

INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 016-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 19 de diciembre de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N° 004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N° 004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N°57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (QUIT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.



2. ANÁLISIS

Se identificó el **"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE BORTEZOMIB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMARIA"** publicado en febrero del 2016. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:



Población	Paciente con leucemia primaria de células plasmáticas y elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)
Intervención	Bortezomib + lenalidomida +dexametasona
Comparación	Ciclofosfamida + lenalidomida +dexametasona
Desenlaces	• Sobrevida global • Calidad de vida • Aclaramiento de las células plasmáticas en sangre periférica • RC, vgRP, RP* • Sobrevida libre de progresión

*RC: respuesta completa, vgRP: muy buena respuesta parcial, RP: respuesta parcial

2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

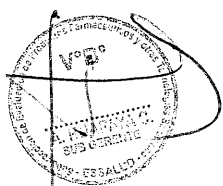
- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS y en el metabuscador TRIPDatabase. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó desde enero de 2016 hasta el 22 de noviembre de 2023, según se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.
- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, sobre seguridad y eficacia de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con diagnóstico de con leucemia primaria de células plasmáticas. El comparador de interés fue ciclofosfamida en combinación con lenalidomida y dexametasona. Los desenlaces fueron sobrevida global, calidad de vida, aclaramiento de las células plasmáticas en sangre periférica, RC, vgRP, RP y sobrevida libre de progresión. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron.

Guías de práctica clínica (GPC)

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en octubre de 2018 una guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de mieloma en la que recomienda el uso de esquemas basados en bortezomib y/o lenalidomida para quimioterapia de inducción en personas afectadas por leucemia primaria de células plasmáticas¹. Esta recomendación fue realizada con una muy baja certeza de la evidencia para los desenlaces de



sobrevida global y supervivencia libre de progresión, no obstante, el grupo elaborador consideró que los beneficios superaban a los riesgos indicando que la mortalidad sería menor sin este tratamiento.

La Red Europea del Mieloma (del inglés *European Myeloma Network*) publicó en julio del 2018 una guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con discrasias raras de células plasmáticas, entre ellas, la leucemia primaria de células plasmáticas². El grupo elaborador recomienda el uso de las combinaciones de tratamiento basadas en bortezomib como primera línea de terapia de inducción, entre ellas, la combinación de bortezomib $\pm$ lenalidomida, que podría ser considerada en jóvenes en forma de terapia agresiva. No obstante, reconocen que la evidencia no es clara. De esta forma, señalan que el tratamiento debería orientarse a una terapia triple de inducción (bortezomib + lenalidomida + dexametasona) (Recomendación 1B).

Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)

No se encontraron ETS que respondan adecuadamente la pregunta PICO.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

No se encontraron ECAs que respondan adecuadamente la pregunta PICO.

Revisión sistemática y metaanálisis

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan adecuadamente la pregunta PICO.

Según la revisión y análisis de la bibliografía actualizada, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona. Por lo tanto, se considera pertinente mantener el juicio crítico realizado en el dictamen ya publicado. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 03 del presente informe.

2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 22 de noviembre de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 02 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad del uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.



3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con diagnóstico de leucemia primaria de células plasmáticas. (Recomendación a favor del uso)

Comentario:

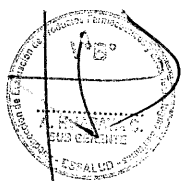
Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a la aparición de reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparada con la mejor terapia de soporte paliativo.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona comparada con la mejor terapia de soporte paliativo.

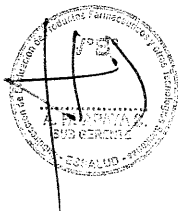
4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.



5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline [NG35]. 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>
2. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, Gay F, Hegenbart U, Hajek R, Zweegman S, Bruno B, Straka C, Dimopoulos MA, Einsele H, Boccadoro M, Sonneveld P, Engelhardt M, Terpos E. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia. 2018 Sep;32(9):1883-1898.



Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"leukemia, plasma cell"[MeSH Terms] OR "plasma-cell leukemia"[Title/Abstract] OR "leukaemia"[Title/Abstract] OR "plasmacytic leukemia"[Title/Abstract]	1,528
	#2	"Bortezomib"[MeSH Terms] OR "Bortezomib"[Title/Abstract] OR "Velcade"[Title/Abstract]	11,242
	#3	#1 AND #2 Filters: from 2016 - 2023/11/23	71

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Plasma Cell] explode all trees	4
	#2	(plasma cell leukemia*):ti,ab,kw	433
	#3	(plasma cell leukaemia*):ti,ab,kw	65
	#4	(plasmacytic leukemia*):ti,ab,kw	1
	#5	{OR #1-#4}	442
	#6	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	623
	#7	(Bortezomib):ti,ab,kw	2409
	#8	(Velcade):ti,ab,kw	268
	#9	{OR #6-#8}	2419
	#10	#5 AND #9 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present	33

Estrategia de búsqueda en LILACS

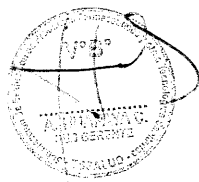
Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 22 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(bortezomib) OR (velcade)	55



Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

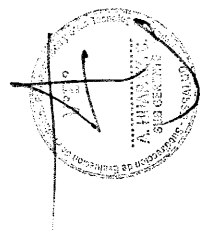
Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22/11/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 22/11/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"leukemia, plasma cell"[MeSH Terms] OR "plasma cell leukemia*"[Title/Abstract] OR "plasma cell leukaemia*"[Title/Abstract] OR "plasmacytic leukemia*"[Title/Abstract]	1,528
Intervención	2	"Bortezomib"[MeSH Terms] OR "Bortezomib"[Title/Abstract] OR "Velcade"[Title/Abstract]	11,242
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	263,345
Final	4	#1 AND #2 AND #3	0



B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		22/11/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomib"	0
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "bortezomib"	0
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomib"	0
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomibe"	0
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomib"	0
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomib"	0
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bortezomib"	0





Anexo 3. Flujoograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad

