

Carfilzomib

En combinació amb lenalidomida i dexametasona o dexametasona sola, per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que han rebut com a mínim un tractament previ

Consell assessor de la medicació hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
17 de gener de 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Jordi Esteve.
- Experts clínics externs: Albert Oriol (Servei d'Hematologia Clínica de l'Institut Català d'Oncologia), Mercedes Gironella (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Vall d'Hebron) i Laura Rosiñol (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Clínic).
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Mireia Riba / Núria Fonts.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Carfilzomib. En combinació amb lenalidomida i dexametasona o dexametasona sola, per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que han rebut com a mínim un tractament previ. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials	8
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	15
6. Avaluació de la seguretat	16
6.1. Esdeveniments adversos.....	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	18
6.3. Pla de gestió de riscos.....	20
7. Validesa interna i aplicabilitat	20
8. Àrea econòmica.....	23
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	23
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	25
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	26
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	26
Informe de posicionament terapèutic	27
Avaluacions per altres organismes	28
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	29
Bibliografia.....	31

1. Punts clau

- El mieloma múltiple (MM) és un trastorn neoplàsic. Amb els tractaments actuals es considera una condició clínica incurable. Els objectius principals del tractament són allargar la supervivència i mantenir la qualitat de vida mitjançant el control de la malaltia i l'alleujament dels símptomes.
- Hi ha una necessitat mèdica no coberta de millors tractaments capaços de retardar la progressió de l'MM, atesa l'absència d'un tractament curatiu i que a la llarga els pacients esdevindran refractaris al tractament.
- L'elecció del tractament en el context de recaiguda depèn de molts paràmetres com l'edat, l'estat funcional, les comorbiditats, el tipus, l'eficàcia i la tolerància del tractament previ, el nombre de línies de tractament prèvies, les opcions de tractament disponibles restants, l'interval des de l'últim tractament i el tipus de recaiguda.
- L'inhibidor del proteasoma carfilzomib, en combinació amb lenalidomida i dexametasona o dexametasona sola, ha estat aprovat per l'EMA per al tractament de l'MM en pacients que han rebut com a mínim un tractament previ. Els estudis pivot (ASPIRE i ENDEAVOR) van incloure pacients amb MM en progressió o recaiguda que haguessin rebut d'1 a 3 tractaments previs.
- Es va demostrar una millora en la supervivència lliure de progressió (variable principal) amb l'addició de carfilzomib a lenalidomida-dexametasona (CLd) i a dexametasona (Cd) en els dos estudis pivot (diferència de 9,5 mesos del braç de CLd enfront lenalidomida-dexametasona i de 8,2 mesos del braç de Cd enfront a bortezomib-dexametasona). Aquests resultats es consideren com a clínicament significatius.
- Es disposa de resultats finals d'SG dels estudis ASPIRE i ENDEAVOR, que mostren diferències estadísticament significatives a favor dels grups amb carfilzomib respecte el seus respectius comparadors.
- Als estudis ASPIRE i ENDEAVOR es va observar millora de la qualitat de vida al grup de carfilzomib. Cal tenir en compte però, que el disseny obert dels estudis en pot afectar l'avaluació, i que, per tant, aquestes dades tenen un valor limitat, tot i que amb les dades disponibles de l'estudi ASPIRE s'observa una baixa evidència de biaix.
- Respecte al perfil de seguretat de carfilzomib, la principal toxicitat de carfilzomib és l'hematològica i, a diferència de bortezomib, la incidència de neuropatia perifèrica és baixa. S'ha associat a efectes adversos cardíacs i els pacients amb insuficiència cardíaca de classe III i IV NYHA, infart de miocardi recent i anomalies de la conducció no controlades amb medicació, es van excloure dels estudis.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut ^{1,2,3,4,5,6,7}

El mieloma múltiple (MM) és un trastorn neoplàsic que es caracteritza per la proliferació clonal de cèl·lules B plasmàtiques malignes de moll d'os, l'aparició d'una proteïna monoclonal a la sang i/o l'orina (proteïna M, component monoclonal [CM]), i la disfunció orgànica associada.

És una malaltia que afecta principalment a pacients d'edat avançada. La mediana d'edat en el moment del diagnòstic és de 65 anys i té un curs típic caracteritzat per una fase crònica que dura diversos anys, i una fase terminal agressiva.

L'MM és responsable d'aproximadament l'1% de les malalties neoplàsiques i el 10% dels càncers hematològics. Segons la base de dades GLOBOCAN (2012) la taxa d'incidència estimada estandarditzada per edat d'MM a Espanya és de 2,3 casos/100.000 habitants. No obstant, degut a l'envelliment de la població, la incidència anual aproximada a Europa és més elevada estimant-se 4,5-6 casos nous/100.000 habitants.

El pronòstic dels pacients amb MM depèn de diversos factors al moment del diagnòstic: càrrega tumoral (estadi de la malaltia i malaltia extramedul·lar), factors relacionats amb el pacient (edat, estat funcional, funció renal), estat de la biologia del tumor, i malaltia de cadenes lleugeres i IgA. El curs natural de la malaltia és molt heterogeni, alguns pacients presenten malaltia altament refractària, mentre d'altres poden romandre lliures de malaltia fins a 15 anys després del tractament inicial.

L'MM es classifica en asimptomàtic o simptomàtic, en funció de l'absència o presència de disfuncions relacionades amb l'MM a òrgans o teixits, incloent-hi la hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia i afectació òssia.

Aproximadament el 20% dels MM es detecten en fase asimptomàtica, per la presència d'hiperproteïnèmia i un pic monoclonal al proteïnograma (CM o proteïna M, fase de gammapatia monoclonal de significat incert [GMSI]). La resta de casos es detecten en fase simptomàtica. En el moment del diagnòstic l'anèmia està present en aproximadament el 73% dels pacients i està generalment relacionada amb la infiltració de medul·la òssia o disfunció renal. Les lesions òssies estan presents en gairebé el 80% dels pacients i sovint els pacients reporten dolor ossi (66%). La insuficiència renal està present entre el 20 i el 40% dels pacients, principalment com a conseqüència dels danys directes tubulars per l'excés de proteïnes, la deshidratació, la hipercalcèmia i l'ús de fàrmacs nefrotòxics. El risc d'infecció augmenta amb la malaltia activa, però disminueix amb la resposta al tractament.

La presència del CM en sèrum i/o en orina es dona en més del 95% dels pacients amb MM, alhora que s'estableix una correlació entre la quantitat de CM i la massa tumoral. Per aquests dos motius, la quantificació (per proteïnograma) i la tipificació (per immunofixació) del CM seran la determinació bàsica per al correcte diagnòstic i per al seguiment dels pacients amb MM. No obstant, cal tenir present que la correlació entre CM i massa tumoral es pot perdre en pacients politractats, particularment quan es desenvolupa malaltia extramedul·lar.

