



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 43-2022

## BORTEZOMIB 3.5 mg Inyectable

EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA,  
PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA  
PRIMARIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos  
para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional  
Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**  
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM***



## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Lida Esther Hildebrandt Pinedo  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

### **Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### **Equipo Técnico Facilitador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Bortezomib 100 mg Inyectable, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con leucemia primaria de células plasmáticas. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 43-2022. Lima, Perú. Julio de 2022.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>





## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>II. DATOS DEL MEDICAMENTO .....</b>	<b>4</b>
<b>III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN .....</b>	<b>4</b>
a. Pregunta clínica	4
b. Estrategia de búsqueda de información	4
<b>IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA .....</b>	<b>5</b>
a. Epidemiología	5
b. Características generales	5
<b>V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR.....</b>	<b>7</b>
a. Farmacocinética	7
b. Mecanismos de acción	7
<b>VI. TRATAMIENTO.....</b>	<b>7</b>
a. Sumarios	7
b. Guías de Práctica Clínica o Protocolos (Internacionales)	9
c. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria	11
<b>VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....</b>	<b>12</b>
a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	12
b. Ensayos Clínicos Aleatorizados	13
c. Otros estudios	13
d. Ensayos clínicos en desarrollo	14
<b>VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD .....</b>	<b>14</b>
a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	14
b. LEXICOMP	14
c. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	20
d. VigiAccess	21
<b>IX. ESTATUS REGULATORIO.....</b>	<b>22</b>
a. Agencias Reguladoras	22
b. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS	25
<b>X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ.....</b>	<b>25</b>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”  
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

**XI. COSTOS .....27**

**XII. RESUMEN.....28**

**XIII. CONCLUSIÓN.....29**

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.**



## I. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – EsSalud solicitó la inclusión de Bortezomib 3.5 mg Inyectable a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de pacientes con leucemia primaria de células plasmáticas, en combinación con lenalidomida y dexametasona.

## II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Bortezomib
<b>Formulación propuesta para revisión:</b>	Bortezomib 3.5 mg Inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario (RS)<sup>1</sup>:</b>	18 RS vigentes
<b>Alternativas de PNUME<sup>2</sup>:</b>	Ciclofosfamida

## III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. Pregunta clínica

¿Será bortezomib en combinación con lenalidomida y dexametasona más eficaz, efectivo y seguro que ciclofosfamida en combinación con lenalidomida y dexametasona, en pacientes con leucemia primaria de células plasmáticas y elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos?

<b>P</b>	Paciente con leucemia primaria de células plasmáticas y elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
<b>I</b>	Bortezomib + Lenalidomida +Dexametasona
<b>C</b>	Ciclofosfamida + Lenalidomida +Dexametasona
<b>O</b>	Eficacia/efectividad: sobrevida global, aclaramiento de las células plasmáticas en sangre periférica, respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (VGRP) y respuesta Parcial (RP), sobrevida libre de progresión. Seguridad: eventos adversos, calidad de vida

### b. Estrategia de búsqueda de información

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado Jul 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> MINSa. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSa. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Lima, 2018. Fecha de acceso Jul 2022.

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta mayo de 2022.

**IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA****a. Epidemiología**

En la base de datos estadounidense SEER entre 1973 y 2009, la leucemia de células plasmáticas (LCP) representó aproximadamente el 0.6% de los casos de mieloma múltiple (MM), lo que se traduce en unos 1,200 pacientes al año en EE. UU. En el proyecto europeo HAEMACARE, se encontró que la incidencia bruta era de 0.4 por millón y que la LCP representaba aproximadamente el 0.5% de los casos de MM. Estos números son más bajos que las estimaciones informadas anteriormente del 2 al 4% de los pacientes con MM. El Registro Nacional Danés de Mieloma Múltiple ha registrado todos los casos de LCP desde 2005. Cubre a toda la población danesa en un país con un sistema de salud público y gratuito, y la integridad de los datos es casi del 100%. De 2005 a 2015, la incidencia bruta de LCP en Dinamarca fue de 1.2 por millón y representó aproximadamente el 2% de los casos de MM. Históricamente, la LCP primaria (LCPp) ha sido más común que la LCP secundaria (LCPs). Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de casos de LCPs. Esto probablemente se deba a la mejora de la supervivencia del MM; más pacientes viven lo suficiente para que el clon evolucione a LCPs. Una revisión de 2018 encontró que la prevalencia de MM podría haberse triplicado en los últimos años debido al envejecimiento de la población y la mejora de la supervivencia. Además, más pacientes con MM reciben varias líneas de tratamiento, lo que potencialmente puede contribuir a la selección clonal y, por lo tanto, coimpulsar el desarrollo de LCPs.<sup>4</sup>

**b. Características generales**

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es clínica y genéticamente distinta al mieloma múltiple. La presentación clínica del LCP difiere de la del MM en varios aspectos (Tabla 1). La definición diagnóstica de LCP se ha basado tradicionalmente en los criterios de *Kyle* de 1974. La cual se definió por la presencia de al menos un 20% de células plasmáticas circulantes y un recuento total de células plasmáticas en sangre periférica de al menos  $2 \times 10^9/L$ , identificando así un subtipo leucémico de mieloma múltiple (MM) con un pronóstico especialmente malo. Algunos estudios usan solo uno de los dos requisitos originales para definir la LCP, y varios estudios recientes, cuestionan si un umbral más bajo de células plasmáticas totales podría clasificar mejor el riesgo de un subgrupo de pacientes con MM.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019 Jan 28;21(1):8.

**Tabla 1.** Características clínicas y citogénicas en la leucemia de células plasmáticas primarias y mieloma múltiple.

Características clínicas al diagnóstico	Leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp)	Mieloma múltiple (MM)
<b>Características diagnósticas</b>		
• Masculino	55%	55%
• Edad	61.5 años	69 años
• IgG	46%	22%
• IgM	13%	15%
• Sólo cadena ligera	30%	15%
• No secretor	10%	4%
• Anemia, Hb<10 g/dL	81%	1%
• Plaquetas <130*	63%	5%
• Elevación de la creatinina**	22%	24%
• LDH anormal***	60%	12%
• Hipercalemia****	27%	12%
• Enfermedad ósea	65%	77%
• ISS I	10%	27%
• EEI II	23%	39%
• EEI III	67%	34%
<b>Hallazgos citogénicos al diagnóstico</b>		
• Translocación (11;14)	26%	21%
• Translocación (4;14)	14%	14%
• Translocación (14;16)	20%	4%
• Eliminación (17p)	40%	11%
• Supresión total/parcial 13q	42%	48%
• Amplificación 1q	32%	40%

\*Algunos estudios usan plaquetas <100, \*\*Creatinina >2 mg/dL, \*\*\*La mayoría de los estudios no definen límites de LDH elevado, \*\*\*\*Calcio no ionizado >2.75 mmol/L o calcio ionizado >1.45mmol/L

Esta neoplasia rara de células plasmáticas se caracteriza por un curso clínico agresivo que incluye: paraproteinemia significativa, plasmocitosis de sangre periférica, enfermedad extramedular, hipercalemia y complicaciones como insuficiencia renal y citopenias profundas. Existen dos formas de LCP, LCP primaria (LCPp) que surge *de novo* y LCP secundaria (LCPs) que surge de un antecedente de mieloma múltiple (MM), cada una con características moleculares y clínicas distintas (Tabla 2).<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res.* 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34425325.

