una modesta diferencia de 2 meses entre las medianas de los grupos, aunque el artículo solo reporta el valor p de la misma.

Con respecto a la SG, al momento del análisis interino (mediana de seguimiento: 4.2 meses [RIQ 2.0-7.1]), ésta se reportó mayor en los pacientes que recibieron pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis, en comparación con dexametasona en altas dosis (11.9 meses [IC95 %=10.4-15.5] vs 7.8 meses [6.4-9.2]; HR=0.53 [IC95%= 0.37-0.74]; $p = 0.0002$). Si bien se reporta un beneficio estadísticamente significativo del uso de pomalidomida en el análisis interino, los intervalos de confianza de los estimados se encuentran muy cercanos entre sí, reflejando una diferencia marginal entre los grupos. A esto se adiciona que no se reporta el valor p de la prueba log-rank de comparación entre las curvas de supervivencia de los grupos, y como se mencionó, no se especifica el punto de corte para la determinación de la significancia estadística considerando la corrección del alfa. A pesar de ello, se determinó que se cruzó el límite de finalización de O'Brien Fleming para el desenlace de SG por lo que el comité recomendó que aquellos que no progresaron en el grupo con dexametasona en altas dosis, pasen a recibir pomalidomida como monoterapia en combinación con dexametasona.

Se reportan también los resultados el análisis final de SG (mediana de seguimiento: 10 meses) que muestran que la mediana se reportó mayor en los pacientes que recibieron pomalidomida y dexametasona en bajas dosis, en comparación con dexametasona en altas dosis (12.7 meses [IC95 %=10.4-15.5] vs 8.1 meses [6.9-10.8]; HR=0.74 [0.56-0.97]; p=0.0285). Sin embargo, se puede observar que los intervalos de confianza de las medianas de los grupos se sobrelapan y que no se muestra el valor p de la prueba log-rank correspondiente. Asimismo, no se menciona la corrección del alfa necesaria para conocer si esta diferencia es estadísticamente significativa, tomando en cuenta que se llevó a cabo un análisis interino previo. A ello se suma que el límite superior del intervalo de confianza del HR se encuentra muy cercano al valor nulo, reflejando una vez más una diferencia marginal entre los grupos de estudio para la SG.

La calidad de vida evaluada en el ensayo MM-003 se reportó en un artículo aparte (Weisel et al. 2015) y en una carta al editor (Song et al. 2015). Ambas publicaciones reportaron mejorías mínimas clínicamente relevantes en ciertos dominios seleccionados de tres cuestionarios de calidad de vida asociados al uso de pomalidomida, en comparación con dexametasona en altas dosis. Ambos reportes utilizan la misma data y coincidieron en mejorías en algunos de los dominios; sin embargo, también mostraron resultados contradictorios para ciertos dominios, restándole confianza al análisis de calidad de vida del ensayo MM-003. Adicionalmente, si bien en la carta al editor se publican los valores p de las asociaciones, no se reportan los estimados ni los intervalos de confianza. Es importante mencionar también que se trató de un ensayo de etiqueta abierta, por lo que los resultados de calidad de vida, al incluir cuestionarios respondidos de manera subjetiva, pueden haber sido afectados por sugestión y encontrarse sesgados. Finalmente, los resultados de calidad de vida tienen limitada aplicabilidad a la población de estudio de la pregunta PICO de interés del dictamen, ya que esta se encuentra afectada por los eventos adversos de los tratamientos recibidos, y si bien la intervención de interés coincide, el comparador es diferente entre el ensayo y la pregunta PICO, siendo el utilizado en el ensayo un esquema altamente tóxico al punto que los especialistas no lo utilizan a nivel internacional, no forma parte de las recomendaciones de las GPC y en la actualidad ya no es empleado como comparado en los ensayos clínicos.

Con respecto al perfil de seguridad, se observa que la frecuencia de infecciones respiratorias de cualquier grado fue el doble en los pacientes que recibieron pomalidomida (16 %), en comparación con los que recibieron dexametasona en altas dosis (8 %). Adicionalmente, la frecuencia de neumonía de cualquier grado fue de 15% en los pacientes que recibieron pomalidomida y de 11 % en los pacientes que recibieron dexametasona en altas dosis; la de grado 3 en 10 % y 7 %, respectivamente; y la de grado 4 en 3 % y 1 %, respectivamente. En relación a los eventos adversos hematológicos, la frecuencia de neutropenia de cualquier grado en