2.2. Tractament de la malaltia

Fins ara, el tractament de l'MM ha inclòs les següents 6 classes principals d'agents: els inhibidors del proteasoma (IP) (bortezomib), agents immunomoduladors (IMiD) (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), corticosteroides, agents alquilants (a dosis altes o convencionals), antraciclins i nitrosourees.

Tot i les noves incorporacions terapèutiques, l'MM es continua considerant una condició clínica incurable. Els objectius principals del tractament són allargar la supervivència i mantenir la qualitat de vida mitjançant el control de la malaltia i l'alleujament dels símptomes.

L'evolució que en els darrers anys ha experimentat el tractament de l'MM ha permès augmentar les taxes de supervivència global (SG) dels pacients amb MM. Als EUA, la taxa d'SG a 5 anys ha augmentat des del 25% observat en els pacients diagnosticats en el període 1975-77 al 49% en els pacients diagnosticats en el període 2005-2011 ($p < 0,05$). Dades històriques de supervivència a Europa d'entre el 2000-2007 mostren que la meitat dels pacients no assoleixen una supervivència de 5 anys.

Amb les dades disponibles actualment, els pacients menors de 65-70 anys sense comorbiditat limitant (trastorn cardíac, pulmonar, renal, hepàtic,...) serien candidats a tractament d'inducció a la remissió i posterior trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH). En pacients majors de 65-70 anys d'edat o en pacients més joves amb malalties coexistents s'han de considerar abordatges menys intensius que limitin els efectes tòxics.

Els pacients amb MM inevitablement progressen i recauen. Tot i que els pacients en recaiguda poden assolir respostes a tractaments antimieloma subsegüents, la durada de la resposta decreix amb les recaigudes successives, fins que es desenvolupa malaltia resistent.

L'estratègia de tractament en l'MM en recaiguda o refractari es decideix principalment en funció del tractament previ, l'edat del pacient, les comorbiditats que presenti, la condició física, la presència de característiques de malaltia agressiva (malaltia extramedul·lar, pancitopènia o augment ràpid de la càrrega tumoral/lesions òssies) i el perfil citogenètic. L'objectiu és controlar la malaltia tant de temps com sigui possible, ja que el tractament no és curatiu.

Els pacients en recaiguda i/o refractaris reben normalment tractament de rescat (si és possible, aquest pot incloure un TAPH o un trasplantament al·logènic) fins a la recaiguda o toxicitat i llavors passen a la següent opció de rescat. Recentment, l'EMA ha aprovat diversos fàrmacs en el context de l'MM en recaiguda o refractari, alguns d'ells amb nous mecanismes d'acció (carfilzomib, elotuzumab, ixazomib, panobinostat i daratumumab).

La malaltia refractària a vegades pot ser tractada amb un agent amb el qual s'havia desenvolupat resistència, si aquest s'utilitza en combinació amb altres compostos que produeixen un efecte sinèrgic antimieloma. En les recaigudes posteriors, quan els pacients han estat tractats amb bortezomib i almenys un IMiD, hi ha opcions limitades de tractament, i quan es tornen doblement refractaris el resultat és molt pobre.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament ⁸

Taula 1. Característiques del medicament

Carfilzomib (Kyprolis [®])	
Laboratori	Amgen Europe B.V.
Presentacions	Kyprolis [®] 60 mg pols per a solució per a perfusió
Excipients de declaració obligatòria	Sodi
Codi ATC/ Grup terapèutic	L01XX45/ Altres agents antineoplàsics
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA), medicament orfe
Data de comercialització	01/11/2016
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/8FX7mS>) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Carfilzomib és un tetrapèptid amb un grup epoxicetona inhibidor del proteasoma que s'uneix de forma selectiva i irreversible a la treonina, a l'extrem N terminal dels llocs actius del proteosoma 20S, el nucli proteolític del proteasoma 26S, i que mostra poca o cap activitat enfront a altres tipus de proteases. Carfilzomib va presentar activitat antiproliferativa i proapoptòtica als models preclínic de tumors hematològics. En animals, carfilzomib va inhibir l'activitat del proteasoma a la sang i als teixits i va retardar el creixement tumoral en models de mieloma múltiple. *In vitro*, carfilzomib va presentar una neurotoxicitat mínima i una reacció mínima a les proteases no proteosòmiques.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS:

En combinació amb lenalidomida i dexametasona (19/11/2015) o dexametasona sola (29/06/2016) per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que han rebut com a mínim un tractament previ.

FDA (20/07/2012)

- En combinació amb dexametasona o lenalidomida més dexametasona per al tractament de pacients amb mieloma múltiple en recaiguda o refractari que han rebut d'una a tres línies de tractament prèvies. (21/01/2016)
- En monoteràpia per al tractament de pacients amb mieloma múltiple en recaiguda o refractari que han rebut una o més línies de tractament. (21/01/2016)

A diferència de l'EMA, a l'FDA carfilzomib també està aprovat en monoteràpia.

3.3. Posologia i forma d'administració

Carfilzomib s'ha d'administrar per via endovenosa en una perfusió de 10 minuts quan s'administra en combinació amb lenalidomida i dexametasona i en una perfusió de 30 minuts quan s'administra en combinació amb dexametasona. Es pot administrar el vial després de reconstituir-lo o diluït en glucosa 5%, no s'ha d'administrar com a bolus.

S'ha de calcular la dosi segons la superfície corporal fins a un màxim de 2,2 m².

Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona: cicles de 28 dies

- Carfilzomib (via endovenosa [EV]):
 - o Dosi inicial: 20 mg/m² (dosi màxima 44 mg) al cicle 1, dies 1 i 2.
 - o Si es tolera la dosi inicial: 27 mg/m² (dosi màxima 60 mg) dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1.
 - o Cicles 2-12: 27 mg/m² dies 1,2,8,9,15 i 16
 - o Cicles ≥13: 27 mg/m² dies 1,2,15 i 16
- Lenalidomida (via oral [VO]): 25 mg/dia els dies 1-21.
- Dexametasona (VO o EV): 40 mg/dia els dies 1, 8, 15 i 22. Administrar entre 30 minuts i 4 hores abans de carfilzomib.

El tractament pot continuar fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. El tractament amb aquest esquema durant més de 18 cicles s'ha de basar en l'avaluació individual del balanç benefici/risc, ja que les dades de tolerabilitat i toxicitat durant més de 18 cicles són limitades.