**Tabla 2.** Diferencias entre la leucemia de células plasmáticas primaria y secundaria.

Características	Leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp)	Leucemia de células plasmáticas secundaria (LCPs)
<b>Epidemiología</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Menor edad promedio de diagnóstico.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mayor edad promedio de diagnóstico.</li></ul>
<b>Presentación clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Más enfermedad extramedular.</li><li>Creatinina sérica más alta.</li><li>Microglobulina B2 sérica más alta.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Más enfermedades óseas.</li></ul>
<b>Características moleculares</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Comúnmente hipodiploide.</li><li>Translocación de IgH t(11;14) más común.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Comúnmente hiperdiploide.</li><li>Las translocaciones de IgH son diversas (t(11;14), t(4;14), t(14;16), etc.).</li></ul>
<b>Sobrevida</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mayor sobrevida global.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Sobrevida global más corta.</li></ul>

## V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR<sup>6</sup>

### a. Farmacocinética

Bortezomib tiene un volumen de distribución de ~498 a 1.884 L/m<sup>2</sup>. Se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos, con una unión a proteínas plasmáticas de ~83%. Posee metabolismo hepático principalmente a través de CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2 y, en menor medida, CYP2D6 y CYP2C9; forma metabolitos (inactivos) a través de la desboronización seguida de hidroxilación. Su vida media de eliminación a dosis única (IV) es de 9 a 15 horas; a dosificación múltiple a 1 mg/m<sup>2</sup> es 40 a 193 horas; y con 1,3 mg/m<sup>2</sup> es 76 a 108 horas.

### b. Mecanismos de acción

Bortezomib inhibe las proteasomas, complejos enzimáticos que regulan la homeostasis de las proteínas dentro de la célula. Específicamente, inhibe reversiblemente la actividad similar a la quimotripsina en la proteasoma 26S, lo que lleva a la activación de las cascadas de señalización, la detención del ciclo celular y la apoptosis.

## VI. TRATAMIENTO

### a. Sumarios

#### UPTODATE

#### **Leucemia de células plasmáticas<sup>7</sup>**

Tratamiento inicial:

- No se han realizado ensayos aleatorios prospectivos que investiguen el tratamiento de la leucemia de células plasmáticas (LCP). Las recomendaciones se basan principalmente en datos de pequeñas series retrospectivas, informes de casos y extrapolación de datos de pacientes con mieloma múltiple. En general, los pacientes <65 años en buen estado funcional se tratan con una terapia de inducción agresiva, como VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina,

<sup>6</sup> Lexicomp. Bortezomib: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 16 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

<sup>7</sup> Rajkumar SV. Plasma cell leukemia [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 16 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/plasma-cell-leukemia>



ciclofosfamida y etopósido) seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH). La quimioterapia sola es la opción principal para quienes no son elegibles para el TCH.

Terapia de inducción:

- No se conoce cuál es el mejor régimen de inducción para la LCP y existe una gran variabilidad en la práctica clínica. Históricamente, los pacientes con LCP han tenido una sobrevida global deficiente con los tratamientos más antiguos para el mieloma múltiple. Los regímenes basados en lenalidomida y bortezomib que se utilizan ahora como tratamiento de primera línea para el mieloma múltiple han demostrado actividad en la LCP. En particular, las combinaciones que incorporan bortezomib, un inhibidor del proteasoma, pueden ser muy activas.
- En la práctica, para pacientes con LCP, se sugiere la terapia de inducción con un régimen basado en bortezomib, como VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) (Tabla 3) o VCD (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona).

**Tabla 3.** Bortezomib, lenalidomida y dexametasona en "dosis baja" (VRd) para el mieloma múltiple

Fármaco	Dosis y vía de administración	Administración	Duración
<b>Bortezomib</b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> SC o IV*	Administrado como una sola inyección SC o como un bolo IV rápido durante tres a cinco segundos.	Días 1, 8, y 15
<b>Lenalidomida<sup>¶</sup></b>	25 mg <sup>Δ</sup> VO	Administrar con agua. Tragar la cápsula entera; no romper, abrir ni masticar.	Diario, en los días 1 al 14
<b>Dexametasona</b>	40 mg <sup>Δ</sup> VO	Tomar con alimentos (después de las comidas, o con alimentos o leche) por la mañana.	Días 1, 8, y 15

<sup>¶</sup> Se prefiere la administración subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía.

\* En los Estados Unidos, el uso de lenalidomida está sujeto al programa REVLIMID REMS, desarrollado en un intento por minimizar el potencial de embarazo entre los pacientes que toman este medicamento y los defectos congénitos asociados.

<sup>Δ</sup> Para pacientes adultos mayores frágiles, disminuir las dosis iniciales de lenalidomida (a 15 mg) y dexametasona (a 20 mg). Luego de 9 a 12 meses de terapia en esta población, pasar al mantenimiento con lenalidomida como agente único.

- Esta sugerencia se basa en los efectos beneficiosos potenciales, aunque en gran medida desconocidos, de bortezomib dado el mal resultado conocido con otras terapias. Para los pacientes candidatos a trasplante, se sugiere proceder después de la terapia de inducción a una terapia de dosis alta más el TCH autólogo.
- Algunos estudios sugieren que los inhibidores del proteasoma, como el bortezomib, son una de las terapias más activas en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo definido por anomalías genéticas. Dado que los pacientes con LCP a menudo muestran estas mismas anomalías genéticas, se ha probado bortezomib en LCP:
  - En un ensayo de fase II, 40 pacientes con LCP se sometieron a una inducción con cuatro ciclos de quimioterapia basada en bortezomib. Se administró bortezomib, dexametasona y doxorubicina (PAD) para los ciclos 1 y 3, y se administró VCD para los ciclos 2 y 4. Los pacientes que respondieron se sometieron a dosis altas de melfalán más TCH autólogo seguido de un segundo TCH autólogo y terapia de mantenimiento o un TCH alogénico de intensidad reducida. La tasa de respuesta global fue del 69% (10% completo). La mediana de sobrevida libre de progresión y global fue de 15 y 36 meses, respectivamente.

- Un estudio retrospectivo multicéntrico de 73 pacientes con LCP incluyó a 14 pacientes tratados inicialmente con un régimen que contenía bortezomib. De estos, 10 (71%) demostraron una respuesta al menos parcial (cuatro respuestas completas). Entre los pacientes tratados inicialmente con bortezomib, talidomida o una combinación de los dos fármacos, la mediana de supervivencia fue de 12.6 meses, pero entre los pacientes que respondieron a bortezomib, aproximadamente la mitad estaban vivos sin recaídas a los 26 meses del diagnóstico. En este estudio, la elección de la terapia inicial no afectó la supervivencia, pero el tamaño de la muestra no permite comparaciones adecuadas y no se pueden sacar conclusiones.
- En otro estudio retrospectivo multicéntrico de 42 pacientes con LCP primaria o secundaria, la terapia basada en bortezomib se asoció con tasas de respuesta más altas (69 frente a 31%) y una mediana de supervivencia más larga (13 frente a 2 meses). Cuando se trató con una terapia basada en bortezomib, la mediana de los tiempos de supervivencia de los pacientes con LCP primaria y secundaria fue de 18 y 7 meses, respectivamente.

## DYNAMED

No se recuperó revisiones relacionadas a leucemia de células plasmáticas, sin embargo, si se identificó revisiones relacionadas a mieloma múltiple:

### Manejo inicial del mieloma múltiple<sup>8</sup>

- Proporcionar tratamiento inicial con terapia de inducción para todos los pacientes, incluidos aquellos que son elegibles y aquellos que no son elegibles para trasplante.
  - Algunos regímenes de terapia de inducción preferidos para pacientes elegibles a trasplante incluyen:
    - Bortezomib más lenalidomida más dexametasona (**Recomendación fuerte**).
    - Daratumumab más bortezomib más talidomida más dexametasona (**Recomendación fuerte**).
    - Bortezomib más talidomida más dexametasona (**Recomendación fuerte**).
- Considerar terapias adicionales, como bifosfonatos o denosumab y otros cuidados de apoyo según esté clínicamente indicado (**Recomendación fuerte**).
- Para pacientes con respuesta a la terapia de inducción:
  - Si es elegible para trasplante, administrar un trasplante de células madre hematopoyéticas (**recomendación fuerte**) seguido de terapia de mantenimiento (**recomendación fuerte**).
  - si el trasplante no es elegible, considerar la terapia de mantenimiento (**recomendación débil**).

### b. Guías de Práctica Clínica o Protocolos (Internacionales)

- En la búsqueda realizada en PubMed, empleando como término de búsqueda: "*Leukemia, Plasma Cell*"[Mesh], y limitado por tipo de artículo: *Guideline*; no se rescató guías de práctica clínica asociadas a leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda realizada en SUMsearch 2, empleando como término de búsqueda: "*Plasma Cell Leukemia*", y limitado por tipo de artículo: *Guideline*; no se rescató guías de práctica clínica relacionadas al manejo de la leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda PICO realizada en Tripdatabase, empleando como término de búsqueda (población): "*Plasma Cell Leukemia*", no se rescató guías de práctica clínica relacionadas al manejo de la leucemia de células plasmáticas.
- Se amplió la búsqueda en Google Scholar y se rescataron las siguientes publicaciones:

<sup>8</sup> DynaMed [Internet]. Initial Management of Multiple Myeloma. EBSCO Information Services. [Citado: 17 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/management/initial-management-of-multiple-myeloma>

## FERNANDEZ DE LARREA (INTERNACIONAL, 2012)<sup>9</sup>

En el documento de consenso, "*Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group*", se plantean las siguientes recomendaciones en cuanto al tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona:

### Nuevos fármacos: Talidomida/Lenalidomida

- Informes anecdóticos en series pequeñas mostraron un papel potencial de la talidomida en LCP, pero sin confirmación hasta el momento. Se han descrito toxicidades cardíacas y pulmonares graves.
- La lenalidomida, un fármaco inmunomodulador más potente, ha producido respuestas transitorias. También se ha utilizado la combinación de lenalidomida con melfalán y glucocorticoides, consiguiendo en un caso una respuesta parcial (RP) transitoria.

### Nuevas terapias: bortezomib

- El inhibidor del proteosoma, bortezomib, ha mostrado actividad clínica tanto en LCP primaria (LCPp) como secundaria. Un grupo italiano informó los resultados de un análisis retrospectivo de doce pacientes evaluables con LCPp en recaída y LCPs tratados con una combinación basada en bortezomib. La tasa de respuesta fue del 92%, incluidas dos respuestas completas (RC). Las respuestas no parecieron estar influenciadas por la terapia anterior, incluido el trasplante autólogo de células madre (TCHA). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG media después de bortezomib fueron de 8 meses y 12 meses, respectivamente. El mismo grupo describió una alta respuesta similar en LCPp no tratada, manejada en el momento del diagnóstico con bortezomib y varias combinaciones (VD, n=3; VTD, n=2; PAD, n=6; MPV, n=1). Hubo una alta tasa de respuesta global (79%), incluido un 28% de RC y el 83% de los pacientes estaban vivos si la respuesta se consolidaba con el TCH, pero el seguimiento aún es muy corto.
- Otra experiencia de una sola institución ha descrito una serie de 25 pacientes (13 LCPp; 12 LCPs) con una alta tasa de respuesta de 16 de 18 pacientes tratados con un régimen basado en bortezomib. Es importante señalar que la SG de los pacientes expuestos a bortezomib fue de 28 meses en comparación con los 4 meses de los que no recibieron bortezomib en la inducción.
- La eficacia de la combinación de bortezomib con dexametasona y melfalán o doxorubicina también se ha informado en reportes de casos y series seleccionados más pequeños. Se demostró que bortezomib y dexametasona fueron útiles en tres pacientes con LCP primaria, t(4;14) y expresión de CD27.

## TUAZON (ESTADOS UNIDOS, 2021)<sup>10</sup>

En esta publicación, "*A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions*", se presenta el siguiente algoritmo de tratamiento:

### Tratamiento

- Debido a la naturaleza agresiva de la LCPp, se justifica el control inmediato de la enfermedad para prevenir las complicaciones relacionadas con la enfermedad y la mortalidad temprana. Los pacientes con células plasmáticas (CP) circulantes detectables por hemograma convencional, a pesar de no alcanzar el límite arbitrario del 20%, deben ser considerados para un tratamiento similar al LCPp. Debido a que no ha habido

<sup>9</sup> Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):780-91.

<sup>10</sup> Tuazon SA, Holmberg LA, Nadeem O, Richardson PG. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 4;11(2):23.

ensayos prospectivos aleatorizados que evalúen específicamente el tratamiento de LCPp, las recomendaciones terapéuticas se basan en gran medida en pequeños estudios prospectivos y retrospectivos, y datos extrapolados de ensayos de MM. Es importante destacar que se recomienda encarecidamente la inscripción en ensayos clínicos, especialmente aquellos que incorporan anticuerpos monoclonales (mAb) y también otros agentes dirigidos. La Figura 1, resume un algoritmo de tratamiento propuesto para LCPp.

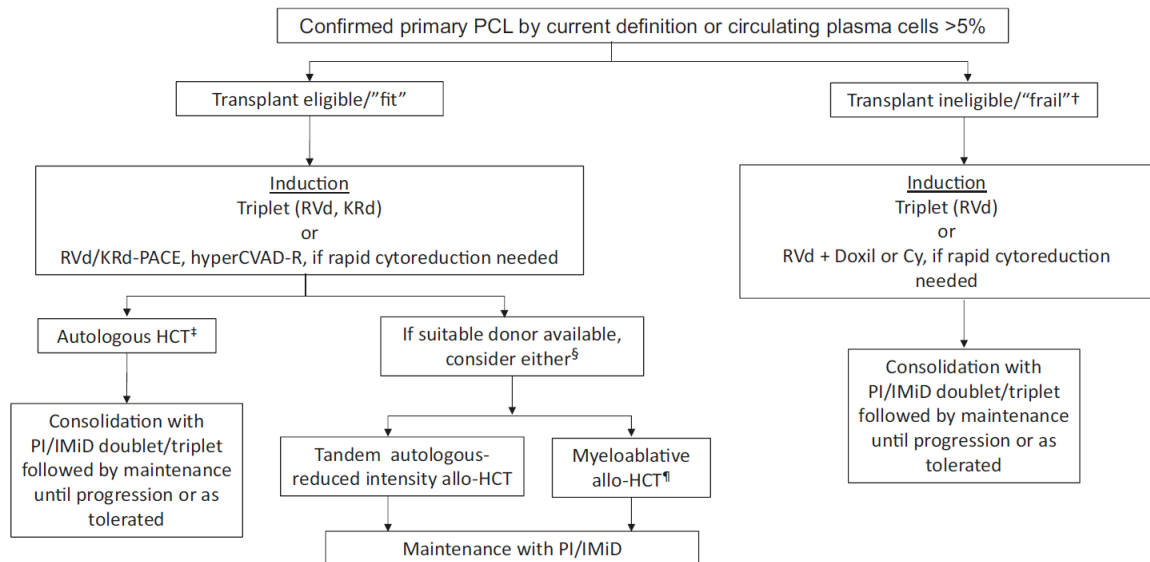


Figura 1. Algoritmo de tratamiento propuesto para la leucemia de células plasmáticas.

### c. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

#### CADTH (CANADÁ)<sup>11,12</sup>

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evalúe la eficacia o seguridad de bortezomib en leucemia de células plasmáticas. Sin embargo, se rescató el informe "For the treatment of patient with multiple myeloma pre-autologous stem cell transplantation in combination therapy and post-autologous stem cell transplantation as monotherapy" de la Pan-Canadian Oncology Drug Review", cuya recomendación fue:

- El *pCORD Expert Review Committee (pERC)* recomienda financiar bortezomib como un componente de la terapia de inducción previa al trasplante autólogo de células madre (TCHA) para pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple que son elegibles para TCHA. El Comité hizo esta recomendación porque consideró que existe un beneficio clínico neto de bortezomib en este entorno y podría ser costo-efectivo en comparación con el estándar de atención actual.
- El pERC no recomienda financiar bortezomib post-TCHA como terapia de consolidación o mantenimiento para pacientes con mieloma múltiple. El Comité hizo esta recomendación porque, según la evidencia actual, no estaba claro que hubiera un beneficio clínico neto de bortezomib y porque no es costo-efectivo en comparación con el estándar de atención en el entorno posterior al TCHA.

<sup>11</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 08 jul 2022]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/search?s=bortezomib>

<sup>12</sup> Pan-Canadian Oncology Drug Review, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. For the treatment of patient with multiple myeloma pre-autologous stem cell transplantation in combination therapy and post-autologous stem cell transplantation as monotherapy [Internet]. Canada; 2013 [citado 08 jul 2022]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninnkpcjpcglclefindmkaj/https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-velcademmm-fn-rec.pdf>

## INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)<sup>13</sup>

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evalúe la eficacia o seguridad de bortezomib en leucemia de células plasmáticas. Sin embargo, se rescataron los siguientes informes relacionados a mieloma múltiple:

### NICE (REINO UNIDO)<sup>14</sup>

En la guía de evaluación de tecnología "*Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation*" de la "*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*", plantean lo siguiente:

- Bortezomib se recomienda como una opción dentro de su autorización de comercialización, es decir, en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, para el tratamiento de inducción de adultos con mieloma múltiple no tratados previamente, que son elegibles para quimioterapia a dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.

En lo que respecta a la combinación de bortezomib y lenalidomida se menciona:

- El Comité tomó nota de las declaraciones de los especialistas clínicos y expertos en pacientes de que el mieloma múltiple es una enfermedad compleja e incurable asociada con una variedad de comorbilidades y complicaciones. Era consciente de que las tasas de supervivencia eran históricamente bajas hasta la introducción de medicamentos como bortezomib, talidomida y lenalidomida, que mejoraron la supervivencia y la calidad de vida. Los expertos en pacientes destacaron la naturaleza recurrente y remitente del mieloma múltiple, enfatizando la importancia de la disponibilidad de una gama de opciones de tratamiento y la flexibilidad para elegir el tratamiento más apropiado para pacientes individuales porque el mejor régimen de inducción se elige en función de la enfermedad y factores relacionados con el paciente.

## VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

- En la búsqueda realizada en PubMed, empleando como término de búsqueda: *"(("Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]) AND "Bortezomib"[Mesh]) AND "Lenalidomide"[Mesh]"*, y limitado por tipo de artículo: *"Meta-Analysis"* y *"Systematic Review"*; no se recuperaron revisiones sistemáticas y metaanálisis en las que se evalúe la eficacia de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda realizada en SUMSearch 2, empleando como término de búsqueda: *"Leukemia, Plasma Cell AND Bortezomib AND Lenalidomide"*, y limitado por tipo de artículo: *"Systematic Reviews"*; no se rescató revisiones sistemáticas y metaanálisis en las que se evalúe la eficacia de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda PICO realizada en Tripdatabase, empleando como término de búsqueda: *"Plasma Cell Leukemia"* (población), *"Bortezomib AND Lenalidomide"* (intervención), no se rescató revisiones sistemáticas y metaanálisis en las que se evalúe la eficacia de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.

<sup>13</sup> International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado Jul 2022]. Disponible en: <https://database.inahta.org/about>

<sup>14</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation [Internet]. Reino Unido; 2014 [citado 08 jul 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta311>

## b. Ensayos Clínicos Aleatorizados

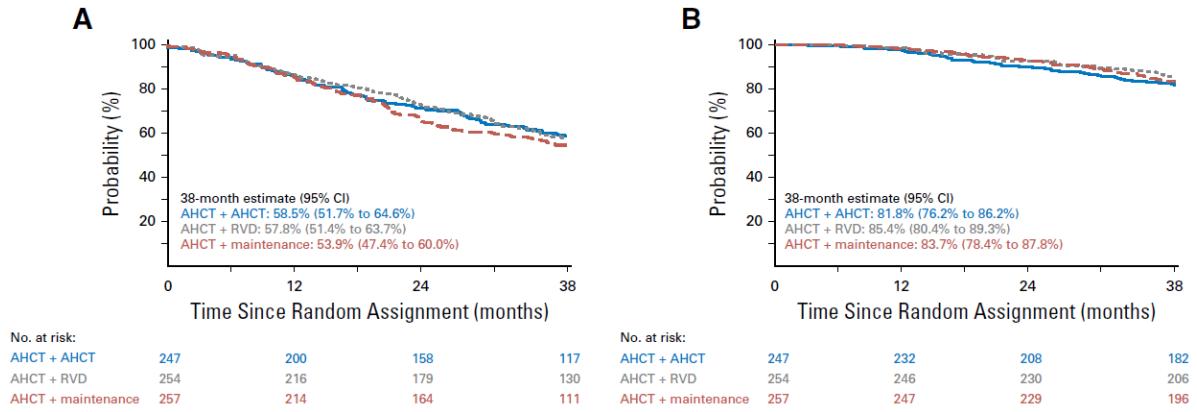
En la búsqueda realizada en PubMed, empleando como término de búsqueda: "(("Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]) AND "Bortezomib"[Mesh]) AND "Lenalidomide"[Mesh]", y limitado por tipo de artículo: "Randomized Controlled Trial" y "Clinical Trial"; no se recuperaron ensayos clínicos en las que se evalúe la eficacia de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas. Sin embargo, se rescató un estudio en las que se evaluó esta combinación en mieloma múltiple.

## c. Otros estudios

### STADTMAUER (2019)<sup>15</sup>

- El objetivo del este ensayo clínico de fase III (BMT CTN 0702) fue comparar tres brazos de tratamiento para pacientes que habían recibido terapia inicial sin progresión y que tenían mieloma múltiple (MM) activo:
  - el trasplante de células hematopoyéticas autólogo (TCHA) en tándem seguido de mantenimiento de lenalidomida (TCHA/TCHA + len)
  - TCHA más cuatro ciclos de len, bortezomib y dexametasona (RVD) seguido de len (TCHA + RVD + len)
  - TCHA y solo len (TCHA + len)
- Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 en el momento del enrolamiento, que ocurrió dentro de los 7 días anteriores al primer régimen de acondicionamiento de melfalán en dosis altas. La asignación aleatoria se estratificó por riesgo de enfermedad y centro de trasplante. La terapia de mantenimiento se diseñó inicialmente para administrarse durante 3 años a todos los pacientes.
- El desenlace principal del estudio fue la SLP a los 38 meses; los eventos para este desenlace incluyen la progresión de la enfermedad, el inicio de una terapia antimieloma sistémica sin protocolo o la muerte.
- Los desenlaces secundarios incluyeron SG, progresión de la enfermedad, respuesta de la enfermedad, conversión a respuesta completa (RC) después del inicio del mantenimiento, incumplimiento de los tratamientos de estudio asignados, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM), incidencia de toxicidades superiores al grado 3, infecciones y calidad de vida relacionada con la salud (QOL).
- Las estimaciones de SLP a los 38 meses fueron: **(Figura 2A)**
  - 58.5% (IC 95%, 51.7% - 64.6%) para TCHA/TCHA + len
  - 57.8% (IC 95%, 51.4% - 63.7%) para TCHA + RVD + len
  - 53.9% (IC 95%, 47.4% - 60%) para TCHA + len
- Las estimaciones correspondientes de SG a 38 meses fueron: **(Figura 2B)**
  - 81.8% (IC 95%, 76.2% - 86.2%) para TCHA/TCHA + len
  - 85,4 % (IC 95%, 80.4% a 89.3%) para TCHA + RVD + len
  - 83.7% (IC 95%, 78.4% a 87.8%) para TCHA + len
- Entre todas las toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5 reportadas durante el período de 38 meses, la mayoría ocurrió en el primer año después del enrolamiento, y el porcentaje de pacientes con al menos una toxicidad de grado 3 a 5 al año fue similar en todos los brazos de tratamiento (49%, 47% y 48% en los brazos TCHA/TCHA + len, TCHA + RVD + len y TCHA + len, respectivamente).
- Cuarenta y una segundas neoplasias malignas primarias (SPM) se desarrollaron durante el período de estudio, y la leucemia fue el diagnóstico más común. Entre las 15 segundas neoplasias hematológicas, 10 se observaron en el brazo AHCT + RVD + len.

<sup>15</sup> Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019 Mar 1;37(7):589-597.



**Figura 2. (A)** Sobrevida libre de progresión, **(B)** Sobrevida global, en los brazos trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCHA) en tándem + lenalidomida (len), TCHA + len, bortezomib y dexametasona (RVD) + len, y TCHA + len.