el grupo de pacientes que recibió pomalidomida y dexametasona en bajas dosis fue 51 %, en comparación con 21 % en el grupo con dexametasona en altas dosis. Las neutropenias de grado 3 se presentaron en 26 % de los pacientes que recibieron pomalidomida y 9 % de los pacientes con dexametasona en altas dosis; y las de grado 4 en 22 % y 7 %, respectivamente. Asimismo, la neutropenia febril de cualquier grado se reportó en 10 % de los pacientes que recibieron pomalidomida, en comparación con <1 % en los pacientes que recibieron dexametasona; y en los pacientes con pomalidomida se observaron neutropenias febriles de grado 3 en un 8 %, y de grado 4 en un 2 %, mientras que no se reportó ningún caso entre los que recibieron altas dosis de dexametasona. También se observó leucopenia de cualquier grado en 13 % de los pacientes que recibieron pomalidomida, en comparación con 5 % en los que recibieron dexametasona en altas dosis. La leucopenia de grado 3 se reportó en 7 % y 1 %, respectivamente; mientras que la de grado 4 se observó en 2 % en ambos grupos. Se puede observar que, en general, hay una mayor frecuencia de eventos adversos asociados al uso del esquema con pomalidomida. Cabe mencionar que, de manera similar a lo discutido con respecto a la calidad de vida, el esquema de dexametasona en altas dosis no es un *proxy* adecuado de mejor terapia de soporte en el contexto de EsSalud para el análisis de las variables de seguridad por las diferencias en sus perfiles de eventos adversos. Dada la alta toxicidad del uso de dexametasona en altas dosis, es posible que las diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre el esquema con pomalidomida en comparación con mejor terapia de soporte, sea aún mayor que la observada con respecto a dexametasona en altas dosis, favoreciendo el uso de mejor terapia de soporte.

En conclusión, se observa un efecto modesto y marginal del uso de pomalidomida más dexametasona en bajas dosis sobre la SLP y la SG, en comparación con altas dosis de dexametasona. Esto, en conjunto con las diferencias en el perfil de seguridad que muestran una mayor frecuencia de la mayoría de eventos adversos en el grupo que recibió pomalidomida, en comparación con dexametasona en altas dosis, indican que el balance riesgo beneficio es incierto para pomalidomida en MM.

Es importante resaltar que se han publicado estudios que reportan que, en los ensayos en los que se muestra un beneficio moderado en la supervivencia solo la mitad muestran un beneficio clínicamente significativo. Esto tiene implicancias negativas para los pacientes y los sistemas de salud, ya que, cuando se aprueba y se financia el uso de medicamentos que no brindan un beneficio clínicamente significativo, se daña la salud de los pacientes y hay una inversión ineficiente de los recursos públicos (Davis et al. 2017).

Finalmente, dado que el tratamiento semestral con pomalidomida tiene un costo de alrededor de 240,000 soles, el uso de dicho fármaco tiene un alto impacto presupuestario, lo cual se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco favorable para el sistema de salud. Esto es así ya que, dado que los recursos son limitados, la inversión de recursos en esta tecnología, en ausencia de un claro beneficio en cuanto

a los desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. Por lo mencionado, el presente dictamen preliminar concluye que no se cuenta con argumentos técnicos que respalden el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

VI. CONCLUSIONES

- Las GPC de ESMO y NCCN muestran recomendaciones homogéneas en relación al uso de pomalidomida en pacientes con MM. Ambas instituciones recomiendan pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes con MM previamente tratados. En el caso de la ESMO, se especifica que la recomendación es para pacientes que han recaído dos o más veces. A pesar de la recomendación favorable, cabe mencionar que la evidencia empleada para respaldar la recomendación (i.e. ensayo MM-003) muestra tan solo una diferencia marginal entre pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis y dexametasona en altas dosis; y una mayor frecuencia de eventos adversos asociados al uso de pomalidomida. La GPC de NICE se encuentra desactualizada, por lo que la posición actual de dicha entidad corresponde a la de su última ETS publicada en el 2017.
- La ETS de NICE del 2017 recomienda el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recaído tres o más veces, y que han sido tratados previamente con lenalidomida y bortezomib. Dicha recomendación se encuentra sujeta a un acuerdo con la compañía comercializadora en el que ésta se compromete a ofrecer el medicamento al sistema de salud inglés con un descuento que se mantiene confidencial, de manera que el tratamiento resulta costo-efectivo. La evidencia empleada por los elaboradores de la ETS corresponde al ECA de fase III MM-003, el cual como se mencionó muestra un beneficio marginal del uso de pomalidomida relativo a dexametasona en altas dosis.
- El ensayo MM-003 muestra un efecto modesto y marginal del uso de pomalidomida más dexametasona en bajas dosis sobre la SLP y la SG, en comparación con altas dosis de dexametasona. Esto, en conjunto con las diferencias en el perfil de seguridad que muestran una mayor frecuencia de la mayoría de eventos adversos en el grupo que recibió pomalidomida, en comparación con dexametasona en altas dosis, indican que el balance riesgo-beneficio es incierto para pomalidomida en MM.
- Finalmente, dado que el tratamiento semestral con pomalidomida tiene un costo de alrededor de 240,000 soles, el uso de dicho fármaco tiene un alto impacto presupuestario, lo cual se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco favorable para el sistema de salud. Esto es así ya que, dado que los recursos son limitados, la inversión de recursos en esta tecnología, en