Carfilzomib-dexametasona: cicles de 28 dies

- Carfilzomib (EV):
 - o Dosi inicial: 20 mg/m² (dosi màxima 44 mg) al cicle 1, dies 1 i 2.
 - o Si es tolera la dosi inicial: 56 mg/m² (dosi màxima 123 mg) dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1.
 - o Cicles ≥2: 56 mg/m² dies 1,2,8,9,15 i 16.
- Dexametasona (VO o EV): 20 mg els dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23. Administrar entre 30 minuts i 4 hores abans de carfilzomib.

El tractament pot continuar fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

En els dos esquemes de tractament, es requereix una hidratació adequada abans d'administrar la dosi al cicle 1, especialment en pacients amb un risc elevat de síndrome de lisi tumoral o toxicitat renal i s'ha de considerar l'administració de profilaxi antivírica per disminuir el risc de reactivació d'herpes zòster. Es recomana administrar profilaxi antitrombòtica..

En els dos esquemes de tractament, la posologia es manté o modifica en funció de les toxicitats presentades (veure fitxa tècnica: <https://goo.gl/8FX7mS>).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials.

Pacients d'edat avançada	La incidència d'alguns efectes adversos als assaigs clínics va ser major en pacients ≥ 75 anys en comparació amb els que tenien < 75 anys.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i eficàcia.
Insuficiència renal	Els pacients amb insuficiència renal moderada o greu es van incloure en els estudis de carfilzomib en combinació amb dexametasona, però van ser exclosos dels estudis de carfilzomib en combinació amb lenalidomida. No es recomana un ajust de la dosi inicial de carfilzomib en els pacients amb insuficiència renal prèvia lleu, moderada o greu o en els pacients amb diàlisi crònica. En cas de diàlisi, carfilzomib s'ha d'administrar després d'aquesta. En els estudis de fase 3, la incidència d'efectes adversos d'insuficiència renal aguda va ser major en pacients amb un aclariment de creatinina basal menor.
Insuficiència hepàtica	La farmacocinètica de carfilzomib no s'ha avaluat en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Tenint en compte les dades farmacocinètiques disponibles, no es recomana un ajust de la dosi inicial en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada.
Embaràs i lactància	No hi ha dades de l'ús de carfilzomib en dones embarassades. Tenint en compte el seu mecanisme d'acció i resultats en animals, pot produir efectes perjudicials pel fetus. No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs a no ser que el benefici potencial superi clarament el risc potencial per al fetus. Es desconeix si els metabòlits de carfilzomib s'excreten a la llet materna. La lactància està contraindicada durant i almenys 2 dies després de finalitzar el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Distribució	El volum de distribució mitjà en l'estat estable d'una dosi de 20 mg/m^2 de carfilzomib va ser de 28 L. <i>In vitro</i> , la unió de carfilzomib a les proteïnes plasmàtiques humanes va ser, en promig, del 97% sobre l'interval de concentració de 0,4 a 4 micromolar.
Metabolisme	Carfilzomib es va metabolitzar ràpida i extensament. Els metabòlits predominants determinats en el plasma humà i en l'orina van ser fragments peptídics i el diol de carfilzomib, produïts per l'escissió per peptidases i la hidròlisi dels epòxids. Els mecanismes mediatos pel citocrom P450 van tenir un paper menor. Es desconeix l'activitat biològica dels metabòlits.
Eliminació	Després de l'administració intravenosa de dosis $\geq 15 \text{ mg/m}^2$, carfilzomib va ser eliminat ràpidament de la circulació sistèmica amb una semivida ≤ 1 hora al dia 1 del cicle 1. L'aclariment sistèmic va ser d'entre 151 i 263 l/hora, i va superar el flux sanguini hepàtic, indicant que es va eliminar en gran part extrahepàticament. Carfilzomib s'elimina principalment mitjançant el metabolisme amb l'excreció posterior dels seus metabòlits en l'orina.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de carfilzomib en el tractament del mieloma múltiple prové de 2 estudis pivot fase III.

Estudis pivot:

- Estudi ASPIRE/ PX-171-009 (NCT01080391) ^{9,10,11,12,13,14,15}
- Estudi ENDEAVOR/ 2011-003 (NCT01568866) ^{16,17,18,19,20,21}

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 4. Característiques dels estudis ASPIRE i ENDEAVOR

	Estudi ASPIRE	Estudi ENDEAVOR
Disseny	Fase 3, aleatoritzat (1:1), obert, multicèntric, de superioritat.	
Nombre de pacients	792 pacients	929 pacients
Criteris d'estratificació	-Nivell de β 2-microglobulina (<2,5 mg/L vs. \geq 2,5 mg/L) -Tractament previ amb bortezomib (no vs. si) -Tractament previ amb lenalidomida (no vs. si)	-Tractament previ amb inhibidor del proteasoma (si vs. no) -Estadi <i>International Staging System</i> (ISS) (I vs. II-III) -Línies de tractament previ (1 vs. 2 o 3) -Via d'administració de bortezomib (endovenós vs. subcutani) si grup bortezomib
Criteris d'inclusió	-MM simptomàtic definit per \geq 1 dels criteris següents (21 dies previs a l'aleatorització): <ul style="list-style-type: none"> • Presència de quantitats medibles de proteïna M en sèrum o en orina de 24h (proteïna M sèrica \geq 0,5 g/dL o proteïna de Bence-Jones en orina \geq200 mg/24h) • En els pacients amb paraproteïna IgA, valors qIgA \geq750 mg/dL, per assegurar la mesura de la banda M com a paràmetre de seguiment -Malaltia mesurable. -En progressió o recaiguda. -ECOG 0-2. -Haver rebut 1-3 línies de tractament prèvies. -Haver assolit resposta a almenys un tractament previ (definit com a reducció \geq 25% en la proteïna M o proteïnes totals). -Esperança de vida \geq 3 mesos.	-MM simptomàtic definit per \geq 1 dels criteris següents (21 dies previs a l'aleatorització): <ul style="list-style-type: none"> • Proteïna M sèrica \geq 0,5 g/dL • Proteïna M en orina \geq200 mg/24h • En pacients sense proteïna M detectable en sèrum o orina, cadenes lleugeres lliures a sèrum >100 mg/L i una ràtio Kappa/Lambda anormal • En els pacients amb paraproteïna IgA, valors qIgA \geq750 mg/dL -Malaltia mesurable. -En progressió o recaiguda. -ECOG 0-2. -Haver rebut 1-3 línies de tractament prèvies (el tractament d'inducció seguit de TPH i tractament de consolidació/manteniment es considera com a 1 línia). -Els pacients havien de tenir almenys una resposta parcial (RP) a almenys una línia de tractament previ. -Es permetia la teràpia prèvia amb bortezomib o carfilzomib si el pacient tenia almenys una RP a aquest tractament previ, no havia aturat el tractament per toxicitat i havia tingut almenys un interval lliure de tractament de 6 mesos des de l'última dosi rebuda. -Fracció d'ejecció del ventricle esquerre \geq 40%. -Aclariment de creatinina \geq 15 ml/min en els 21 dies previs a l'aleatorització.
Criteris d'exclusió	-Pacients que hagin progressat durant el tractament amb bortezomib. -Intolerància a lenalidomida+dexametasona, i aquells tractats amb lenalidomida+dexametasona que van progressar en els 3 primers mesos de tractament, o en qualsevol moment si aquesta era la teràpia més recent. -Neuropatia perifèrica grau 3 o 4 (o grau 2 amb dolor) en els 14 dies abans de l'aleatorització. -Insuficiència cardíaca classe III o IV de la <i>New York Heart Association</i> .	-MM de subtipus IgM -Tractament amb glucocorticoides (prednisona >30 mg/d o equivalent) en els 14 dies previs a l'aleatorització -Neuropatia perifèrica grau 3 o 4 (o grau 2 amb dolor) en els 14 dies abans de l'aleatorització. -Insuficiència cardíaca classe III o IV de la <i>New York Heart Association</i> . -Síndrome mielodisplàsica.