- Los resultados mostraron que la terapia inicial seguida de dosis altas de melfalán y TCHA, y posterior terapia con un segundo TCHA o cuatro ciclos de RVD seguidos de len, no mejoraron la SLP ni la SG en comparación con un solo TCHA seguido de len durante el período de 38 meses de este ensayo clínico. Además, más del 80% de los pacientes sobrevivieron a los 38 meses.

**d. Ensayos clínicos en desarrollo**

CLINICAL TRIALS<sup>16</sup>

En la base de datos de *ClinicalTrial.gov*, se recuperaron 6 ensayos clínicos, en fase de reclutamiento, en enrolamiento por invitación, activos sin reclutamiento, terminados y completados, entre fase II y IV; en los cuales se evalúa bortezomib en leucemia de células plasmáticas.

**VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD**

**a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis**

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la seguridad de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.

**b. LEXICOMP<sup>17</sup>**

**Tabla 4.** Reacciones adversas asociadas a bortezomib y lenalidomida según frecuencia

Sistema	Bortezomib	Lenalidomida
<b>Frecuencia &gt;10%</b>		
<b>Dermatológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erupción cutánea (12% a 23%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prurito (SMD: 42%; LCM: 17%), erupción cutánea (8% a 36%), xerodermia (≤11%)</li> </ul>

<sup>16</sup> ClinicalTrials.gov. Search of: bortezomib AND plasma cell leukemia [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 16 jul 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

<sup>17</sup> Lexicomp. Bortezomib: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

<b>Cardiovascular</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periférico (16% a 20%)</li> </ul>
<b>Endocrino y metabólico</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso (13%), hipopotasemia (7% a 13%)</li> </ul>
<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal (11%), anorexia (14-21 %), estreñimiento (24-34 %), disminución del apetito (11%), diarrea (19-52%; grado 3: 1-7%; grados <math>\geq 3</math>: 7%), náuseas (14-52 %; grado 3: 2%; grados <math>\geq 3</math>: 3%), vómitos (9-29%; grado 3: 2%; grados <math>\geq 3</math>: 3-4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea (MM (mantenimiento), SMD: 39% a 49%; LCM: 31%), náuseas (11% a 30%), estreñimiento (13% a 24%), gastroenteritis (23%), disminución del apetito (14%), dolor abdominal (10% a 12%), vómitos (6% a 12%)</li> </ul>
<b>Genitourinario</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección del tracto urinario (4% a 11%)</li> </ul>
<b>Hematológicos y oncológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia (12-23%; grados <math>\geq 3</math>: <math>\leq 6\%</math>), leucopenia (18-20%; grado 3: 5%; grado 4: 1%), trombocitopenia (16-52%; grados <math>\geq 3</math>: 3-28%), neutropenia (5-27%; grados <math>\geq 3</math>: 2-18%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia (24% a 62%; grados 3/4: 13% a 50%), neutropenia (49% a 61%; grados 3/4: 43% a 54%), leucopenia (8% a 32%; grados 3/4: 5% a 24%), anemia (LCM: 31%, grados 3/4: 11%, SMD, MM (mantenimiento): 9% a 12%, grados 3/4: 4% a 6 %).</li> </ul>
<b>Infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por herpes zoster (infección y reactivación por herpes zoster: 6-11%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripe (13%)</li> </ul>
<b>Sistema nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mareos (10-18%), fatiga (7-52%), cefalea (10-19%), malestar general (<math>\leq 59\%</math>), neuralgia (23%), parestesia (7-19%), neuropatía periférica (incluyendo neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica: 28-54%; grados <math>\geq 2</math>: 24-39%; grados <math>\geq 3</math>: 6-15%; grado 4: <math>&lt; 1\%</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga (11% a 34%), mareos (20%), dolor de cabeza (9% a 20%), parestesia (13%)</li> </ul>
<b>Neuromuscular y esquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia (7-16%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espasmo muscular (MM (mantenimiento): 33%; LCM: 13%), astenia (14% a 30%), artralgia (SMD: 22 %; LCM: 8%), dolor de espalda (13% a 21%), calambres musculares (18%), dolor en las extremidades (11%).</li> </ul>
<b>Respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea (11%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronquitis (MM: 44%; SMD: 6%), nasofaringitis (<math>\leq 35\%</math>), tos (20% a 28%), neumonía (12% a 17%), disnea (6% a 17%; incluye exacerbación), faringitis (16%), epistaxis (15%), infección del tracto respiratorio superior (11% a 15%), rinitis (7% a 15%), sinusitis (<math>\leq 14\%</math>)</li> </ul>



<b>Varios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (8-23%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (21% a 23%; puede ser intermitente)</li> </ul>
<b>Frecuencia 1-10%</b>		
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno cardíaco (emergente del tratamiento: 8%), shock cardiogénico (<math>\leq 1\%</math>), insuficiencia cardíaca (<math>\leq 1\%</math>), hipotensión (incluida la hipotensión ortostática: 8-9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema (10%), hipotensión (7%), hipertensión (6%), dolor torácico (5%), palpitaciones (5%), trombosis venosa profunda (2% a 4%), embolismo pulmonar (1% a 2%), insuficiencia cardíaca</li> </ul>
<b>Dermatológicos</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudores nocturnos (8%), diaforesis (7%), equimosis (5%), eritema de la piel (5%), celulitis (2% a 5%)</li> </ul>
<b>Endocrino</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación (7%), hipotiroidismo (7%), hipomagnesemia (6%), hipocalcemia (3%), hiponatremia (2%)</li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia (10%), dolor abdominal superior (7% a 8%), xerostomía (7%), disgeusia (6%), heces blandas (6%), infección oral por herpes simple.</li> </ul>
<b>Genitourinario</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disuria (7%), urolitiasis (uréter)</li> </ul>
<b>Hematológico y oncológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia (grados <math>\geq 3</math>: 2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brote tumoral (10%), hematomas (8%), linfocitopenia (4% a 7%; grados 3/4: 4%), neutropenia febril (2% a 6%; grados 3/4: 2% a 6%), pancitopenia (4%; grados 3/4: 2%), carcinoma de células escamosas de piel (3%), granulocitopenia (grados 3/4: 2%), síndrome mielodisplásico (<math>\leq 1\%</math>)</li> </ul>
<b>Hepático</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la alanina aminotransferasa sérica (8%), hiperbilirrubinemia (1%)</li> </ul>
<b>Infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por herpes simple (1-3%)</li> </ul>	
<b>Local</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en el lugar de la inyección (principalmente enrojecimiento: 6%), irritación en el lugar de la inyección (5%)</li> </ul>	
<b>Respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema pulmonar agudo (<math>\leq 1\%</math>), edema pulmonar (<math>\leq 1\%</math>)</li> </ul>	
<b>Hipersensibilidad</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción de hipersensibilidad</li> </ul>
<b>Sistema nervioso central</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnio (10%), neuropatía periférica (5% a 10%), hipoestesia (7%), dolor (7%),</li> </ul>

		miastenia (6%), escalofríos (6%), escalofríos, letargo, vértigo
<b>Frecuencia &lt;1%</b>		
<b>Cardiovascular</b>	• Síncope	
<b>Varios</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Anafilaxia, angioedema, hepatitis colestásica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad hematológica (movilización alterada de células madre), citólisis hepática, hipertiroidismo, rechazo de trasplante de órganos, neumonitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivación del VPH, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis tóxica, síndrome de lisis tumoral</li> </ul>
<b>Frecuencia no definida</b>		
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular agravada, angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, accidente cerebrovascular, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, trombosis venosa profunda, edema, edema facial, accidente cerebrovascular hemorrágico, angeítis por hipersensibilidad, hipertensión, cardiopatía isquémica, embolia de extremidades, derrame pericárdico, pericarditis, edema periférico, trombosis de la vena porta, prolongación del intervalo QT en el ECG, embolia pulmonar, shock séptico, paro sinoauricular, hematoma subdural, torsades de pointes, ataques isquémicos transitorios, taquicardia ventricular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infarto agudo de miocardio, angina de pecho, tromboembolismo arterial, fibrilación auricular (incluida la exacerbación), bradicardia, trastorno cardíaco (trastorno aórtico), shock cardiogénico, miocardiopatía, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, isquemia, cardiopatía isquémica, shock séptico, hemorragia subaracnoidea, tromboflebitis superficial, arritmia cardíaca supraventricular, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, trombosis, ataques isquémicos transitorios, tromboembolismo venoso, disfunción ventricular</li> </ul>
<b>Dermatológico</b>	• Prurito, urticaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema multiforme, erupción eritematosa, dermatitis exfoliativa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, síndrome de Sweet.</li> </ul>