ausencia de un claro beneficio en cuanto a los desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. Por lo mencionado, el presente dictamen preliminar concluye que no se cuenta con argumentos técnicos que respalden el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pomalidomida en pacientes con MM que han fallado a tratamiento con bortezomib y lenalidomida.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas mantenerse al tanto de estudios futuros que evalúen el uso de pomalidomida en otras combinaciones que puedan ser de utilidad en el tratamiento de mieloma múltiple.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Corral, L. G., P. A. Haslett, G. W. Muller, R. Chen, L. M. Wong, C. J. Ocampo, R. T. Patterson, D. I. Stirling, and G. Kaplan. 1999. "Differential Cytokine Modulation and T Cell Activation by Two Distinct Classes of Thalidomide Analogues That Are Potent Inhibitors of TNF-Alpha." *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 163 (1):380–86.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavaska, Ashlyn Pinto, and Ajay Aggarwal. 2017. "Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (October):j4530.

Dimopoulos, Meletios A., Antonio Palumbo, Paolo Corradini, Michele Cavo, Michel Delforge, Francesco Di Raimondo, Katja C. Weisel, et al. 2016. "Safety and Efficacy of Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone in STRATUS (MM-010): A Phase 3b Study in Refractory Multiple Myeloma." *Blood* 128 (4):497–503. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700872>.

Görgün, Güllü, Elisabetta Calabrese, Ender Soydan, Teru Hideshima, Giulia Perrone, Madhavi Bandi, Diana Cirstea, et al. 2010. "Immunomodulatory Effects of Lenalidomide and Pomalidomide on Interaction of Tumor and Bone Marrow Accessory Cells in Multiple Myeloma." *Blood* 116 (17):3227–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279893>.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2015. "N°007-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_007_Bortezomib.pdf.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2016. "N°045-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_045_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

Moreau, P., J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, et al. 2017. "Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4):iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.

"Myeloma: Diagnosis and Management | Guidance and Guidelines | NICE." n.d. Accessed October 30, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>.

"NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." n.d. Accessed September 1, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

"Pomalidomide for Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide and Bortezomib | Guidance and Guidelines | NICE." n.d. Accessed September 11, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>.

Quach, H., D. Ritchie, A. K. Stewart, P. Neeson, S. Harrison, M. J. Smyth, and H. M. Prince. 2010. "Mechanism of Action of Immunomodulatory Drugs (IMiDS) in Multiple Myeloma." *Leukemia* 24 (1):22–32. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>.

Richardson, Paul G., David Siegel, Rachid Baz, Susan L. Kelley, Nikhil C. Munshi, Jacob Laubach, Daniel Sullivan, et al. 2013. "Phase 1 Study of Pomalidomide MTD, Safety, and Efficacy in Patients with Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Lenalidomide and Bortezomib." *Blood* 121 (11):1961–67. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450742>.

Richardson, Paul G., David S. Siegel, Ravi Vij, Craig C. Hofmeister, Rachid Baz, Sundar Jagannath, Christine Chen, et al. 2014. "Pomalidomide Alone or in Combination with Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Randomized Phase 2 Study." *Blood* 123 (12):1826–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-538835>.

San Miguel, Jesus, Katja Weisel, Philippe Moreau, Martha Lacy, Kevin Song, Michel Delforge, Lionel Karlin, et al. 2013. "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." *The Lancet. Oncology* 14 (11):1055–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2).

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. 2016. "Cancer Statistics, 2016." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 66 (1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.

Song, Kevin W., Meletios A. Dimopoulos, Katja C. Weisel, Philippe Moreau, Antonio Palumbo, Andrew Belch, Stephen Schey, et al. 2015. "Health-Related Quality of Life from the MM-003 Trial of Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone versus High-Dose Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma." *Haematologica* 100 (2):e63-67. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.112557>.

Upton, Graham, and Ian Cook. n.d. *A Dictionary of Statistics*. <http://www.oxfordreference.com/10.1093/acref/9780199541454.001.0001/acref-9780199541454>.

Weisel, Katja, Meletios Dimopoulos, Kevin W. Song, Philippe Moreau, Antonio Palumbo, Andrew Belch, Stephen Schey, et al. 2015. "Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial." *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 15 (9):519–30. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.05.007>.