Grup intervenció	<p>CLd (n=396): carfilzomib+lenalidomida+dexametasona (cicle 28 dies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib: infusió de 10 min. <ul style="list-style-type: none"> o Cicle 1: dosi inicial 20 mg/m² dies 1-2 i 27 mg/m² dies 8,9,15 i 16 si s'ha tolerat la dosi inicial. o Cicles 2-12: 27 mg/m² dies 1,2,8,9,15 i 16 o Cicles 13-18: 27 mg/m² dies 1,2,15 i 16 - Lenalidomida: 25 mg/d VO dies 1-21 - Dexametasona: 40 mg/d VO o EV dies 1,8,15 i 22 <p>A partir del cicle 18 es continuava només amb lenalidomida+dexametasona fins a progressió, toxicitat inacceptable o retirada del consentiment per part del pacient. Els pacients rebien profilaxi antitrombòtica i antiviral profilàctica.</p>	<p>Cd (n=464): carfilzomib+dexametasona (cicle 28 dies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib: infusió de 30 min. <ul style="list-style-type: none"> o Cicle 1: 20 mg/m² dies 1-2 i 56 mg/m² dies 8,9,15 i 16 o Cicles posteriors: 56 mg/m² dies 1,2,8,9,15 i 16 - Dexametasona: 20 mg/d VO o EV dies 1,2,8,9,15,16,22 i 23 <p>Tractament fins a progressió, toxicitat inacceptable o retirada del consentiment per part del pacient. Els pacients rebien teràpia antiviral i inhibidors de la bomba de protons.</p>
Grup control	<p>Ld (n=396): lenalidomida+dexametasona (cicle 28 dies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomida: 25 mg/dia VO dies 1-21 - Dexametasona: 40 mg/d VO o EV dies 1,8,15 i 22 <p>Tractament fins a progressió, toxicitat inacceptable o retirada del consentiment per part del pacient. Els pacients rebien profilaxi antitrombòtica i antiviral profilàctica.</p>	<p>Bd (n=465): bortezomib+dexametasona (cicle 21 dies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib: 1,3 mg/m² SC o bolus EV dies 1,4,8 i 11 - Dexametasona: 20 mg/d VO o EV dies 1,2,4,5,8,9,11 i 12 <p>Tractament fins a progressió, toxicitat inacceptable o retirada del consentiment per part del pacient. Els pacients rebien teràpia antiviral i inhibidors de la bomba de protons.</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència lliure de progressió (SLP) / anàlisi ITT	
Càlcul de mida mostral	<p>Es va estimar que es necessitaven 526 esdeveniments d'SLP per proporcionar el 90% de potència per detectar una HR=0,75 per al règim de CLd comparat amb Ld. S'esperava una mediana d'SLP d'11,2 mesos per al braç Ld basat en els resultats de dos estudis de fase 3 d'Ld en pacients amb MM en recaiguda que havien rebut d'1 a 3 tractaments previs (Dimopoulos 2007; Weber 2007). La mostra planificada originalment era de 700 pacients per assolir els esdeveniments requerits d'SLP en 36 mesos, suposant 18 mesos de reclutament i 18 mesos de seguiment addicional. Després de la primera anàlisi intermèdia, la mostra es va augmentar a aproximadament 780 pacients per disminuir el temps per a assolir el nombre requerit d'esdeveniments.</p>	<p>Es va estimar que 526 esdeveniments d'SLP proporcionarien un 90% de potència per detectar una HR=0,75 amb una taxa global d'error tipus I de 0,025. Es va calcular una mostra de 888 pacients. Assumpcions addicionals per al càlcul de la mostra: distribució exponencial de l'SLP, mediana d'SLP de 10 mesos per a Bd i taxa del 3% de pèrdues de seguiment. L'anàlisi final d'SG s'havia de dur a terme després d'aproximadament 496 morts. Aquestes haurien de proporcionar una potència del 69% per detectar una HR=0,8 per a Cd vs. Bd, amb un nivell de significació unilateral de 0,025 i 2 anàlisis intermèdies d'SG. Això està basat en dades històriques i sota l'assumpció d'una mediana d'SG de 29,8 mesos per al braç de Bd i la distribució exponencial d'SG (Richardson 2005).</p>

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs clínics

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	<p>Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa, el que passi primer.</p> <p><u>Estudi ASPIRE</u>: Avaluada pel comitè de revisió independent. Basat en els criteris de l'<i>International Myeloma Working Group – Uniform Response (IMWG-UR)</i>* i de l'<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)</i>**.</p> <p><u>Estudi ENDEAVOR</u>: Avaluada pel comitè de revisió independent. Basat en els criteris de l'IMWG-UR. També es van realitzar anàlisis de suport pel patrocinador utilitzant l'<i>Onyx Response Computational Assessment (ORCA)</i>.</p>
Variables secundàries	Comentaris
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de resposta global (TRG)	Proporció de pacients que van assolir una millor resposta de resposta completa estricta (RCE), resposta completa (RC), molt bona resposta parcial (MBPR), resposta parcial (RP), basat en els criteris de l'IMWG-UR.
Durada de la resposta (DR)	Temps des de la resposta inicial (RP o millor) fins a la data de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa.
Qualitat de vida	<p><u>Estudi ASPIRE</u>: avaluada per l'EORTC-QLQ-C30 escala d'estat de salut global/QoL. Exploratori: altres subescales de l'EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 (qüestionari per a MM).</p> <p><u>Estudi ENDEAVOR</u>: avaluada per l'EORTC-QLQ-C30 escala d'estat de salut global/QoL. També es van analitzar altres subescales de l'EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20. També es va analitzar la puntuació FACT/GOG-Ntx.</p>

*Criteris IMWG, es classifica la resposta en: resposta completa estricta, resposta completa, molt bona resposta parcial, resposta parcial, resposta mínima, malaltia estable i progressió de la malaltia.