<b>Endocrino y metabólico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía amiloide, deshidratación, hiperpotasemia, hipernatremia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, pérdida de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gota, artritis gotosa, enfermedad de Graves, hipernatremia, hipoglucemia</li> </ul>
<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis aguda, colestasis, duodenitis (hemorrágica), disgeusia, dispepsia, disfagia, impactación fecal, gastritis (hemorrágica), gastroenteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hematemesis, obstrucción intestinal, perforación intestinal, melena, candidiasis oral, íleo paralítico, peritonitis, estomatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción biliar, colecistitis (puede ser aguda), diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>, colitis por <i>Clostridium difficile</i>, pólipos colónicos, diverticulitis del tracto gastrointestinal, disfagia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, dolor gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastrointestinal, infección de la boca, hernia inguinal (obstruccioniva), obstrucción intestinal (intestino delgado), perforación intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis isquémica, dolor abdominal inferior, melena, pancreatitis.</li> </ul>
<b>Genitourinario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espasmo vesical, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, infección del tracto urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso del recto y/o área perirrectal, azotemia, hematuria, dolor pélvico, infección del tracto urinario con sepsis.</li> </ul>
<b>Hematológicos y oncológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coagulación intravascular diseminada, neutropenia febril, linfocitopenia, petequias en la mucosa oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno adquirido de la coagulación de la sangre, leucemia aguda, carcinoma de células basales de la piel, depresión de la médula ósea, carcinoma broncogénico, disminución de la hemoglobina, hemólisis, anemia hemolítica, linfoma maligno, neoplasia maligna de pulmón, leucemia mieloide (aguda), hemorragia posprocedimiento, progresión del cáncer, carcinoma de próstata, hemorragia rectal, infarto esplénico, anemia inmunoheolítica por anticuerpos calientes.</li> </ul>
<b>Hepático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascitis, insuficiencia hepática, hemorragia hepática, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de función hepática anormales (pueden ser transitorias), insuficiencia hepática</li> </ul>
<b>Hipersensibilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad inducida por fármacos, reacción de hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad tipo III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción a la transfusión</li> </ul>
<b>Infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergilosis, bacteriemia, listeriosis, toxoplasmosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por hongos, infección por el virus del herpes, infección renal, infección localizada,</li> </ul>

		infección por pseudomonas, infección por estafilococos
<b>Local</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicación del catéter, infección del catéter, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección del catéter</li> </ul>
<b>Sistema nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitación, ansiedad, ataxia, hemorragia cerebral, escalofríos, coma, confusión, parálisis de nervios craneales, disartria, disautonomía, disestesia, encefalopatía, insomnio, cambios en el estado mental, disfunción motora, parálisis, neuralgia posherpética, psicosis, convulsiones (tónico-clónico), compresión de la médula espinal, ideación suicida, vértigo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcha anormal, afasia, infarto cerebeloso, confusión, depresión, disartria, caídas, oídos de la conciencia, migraña, compresión de la médula espinal</li> </ul>
<b>Neuromuscular y esquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia, dolor de espalda, fractura ósea, dolor en las extremidades, mialgia, ostealgia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis (incluida la exacerbación), fractura ósea (fémur, cuello femoral, pelvis, cadera, costilla, compresión de la columna), enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, dolor de cuello</li> </ul>
<b>Oftálmica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visión borrosa, infección conjuntival, diplopía, irritación ocular</li> </ul>	
<b>Ótico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro auditivo</li> </ul>	
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidronefrosis bilateral, nefrolitiasis, glomerulonefritis proliferativa, síndrome de insuficiencia renal (incluyendo lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina sérica</li> </ul>
<b>Respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía por aspiración, atelectasia, bronquitis, tos, disnea de esfuerzo, epistaxis, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemoptisis, hipoxia, neumonitis intersticial, edema laríngeo, nasofaringitis, derrame pleural, neumonía, neumonitis, hipertensión pulmonar, infiltrados pulmonares (incluso difusos), dificultad respiratoria, infección del tracto respiratorio, sinusitis:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusitis aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluye exacerbación), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía lobular, edema pulmonar, infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria, sibilancias</li> </ul>
<b>Varios</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión accidental (accidente de tránsito), masa (renal), nódulo</li> </ul>
<b>Reportes poscomercialización</b>		
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taponamiento cardíaco</li> </ul>	
<b>Dermatológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet, necrólisis epidérmica tóxica</li> </ul>	

<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Colitis isquémica</li></ul>	
<b>Hematológicos y oncológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome urémico hemolítico, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de lisis tumoral</li></ul>	
<b>Sistema nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis herpética, polineuropatía desmielinizante periférica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible</li></ul>	
<b>Oftálmica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blefaritis, ceguera, chalazión (<i>Fraunfelder 2016</i>), herpes simple ocular, neuropatía óptica</li></ul>	
<b>Óptica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sordera (bilateral)</li></ul>	

### c. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>18</sup>

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) tiene registrado, hasta el 17 de julio de 2022, 77 reportes de casos de reacciones adversas asociadas al principio activo bortezomib, con 125 sospechas de reacciones adversas (Tabla 5 y 6).

**Tabla 5.** Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos del sistema nervioso	28	22.4%
Infecciones e infestaciones	18	14.4%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	17	13.6%
Trastornos gastrointestinales	13	10.4%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	9	7.2%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	8	6.4%
Trastornos cardíacos	5	4.0%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5	4.0%
Trastornos vasculares	5	4.0%
Trastornos psiquiátricos	4	3.2%
Exploraciones complementarias	2	1.6%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	2	1.6%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	1.6%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	1.6%
Trastornos oculares	2	1.6%

<sup>18</sup> Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 17 Jul 2022

**Tabla 6.** Reacciones adversas reportadas a CENAFyT por término MedDRA

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Neuropatía periférica	15	19.5%
Neumonía	7	11.5%
Herpes zóster	6	7.7%
Diarrea	5	7.7%
Muerte, Fatiga, hipotensión, insomnio, neutropenia, parestesia, polineuropatía, trombocitopenia	4	7.7%
Cefalea, dolor musculoesquelético, apetito disminuido	3	3.8%
Ataxia, bradicardia, estreñimiento, deshidratación, depresión, enterocolitis, debilidad muscular, mialgia, náuseas, alteración visual, transaminasa elevada, reacción en la localización de una infusión	2	3.8%
Artralgia, astenia, dolor de espalda, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico, escalofríos, conjuntivitis, mareo, fármaco ineficaz, dispepsia, disnea, infección ocular, neutropenia febril, infección gastrointestinal, herpes simple, hiperhidrosis, íleo, infección, reacción en la zona de inyección, obstrucción intestinal, pérdida de conciencia, malestar, error de medicación, espasmos musculares, edema, edema periférico, hipotensión ortostática, dolor, dolor en una extremidad, pancreatitis, paresia, fractura patológica, trastorno plaquetario, trastorno prostático, prostatitis, púrpura, pirexia, sepsis, síncope, taquicardia, infección del tracto urinario, vómitos, uso de un medicamento fuera de indicación, hospitalización, infección en la zona de entrada del catéter, sensación de cambio de la temperatura corporal, nevo flámeo, problema de uso del producto	1	3.8%

#### d. VigiAccess<sup>19</sup>

La base de datos *VigiAccess*, desde 2004 hasta el 17 de julio del 2022, registra 38,325 casos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), que reportan 72,896 sospechas de RAM asociadas al principio activo bortezomib.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	10,786	14.80%
Trastornos del sistema nervioso	9,529	13.07%
Infecciones e infestaciones	6,948	9.53%
Trastornos gastrointestinales	6,669	9.15%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5,160	7.08%
En investigaciones	4,196	5.76%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3,645	5.00%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	3,553	4.87%