**Criteris EBMT, es classifica la resposta en: resposta completa, resposta quasi completa, resposta parcial, resposta mínima, malaltia estable i progressió de la malaltia.

Característiques dels pacients inclosos

Estudi ASPIRE

Les característiques basals van ser similars en els dos grups. La mediana d'edat va ser de 64 anys (65-74 anys: 37,5%; >75 anys: 12,1%). La majoria dels pacients (90,5%) presentaven un ECOG 0-1 i l'aclariment de creatinina basal va ser ≥ 50 ml/min (50% >80 ml/min). Aproximadament el 50% dels pacients tenien algun antecedent de neuropatia. El 13% dels pacients presentaven mutacions d'alt risc citogenètic.

Els pacients van rebre una mediana de 2 tractaments previs, amb una mediana d'11 mesos des de l'últim règim administrat. El 28,9% de pacients havien sigut refractaris al tractament previ, que en el 11,9% dels casos s'havia administrat en els 60 dies anteriors a l'inici de l'assaig clínic. El 57,2% dels pacients havien recaigut després d'haver rebut altres tractaments antineoplàstics. Els tractaments antineoplàstics previs més freqüents van ser dexametasona (98%), talidomida (44%), ciclofosfamida (45%), bortezomib (66%), la combinació de bortezomib amb immunomoduladors (36%) i lenalidomida (20%).

Estudi ENDEAVOR

Les característiques basals dels pacients van ser similars entre els braços de tractament. La mediana d'edat va ser de 65 anys (65-74 anys: 38%; >75 anys: 15,4%). La majoria dels pacients (93,4%) presentaven un ECOG 0-1 i l'aclariment de creatinina basal era >80 ml/min en un 41,1% dels casos. Aproximadament el 50% dels pacients tenien algun antecedent de neuropatia, si bé la proporció al braç de bortezomib va ser major (46,3% vs. 52,2%). El 21-24% dels pacients presentava alt risc citogenètic.

Tots els pacients havien rebut prèviament tractament sistèmic, el 50% un únic règim i més de la meitat havien rebut un trasplantament (la majoria autòleg). La mediana de línies prèvies va ser de 2. El 54% dels pacients havien rebut tractament previ amb bortezomib (0,3% amb carfilzomib) i el 38% amb lenalidomida. El percentatge de pacients refractaris al tractament previ va ser del 40%, amb un 25% de pacients refractaris a lenalidomida i un 4% refractaris a bortezomib.

Taula 6. Resultats dels estudis ASPIRE i ENDEAVOR

Variable principal	ESTUDI ASPIRE (tall de dades: 16 juny 2014) – Dades EPAR		ESTUDI ENDEAVOR (tall de dades: 10 novembre 2014) – Dades EPAR	
	CLd (n=396)	Ld (n=396)	Cd (n=464)	Bd (n=465)
SLP mediana (mesos) (IC95%)	26,1 (23,2-30,3)	16,6 (14,5-19,4)	18,7 (15,63-NA)	9,4 (8,39-10,39)
HR (IC95%); p	0,659 (0,553-0,784); <0,001 [∞]		0,533 (0,437-0,651); <0,0001	
SLP mediana (mesos) (IC95%)			17,6 (15,1-20,3)	9,4 (8,4-10,3)
HR (IC95%); p			0,504 (0,421-0,602); <0,0001 ^{††}	
Variables secundàries				
SG mediana (mesos) (IC95%)	48,3 (42,4-52,8)	40,4 (33,6-44,4)	47,6 (42,5-NA)	40 (32,6-42,3)
HR (IC95%); p	0,794 (0,667-0,945); 0,0045 [∞]		0,791 (0,648-0,964); 0,010 [‡]	
Taxa resposta global:	87,1%	66,7%	76,9%	62,6%
- RC estricta	14,1%	4,3%	1,7%	1,9%
- RC	17,7%	5,1%	10,8%	4,3%
- MBPR	38,1%	31,1%	41,8%	22,4%
- RP	17,2%	26,3%	22,4%	33,8%
OR (IC95%); p	3,472 (2,411-5,001); <0,0001		2,032 (1,519-2,718); <0,0001	
Durada de la resposta, mediana (mesos) (IC95%)	28,6 (24,9-31,3)	21,2 (16,7-28,8)	21,3 (21,28-NA)	10,4 (9,28-13,85)

NA: no assolida

[∞] Tall de dades 28 abril 2017

^{††} Dades avaluades per l'investigador. Es va realitzar una anàlisi *ad hoc* de l'SLP utilitzant una data de tall de 3 de març 2016 amb un tall de dades retrospectiu de 28 d'abril 2015. També es va fer una avaluació per ORCA que va obtenir resultats concordants.

[‡] Tall de dades 3 gener 2017

En els dos estudis, es van fer anàlisis de sensibilitat que van demostrar una alta concordància entre ells, amb resultats similars en cadascun dels braços de l'estudi per a l'SLP.

Estudi ENDEAVOR: basant-se en els resultats d'SLP de l'anàlisi intermèdia, el comitè independent de revisió de dades va recomanar aturar l'assaig per eficàcia. No obstant, continua el monitoratge de dades de seguretat i supervivència a llarg termini.

Figura 1. Estudi ASPIRE. Supervivència lliure de progressió (tall de dades 28 abril 2017)

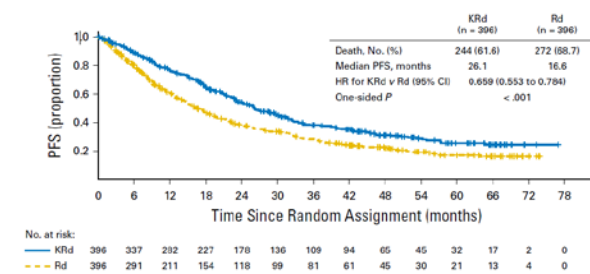
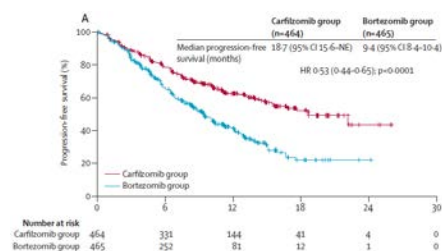


Figura 2. Estudi ENDEAVOR. Supervivència lliure de progressió (tall de dades 10 novembre 2014)



Resultats de subgrups:

Estudi ASPIRE

Els resultats dels subgrups en general van ser consistents amb els de la població global.

S'han publicat anàlisis *post-hoc* d'alguns subgrups de pacients dels que s'extreuen els següents resultats i conclusions:

- Pacients d'alt risc (portadors de translocacions (4;14) i (14;16) i deleció 17p: n=100)¹¹:
 - o CLd té un perfil benefici-risc favorable independentment del risc citogenètic.
 - o CLd millora però no elimina el mal pronòstic associat amb la citogenètica d'alt risc.
- Segons edat (<70 anys: n=574; ≥70 anys: n=218)¹²:
 - o CLd té un perfil benefici-risc favorable en pacients ≥70 anys.
 - o Els esdeveniments adversos cardiovasculars grau ≥3 i les discontinuacions per aquesta causa al grup CLd, van ser més freqüents en els pacients ≥70 anys que en els <70 anys.
 - o En els pacients ≥70 anys es va veure una disminució de les puntuacions de qualitat de vida respecte al valor basal en el grup CLd i el grup control. En els pacients <70 anys es va veure una millora de la qualitat de vida, que va ser més gran al grup CLd que al control.
- Segons el tractament previ (1 línia prèvia: n=341; ≥2 línies prèvies: n=451; bortezomib previ: n=521; lenalidomida prèvia: n=157; talidomida prèvia: n=347)¹³:
 - o CLd té un perfil benefici-risc favorable en pacients amb 1 o ≥2 línies prèvies de tractament i en els pacients que han rebut prèviament bortezomib, lenalidomida o talidomida.

Estudi ENDEAVOR

Els resultats dels subgrups en general van ser consistents amb els de la població global, excepte en els pacients refractaris a lenalidomida on el benefici és menys clar (SLP HR=0,80 [IC95% 0,57-1,11]) tot i que sembla haver-hi una resposta superior en aquells tractats amb Cd que en aquells tractats amb Bd (61,9% vs. 54,9%).

S'han publicat anàlisis *post-hoc* d'alguns subgrups de pacients dels que s'extreuen els següents resultats i conclusions:

- Segons el tractament previ (1 línia prèvia: n=464; ≥2 línies prèvies: n=465; bortezomib previ: n=502; lenalidomida prèvia: n=354)¹⁷:
 - o Cd millora els resultats comparat amb Bd independentment del nombre de línies prèvies o l'exposició prèvia a bortezomib o lenalidomida.
- Segons risc citogenètic (alt risc: n=210; risc estàndard: n=575)¹⁸:
 - o Cd era superior a Bd independentment del risc citogenètic.
- Segons edat (<65 anys: n=433; 65-74 anys: n=353; ≥75 anys: n=143)¹⁹:
 - o Cd era superior a Bd independentment del grup d'edat.
 - o Ambdós grups van tenir una toxicitat acceptable en els pacients d'edat avançada. Es van produir més esdeveniments adversos grau ≥3 a Cd (incloent insuficiència cardíaca, hipertensió, anèmia i recompte baix de limfòcits).

Qualitat de vida:

Estudi ASPIRE

L'ompliment dels qüestionaris QLQ-C30 Global Health Status/QoL (GHS/QoL) a nivell basal va ser molt similar entre els braços d'estudi (94,9% CLd vs. 93,2% Ld). Un 47,3% dels pacients van completar el qüestionari al cicle 18. Una proporció més elevada de pacients aleatoritzats a CLd van completar el qüestionari a cada cicle en comparació amb els pacients del braç Ld. Els qüestionaris es completaven fins al cicle 18 o fins a la progressió o mort, el que passés abans, i al final del tractament. Atès que hi va haver més pacients que van progressar al braç Ld, s'esperava una diferència en el percentatge de compliment entre els braços.

Els pacients tractats amb CLd van reportar una millora de l'estat de salut global amb puntuacions més altes del GHS/QoL durant 18 cicles de tractament comparat amb Ld. La diferència mínima important (MID, per les seves sigles en anglès) és de 5 punts d'acord amb la literatura, i aquesta es va assolir al cicle 12 (5,56) i s'hi va apropar al cicle 18 (4,81) quan es comparava CLd i Ld. Una major proporció de pacients de CLd va assolir la definició de responent del GHS/QoL (millora ≥ 5 punts) amb diferències estadísticament significatives al cicle 12 (CLd 25,5% vs. Ld 17,4%) i 18 (CLd 24,2% vs Ld 12,9%). No hi va haver diferències entre grups en les altres subescales preespecificades a l'estudi. Es conclou que CLd millora la qualitat de vida segons el qüestionari GHS/QoL sense afectar negativament els símptomes reportats pels pacients, quan es compara amb Ld.

Estudi ENDEAVOR

Algunes subescales de l'EORTC QLC-C30 i el QLQ-MY20 avaluades fins a la setmana 72 van presentar diferències estadísticament significatives entre carfilzomib i bortezomib indicant una millor qualitat de vida amb carfilzomib. No obstant, aquestes diferències que eren de 3,51, -1,89, -2,35 i -2,33 per a les subescales QLQ-C30 d'estat de salut global, fatiga i dolor i efectes adversos del tractament del QLQ-MY20, respectivament, no van excedir l'MID de 5 unitats. Això també es va observar en anàlisis similars de la subescala de "preocupacions addicionals" de l'avaluació funcional de neurotoxicitat (FACT/GOG-Ntx), on hi va haver una diferència estadísticament significativa de 0,84 entre carfilzomib i bortezomib (en un rang de puntuació de 0 a 44). L'informe de l'estudi clínic indica que l'MID no es coneix, però s'ha suggerit que podria ser de 3,3 a 4,4.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

*Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma.*²²

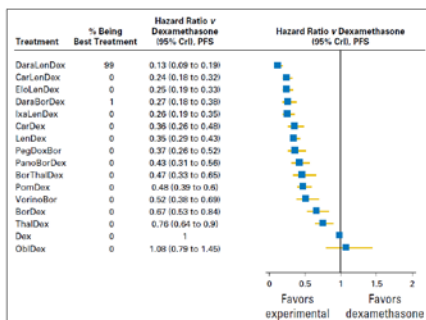
Revisió sistemàtica que inclou 17 assaigs clínics aleatoritzats i controlats, contenint 18 opcions de tractament disponibles per al tractament de l'MM en recaiguda i/o refractari. Entre aquestes opcions s'inclouen combinacions amb els fàrmacs aprovats més recentment en aquesta indicació (carfilzomib, daratumumab, elotuzumab i ixazomib). L'evidència va ser sintetitzada utilitzant una metaanàlisi en xarxa convencional.