<sup>19</sup> Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 17 Jul 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	3,039	4.17%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2,852	3.91%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2,810	3.85%
Trastornos cardíacos	2,525	3.46%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2,400	3.29%
Trastornos vasculares	2,355	3.23%
Trastornos renales y urinarios	1,871	2.57%
Trastornos psiquiátricos	1,276	1.75%
Trastornos oculares	773	1.06%
Trastornos hepatobiliares	674	0.92%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	523	0.72%
Trastornos del sistema inmunológico	520	0.71%
Trastornos del oído y del laberinto	276	0.38%
Trastornos endocrinos	144	0.20%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	135	0.19%
Circunstancias sociales	105	0.14%
Problemas relacionados al producto	77	0.11%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	44	0.06%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	11	0.02%

\* Incluidos quistes y pólipos

## IX. ESTATUS REGULATORIO

### a. Agencias Reguladoras

#### ESTADOS UNIDOS

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), bortezomib inyectable está autorizado e indicado para<sup>20</sup>:

- El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas y han demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia. *La eficacia de bortezomib se basa en las tasas de respuesta. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico, como una mejora en la sobrevida.*

En el caso lenalidomida, la FDA ha autorizado su uso para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1 asociados con una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Bortezomib for Injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 30 jun 2022]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/050794lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/050794lbl.pdf)

<sup>21</sup> Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Lenalidomide capsules [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 30 jun 2022]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021880lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021880lbl.pdf)

## CANADÁ<sup>22</sup>

En *Health Canada*, bortezomib (como éster borónico de bortezomib manitol) para inyección se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- Como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que no son aptos para el trasplante de células madre.
- Como parte de una terapia de combinación médicamente reconocida para el tratamiento de inducción de pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que son aptos para un trasplante de células madre (*los estudios se realizaron con la administración intravenosa de bortezomib*).
- Para el tratamiento del mieloma múltiple progresivo en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para un trasplante de células madre. Bortezomib administrado por vía subcutánea se estudió en esta población de pacientes donde se demostró que no es inferior a la administración intravenosa (definida como la retención de al menos el 60% del efecto de la administración intravenosa)
- Como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto no tratados previamente que no son aptos para el trasplante de células madre.
- Para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recaído o fueron refractarios a al menos 1 terapia previa.

En el caso lenalidomida,<sup>23</sup> este se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- Está indicada para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1 asociados con una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. La aprobación para esta indicación se basa en las tasas de respuesta de independencia de la transfusión de glóbulos rojos. No se ha demostrado un beneficio de sobrevida global.
- En combinación con dexametasona está indicada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante de células madre.

**Limitaciones de uso:** No está indicada y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) fuera de los ensayos clínicos controlados.

## EUROPA

En la base de datos de medicamentos de la EMA, bortezomib<sup>24</sup> cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*) en la presentación de 1 mg, cuyas indicaciones aprobadas son las siguientes:

- Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

<sup>22</sup> Health Canada. Drug Product Database: bortezomib (as bortezomib mannitol boronic ester) [Internet]. Government of Canada. [citado 17 jul 2022]. Disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053520.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053520.PDF)

<sup>23</sup> Health Canada. Drug Product Database: Lenalidomide capsules [Internet]. Government of Canada. [citado 17 jul 2022]. Disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00062706.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062706.PDF)

<sup>24</sup> European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: bortezomib powder for solution for injection [Internet]; 2021 [citado 30 may 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf)



- Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos para recibir tratamiento con dosis altas de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En el caso lenalidomida,<sup>25</sup> la EMA ha autorizado su uso para:

- Mieloma múltiple:
  - En monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.
  - En terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
  - En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Síndromes mielodisplásicos
  - En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.
- Linfoma de células del manto
  - En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- Linfoma folicular
  - En combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a)

## PERÚ<sup>26, 27</sup>

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Bortezomib 3.5 mg Inyectable cuenta con 18 registros sanitarios vigentes. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

<sup>25</sup> European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: lenalidomida cápsulas duras [Internet]; 2022 [citado 30 may 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_en.pdf)

<sup>26</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 jun 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>27</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 jun 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

### *Mieloma múltiple*

- Para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple.

### *Linfoma de células del manto*

- Para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto.

En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, lenalidomida éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

### *Mieloma múltiple (MM)*

- En combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.
- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con dexametasona, o en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con lenalidomida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para trasplante.
- En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento farmacológico previo.

### *Síndromes mielodisplásicos (SMD)*

- Está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (MDS) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por deleción del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

### *Linfoma de células del manto (LCM)*

- Está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto recidivante o refractario después de un tratamiento previo que incluyó bortezomib y quimioterapia/rituximab.

### *Linfoma Folicular (LF)*

- Está indicado en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular recidivante o refractario tratado previamente (grado 1 a 3a).

## **b. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS**

Bortezomib 3.5 mg Inyectable y Lenalidomida 25 mg Tableta están incluidos en la Lista Complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, están indicados para el manejo del mieloma múltiple, solo en adultos, mas no en pediatría.<sup>28,29</sup>

## **X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ<sup>30</sup>**

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 18 registro

<sup>28</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>29</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>30</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 jun 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



sanitario (RS) vigentes para Bortezomib 3.5 mg Inyectable (Tabla 7) y 25 registro sanitario (RS) vigentes para el principio activo lenalidomida (Tabla 8).

**Tabla 7.** Registros sanitarios de bortezomib 25 mg

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
E22790	Velcade 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
E23118	Botemib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Mega Labs Latam S.A.
EE00262	Bortezomib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.
EE01777	Velcade 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
EE02452	Bortezomib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Oqcorp Sociedad Anonima Cerrada - Oqcorp S.A.C.
EE04925	Velcord 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Accord Healthcare S.A.C.
EE05054	Bozob 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Biotoscana Farma De Peru S.A.C.
EE05722	Bozix 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Farmindustria S.A.
EE05926	Bortrac 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Glenmark Pharmaceuticals Peru S.A.
EE06432	Tezomin 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Palmagyar S.A.
EE06506	Topneuter 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Distribuidora Drogueria Sagitario S.R.L.
EE06973	Bortcad 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Drogueria Cadillo S.A.C
EE07868	Mibzo 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Msn Labs Peru S.A.C.
EE08026	Egidon 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Grey Inversiones S.A.C.
EE08605	Botemib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Mega Labs Latam S.A.
EE08762	Velcade 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
EE09320	Bortezomib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Hb Human Bioscience S.A.C.
EE10193	Elome 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Eurofarma Peru S.A.C.
E22790	Velcade 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
E23118	Botemib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Mega Labs Latam S.A.
EE00262	Bortezomib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.
EE01777	Velcade 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
EE02452	Bortezomib 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Oqcorp Sociedad Anonima Cerrada - Oqcorp S.A.C.
EE10193	Elome 3.5 mg	Polvo para solución inyectable	Eurofarma Peru S.A.C.