La combinació daratumumab-lenalidomida-dexametasona es va identificar com el millor tractament en la comparació amb dexametasona. Era més favorable en termes d'HR per SLP (0,13; interval creïble 95%: 0,09-0,19) i probabilitat de ser el millor (99% de les simulacions).

Les tres millors opcions de tractament eren règims de combinació triple, i totes eren combinacions amb lenalidomida-dexametasona. Els millors resultats respecte a les combinacions amb bortezomib, podrien ser deguts a que lenalidomida s'administra de forma continua fins a la progressió de la malaltia mentre que bortezomib s'administra en un nombre fix de cicles que resulta en una durada més curta del tractament.

Cal prendre amb precaució els resultats d'aquesta anàlisi ja que algunes de les limitacions que presenta són que els estudis inclosos presenten diferents durades de seguiment, disseny i característiques de les poblacions. A més, a l'anàlisi no s'inclouen variables de seguretat o qualitat de vida.

Figura 3. Forest plot dels resultats de la metaanàlisi en xarxa



Bor: bortezomib; Car: carfilzomib; CrI: interval creïble; Dara: daratumumab; Dex: dexametasona; Elo: elotuzumab; Ixa: ixazomib; Len: lenalidomida; Obl: oblimersen; Pano: panobinostat; PegDox: doxorubicina liposomal pegilada; PFS: supervivència lliure de progressió; Pom: pomalidomida; Thal: talidomida; Vorino: vorinostat.

*Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients.*²³

Es va fer una revisió sistemàtica i 2 metaanàlisi estàndard de comparació per parells (incloent 16 estudis) i una metaanàlisi en xarxa (NMA) (incloent 18 estudis).

Les metaanàlisis per parells van mostrar que els règims de tractament de 3 fàrmacs (amb bortezomib o un IMiD de base) eren superiors en SLP i TRG als règims de 2 fàrmacs. No obstant, només els règims basats en IMiD amb anticossos monoclonals o IPs demostraven un clar avantatge en termes d'SG.

L'NMA va mostrar que un règim basat en IMiD associat a un anticòs monoclonal anti-MM (preferiblement) o un IP tenia la major probabilitat de ser més efectiu en termes d'SLP amb menys toxicitat, seguit de prop pel grup de carfilzomib. La combinació de daratumumab-lenalidomida-dexametasona es classificava com el primer règim en termes d'SLP, SG, i TRG amb un bon perfil de seguretat. L'NMA suggereix, a més, que els règims de tractament haurien de tenir un IMiD de base.

Cal prendre amb precaució els resultats d'aquestes anàlisis ja que algunes de les limitacions que presenten són que les dades s'obtenien d'estudis publicats enlloc de registres de pacients individuals o l'heterogeneïtat que presenten els agents i característiques de les poblacions dels estudis inclosos a l'anàlisi.

Figura 4. Valors SUCRA per a cada règim respecte a SLP, SG, TRG, RC i toxicitat

	PFS	OS	ORR	CR	TOX	average	ranking
DAR+IMiDs+DEX	0.894	0.813	0.748	0.583	0.561	0.7198	1
CARF+IMiDs+DEX	0.572	0.662	0.691	0.635	0.607	0.6334	2
DAR+BORT+DEX	0.894	0.537	0.691	0.634	0.381	0.6154	3
BORT+IMiDs+DEX	0.636	0.758	0.58	0.575	0.436	0.597	4
ELO+IMiDs+DEX	0.563	0.681	0.545	0.292	0.678	0.5518	5
CARF+DEX	0.675	0.505	0.602	0.81	0.385	0.5514	6
ELO+BORT+DEX	0.458	0.737	0.449	0.464	0.602	0.542	7
IXA+IMiDs+DEX	0.516		0.46	0.498	0.642	0.529	8
BEV+BORT	0.441	0.711	0.491	0.49	0.449	0.5164	9
PAN+BORT+DEX	0.562	0.431	0.479	0.607	0.289	0.4736	10
VOR+BORT	0.417	0.443	0.584	0.548	0.314	0.4612	11
PLD+BORT	0.597	0.342	0.439	0.58	0.299	0.4514	12
IMiDs+/-DEX	0.284	0.443	0.317	0.359	0.666	0.4138	13
SILT+BORT	0.344	0.092	0.489	0.568	0.337	0.366	14
BORT+/-DEX	0.201	0.264	0.37	0.461	0.441	0.3474	15
DEX	0.006	0.081	0.066	0.006	0.333	0.2364	16

SUCRA: surface under the cumulative ranking curve

BEV: bevacizumab; BORT: bortezomib; CARF: carfilzomib; DAR: daratumumab; DEX: dexametasona; ELO: elotuzumab; IMiD: agent immunomodulador; IXA: ixazomib; PAN: panobinostat; PLD: doxorubicina liposomal pegilada; SILT: siltuximab; VOR: vorinostat.

Worse  Better

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos^{8,9,10,15,16,17,21}

Les reaccions adverses (RA) més freqüents (>20%) de carfilzomib van ser: anèmia, fatiga, diarrea, trombocitopènia, nàusees, pírèxia, dispnea, infeccions del tracte respiratori, tos i edema perifèric.

Les RA més greus que es poden produir durant el tractament amb carfilzomib són: toxicitat cardíaca, toxicitats pulmonars, hipertensió pulmonar, dispnea, hipertensió, incloent crisis hipertensives, insuficiència renal aguda, síndrome de lisi tumoral, reaccions a la perfusió, trombocitopènia, toxicitat hepàtica, síndrome d'encefalopatia posterior reversible (SEPR) i púrpura trombocitopènica trombòtica/síndrome urèmic hemolític (PTT/SHU).

Esdeveniments adversos més freqüents

Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents descrits als estudis pivot es mostren a la taula 7.

A l'estudi ASPIRE, la durada mediana del tractament va ser de 72 setmanes pel grup CLd (85 setmanes per Ld) i de 57 setmanes pel grup Ld.

A l'estudi ENDEAVOR, la durada mediana del tractament va ser de 48 setmanes (12 cicles) pel grup Cd i de 27 setmanes (8 cicles) pel grup Bd. La durada mitjana del tractament va ser de 50,6 setmanes (12,6 cicles) pel grup Cd i de 34,9 setmanes (10,7 cicles) pel grup Bd.