**Tabla 8.** Registros sanitarios de lenalidomida

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE03565	Revlimid 5 mg	Capsula	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.
EE03569	Revlimid 25 mg	Capsula	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.
EE03623	Revlimid 10 mg	Capsula	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.
EE03689	Ladevina 25 25 mg	Capsula	Biotoscana Farma De Peru S.A.C.
EE04478	Ledamin 25 mg	Capsula	Sarmiento Ccoscco Agripino
EE05110	Revlimid 15 mg	Capsula	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.
EE06086	Ladevina 15 15mg	Capsula	Biotoscana Farma De Peru S.A.C.
EE07378	Lenalidomida 10 mg	Capsula	American Health Solutions S.A.C.
EE07637	Lenalidomida 25 mg	Capsula	American Health Solutions S.A.C.
EE09002	Revlimid 20 mg	Capsula	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.
EE09258	Nuveyor 5 mg	Capsula	Eurofarma Peru S.A.C.
EE09262	Nuveyor 10 mg	Capsula	Eurofarma Peru S.A.C.
EE09288	Nuveyor 15 mg	Capsula	Eurofarma Peru S.A.C.
EE09499	Nuveyor 25 mg	Capsula	Eurofarma Peru S.A.C.
EE09560	Lenalidomida 25 mg	Capsula	Seven Pharma S.A.C.
EE10049	Lenalidomida 10 mg	Capsula	Seven Pharma S.A.C.
EE10849	Lenaglob 10 10 mg	Capsula	Drogueria Peru S.A.C.
EN00644	Lenadex 10 mg	Capsula	Distribuidora Drogueria Sagitario S.R.L.
EN00733	Lenadex 25 mg	Capsula	Distribuidora Drogueria Sagitario S.R.L.
EN00776	Lenadex 5 mg	Capsula	Distribuidora Drogueria Sagitario S.R.L.
EN03158	Bomilen 5 mg	Capsula	Laboratorios Ac Farma S.A.
EN03247	Bomilen 10 mg	Capsula	Laboratorios Ac Farma S.A.
EN05908	Bomilen 15 mg	Capsula	Laboratorios Ac Farma S.A.
EN05913	Lenalidomida 15 mg	Capsula	Laboratorios Ac Farma S.A.

## XI. COSTOS

En la Tabla 9 se muestran los costos de bortezomib 3.5 mg, lenalidomida 25 mg, y dexametasona 4 mg, en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud.

**Tabla 9.** Costos comparativos de bortezomib 3.5 mg, lenalidomida 25 mg y dexametasona 4 mg

Nombre	Bortezomib 3.5 mg	Lenalidomida 25 mg	Dexametasona 4 mg
<b>Adultos Dosis<sup>31</sup></b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> (Días 1, 8, y 15)	25 mg/día (Días 1 al 14)	40 mg/día (Días 1, 8, y 15)
<b>Costo (soles)<sup>32</sup></b>	78.12* - 86.49*	790.00** – 1,320.57**	0.02 – 0.10*
<b>Costo/día</b>	156.24*** - 172.98***	790.00 – 1,320.57	0.20 – 1.00
<b>Costo/mes</b>	468.72 – 518.94	11,060.00 – 18,487.98	0.60 – 3.00

\* Costo reportado en el Observatorio de precios en hospitales públicos

\*\* Costo reportado en el Observatorio de precios en establecimientos privados

\*\*\* Asumiendo un peso de 60 kg y estatura de 1.60 m: 1.622 m<sup>2</sup>.

## XII. RESUMEN

- Bortezomib inhibe reversiblemente la actividad similar a la quimotripsina en la proteasoma 26S, lo que lleva a la activación de las cascadas de señalización, la detención del ciclo celular y la apoptosis. Bortezomib posee un amplio volumen de distribución ~498 a 1.884 L/m<sup>2</sup>, con una unión a proteínas plasmáticas de ~83%. Posee metabolismo hepático principalmente a través de CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2; forma metabolitos (inactivos) a través de la desboronización seguida de hidroxilación. Su vida media de eliminación a dosis única (IV) es de 9 a 15 horas; y con dosis repetidas de 1 mg/m<sup>2</sup> es 40 a 193 horas y con 1.3 mg/m<sup>2</sup> es 76 a 108 horas.
- En sumarios como *UpToDate*, indica que no se han realizado ensayos aleatorios prospectivos que investiguen el tratamiento de la leucemia de células plasmáticas (LCP), y las recomendaciones se basan principalmente en datos de pequeñas series retrospectivas, informes de casos y extrapolación de datos de pacientes con mieloma múltiple. En lo que respecta a terapia de inducción, en la práctica se sugiere un régimen basado en bortezomib, como VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) o VCD (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona). Algunos estudios sugieren que los inhibidores de proteasoma, como el bortezomib, es una terapia activa en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo definido por anomalías genéticas. En *DynaMed*, no se recuperó revisiones relacionadas al manejo de la LCP; sin embargo, para el manejo inicial del mieloma múltiple, los regímenes de terapia de inducción preferidos para pacientes elegibles para trasplante incluyen, bortezomib + lenalidomida + dexametasona (**Recomendación fuerte**), daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona (**Recomendación fuerte**), y bortezomib + talidomida + dexametasona (**Recomendación fuerte**).
- En las bases de datos consultadas no se recuperaron guías de práctica clínica relacionadas al manejo de la LCP primarias; sin embargo, se recuperó el documento de consenso, "*Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group*", en la cual indica que, bortezomib ha mostrado actividad clínica tanto en LCP primaria (LCPp) como secundaria.

<sup>31</sup> Lexicomp. Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 18 jun 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>

<sup>32</sup> DIGEMID-MINSA. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional De Información de Precios de Productos Farmacéuticos - SNIPPF [Internet] [citado Julio 2022]. Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

- En la base de datos de la agencia canadiense CADTH y en la de INAHTA, no se recuperaron evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evaluara la eficacia o seguridad de bortezomib en leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda realizada no se recuperaron revisiones sistemáticas y meta-análisis en las que se evalúe la eficacia y/o seguridad de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.
- En la búsqueda realizada no se recuperaron ensayos clínicos en las que se evalúe la eficacia y/o seguridad de la combinación de bortezomib y lenalidomida en leucemia de células plasmáticas.
- En un ensayo clínico de fase III (BMT CTN 0702) de tres brazos, se comparó el trasplante de células hematopoyéticas autólogo (TCHA) en tándem seguido de mantenimiento de lenalidomida (TCHA/TCHA + len), TCHA más cuatro ciclos de len, bortezomib y dexametasona (RVD) seguido de len (TCHA + RVD + len), y TCHA y solo len (TCHA + len) en pacientes quienes habían recibido terapia inicial sin progresión y que tenían mieloma múltiple (MM) activo. Los resultados estimaron una SLP a los 38 meses de 58.5% (IC 95%, 51.7-64.6%) para TCHA/TCHA + len; 57.8% (IC 95%, 51.4-63.7%) para TCHA + RVD + len; y 53.9% (IC 95%, 47.4-60%) para TCHA + len. Las estimaciones de la SG a 38 meses fueron de 81.8% (IC 95%, 76.2-86.2%) para TCHA/TCHA + len; 85.4% (IC 95%, 80.4-89.3%) para TCHA + RVD + len; y 83.7% (IC 95%, 78.4-87.8%) para TCHA + len.
- Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) reportadas con bortezomib incluyen: erupción cutánea (12% a 23%), dolor abdominal (11%), anorexia (14-21%), estreñimiento (24-34%), disminución del apetito (11%), diarrea (19-52%; grado 3: 1-7%; grados  $\geq 3$ : 7%), náuseas (14-52%; grado 3: 2%; grados  $\geq 3$ : 3%), vómitos (9-29%; grado 3: 2%; grados  $\geq 3$ : 3-4%), anemia (12-23%; grados  $\geq 3$ :  $\leq 6\%$ ), leucopenia (18-20%; grado 3: 5%; grado 4: 1%), trombocitopenia (16-52%; grados  $\geq 3$ : 3-28%), neutropenia (5-27%; grados  $\geq 3$ : 2-18%), infección por herpes zoster (infección y reactivación por herpes zoster: 6-11%), mareos (10-18%), fatiga (7-52%), cefalea (10-19%), malestar general ( $\leq 59\%$ ), neuralgia (23%), parestesia (7-19%), neuropatía periférica (incluyendo neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica: 28-54%; grados  $\geq 2$ : 24-39%; grados  $\geq 3$ : 6-15%; grado 4:  $< 1\%$ ), astenia (7-16%), disnea (11%), fiebre (8-23%).
- Bortezomib cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá, Estados Unidos, y la EMA. En Perú, se cuenta con 18 registros sanitarios y está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple, y para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto. Cabe mencionar que, Bortezomib 3.5 mg Inyectable está incluido en la Lista Complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, y está indicado para el manejo de mieloma múltiple, solo en adultos, mas no en pediatría.

### XIII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Bortezomib 3.5 mg Inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia primaria de células plasmáticas y elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en combinación con lenalidomida y dexametasona; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.