Taula 7. Esdeveniments adversos descrits als assaigs clínics

Esdeveniment advers	Estudi ASPIRE*				Estudi ENDEAVOR**			
	CLd (n=392)		Ld (n=389)		Cd (n=463)		Bd (n=456)	
	Qualsevol grau	Grau≥3	Qualsevol grau	Grau≥3	Qualsevol grau	Grau≥3	Qualsevol grau	Grau≥3
Qualsevol EA	98%	87%	97,9%	83,3%	99%	81%	99%	71%
EA hematològics								
Anèmia	43,1%	18,6%	40,6%	17,5%	43%	16%	28%	10%
Neutropènia	40,1%	31,1%	35%	27,5%	5,8%	0,4%	5,5%	0,4%
Disminució recompte limfòcits	ND	ND	ND	ND	9%	6%	3,9%	2%
Trombocitopènia	29,3%	16,8%	24,2%	13,1%	22%	9%	18%	9%
EA no hematològics								
Diarrea	44,243%	4,6%	37,3%	4,4%	36%	4%	41,6%	9%
Fatiga	33,4%	8,2%	31,9%	6,7%	32%	7%	31%	8%
Tos	29,6%	0,3%	18%	0	28%	0	16%	<1%
Pirèxia	29,8%	1,8%	21,6%	0,8%	32%	3%	31%	1%
Infecció del tracte respiratori superior	30,1%	2,3%	20,8%	1%	26%	2%	18%	1%
Hipopotassèmia	29,6%	10,5%	14,9%	5,9%	13%	2,4%	11,4%	3,7%
Espasmes musculars	27%	1,3%	21,1%	1%	20%	<1%	6%	1%
Pneumònia	23,2%	16,1%	17%	12,1%	11,4%	9%	11,6%	8,5%
Infecció viral del tracte respiratori superior	20,4%	0,3%	17,5%	0	ND	ND	ND	ND
Edema perifèric	21,7%	1,3%	19,3%	0,5%	25%	1%	19%	1%
Nasofaringitis	21,4%	0,3%	16,2%	0	17,4%	<1%	13,4%	<1%
Restrenyiment	20,7%	0,3%	18%	0,5%	16,2%	<1%	28%	2%
Dispnea	19,6%	2,8%	14,9%	1,8%	32%	6%	14%	2%
Bronquitis	20,2%	2%	15,2%	3,1%	24%	3%	18%	3%
Neuropatia perifèrica	18,9%	2,8%	17,2%	3,1%	10%	1%	28,5%	6,1%
Hipertensió	17,1%	6,4%	8,7%	2,3%	32%	15%	10%	3%
Mal de cap	13,5%	ND	8%	ND	21%	1%	11%	1%
Mareig	12,2%	ND	11,3%	ND	9%	<1%	16%	1%
Nàusees	20,9%	0,8%	14,4%	1%	22%	2%	19%	1%
Insuficiència renal aguda	9,2%	3,8%	7,7%	3,3%	4,8%	6%	3,3%	3%
Augment de creatinina	6,6%	1,8%	3,9%	1%	12%	1%	6,1%	<1%
Trombosi venosa profunda	6,6%	1,8%	3,9%	1%	4,8%	ND	1,1%	ND
Insuficiència cardíaca	7,1%	4,3%	4,1%	2,1%	4,7%	2,8%	<1%	<1%
Cardiopatia isquèmica	6,9%	3,8%	4,6%	2,3%	3%	1,7%	2%	1,5%
Segona neoplàsia primària	4,1%	1,8%	3,13%	1,8%	6,3%	4,1%	1,5%	1,3%
Embolisme pulmonar	3,6%	3,1%	2,3%	2,3%	3%	ND	0,9%	ND
Parestèsia	ND	ND	ND	ND	10%	1%	16,6%	<1%
Neuropatia perifèrica sensitiva	ND	ND	ND	ND	5,8%	ND	15,1%	ND
Neuràlgia	ND	ND	ND	ND	3%	1%	16%	2%

Tall de dades del 16 de juny 2014 i del 28 de gener 2017.

**Dades acumulades fins el 30 juny 2015 i del tall de dades del 17 de gener 2017.

ND: no disponible

Esdeveniments adversos greus

Estudi ASPIRE: es van reportar EA greus en un 59,9% de pacients de CLd i en un 54% de pacients de Ld. La pneumònia va ser l'EA greu més freqüent (CLd 14,3% vs. Ld 11,1%). Altres EA greus que van produir-se freqüentment ($\geq 1,5\%$) van ser infecció respiratòria, pirèxia, embolisme pulmonar, trombosi venosa profunda, anèmia, bronquitis, neutropènia febril, insuficiència renal aguda, fibril·lació auricular, infart de miocardi, trombocitopènia i diarrea. Al tall de dades de gener 2017 la taxa d'EA greus era de 65,3% a CLd i 56,8% a Ld. La incidència ajustada per exposició va ser similar entre els dos grups (48,18 i 49,48 per 100 persones-anys d'exposició).

Estudi ENDEAVOR: es van reportar EA greus en un 59% de pacients de Cd i en un 40% de pacients de Bd, tot i que la incidència ajustada per exposició va ser similar entre els dos grups (67,9 i 65,8 per 100 persones-anys d'exposició, respectivament). La pneumònia va ser l'EA greu més freqüent (Cd 8% vs. Bd

9%). Altres EA greus que van produir-se freqüentment ($\geq 2\%$) van ser dispnea, pirèxia, insuficiència renal aguda, embolisme pulmonar i infecció del tracte respiratori.

Morts

Estudi ASPIRE: un 11,5% de pacients del grup CLd i un 10,8% del grup Ld van morir degut a EA. Els EA fatals emergents amb el tractament reportats en ≥ 2 pacients a CLd van ser: pneumònia (6 grup CLd i 3 grup Ld), sèpsia (3 grup CLd i 0 grup Ld), infart de miocardi (3 grup CLd i 2 grup Ld), síndrome de distrés respiratori agut (3 grup CLd i 1 grup Ld), mort (2 grup CLd i 2 grup Ld) i aturada cardíaca (2 grup CLd i 1 grup Ld). La incidència ajustada per exposició va ser similar entre els dos grups (5,09 i 6,23 per 100 persones-anys d'exposició).

Estudi ENDEAVOR: un 7% de pacients del grup Cd i un 5% del grup Bd van morir degut a EA, tot i que la incidència ajustada per exposició va ser similar entre els dos grups (5,83 i 5,98 per 100 persones-anys d'exposició, respectivament). Les infeccions i EA cardíacs van ser els EA fatals més freqüents en el braç de Cd en els 30 dies posteriors a l'última dosi.

Discontinuations per esdeveniments adversos

Estudi ASPIRE: un 15,3% dels pacients del grup CLd i un 17,7% del grup Ld van discontinuar el tractament per EA. Els EA que va portar més freqüentment a la discontinuació de carfilzomib van ser neutropènia, infeccions del tracte respiratori, bronquitis, trombocitopènia, pirèxia, diarrea i fatiga.

Estudi ENDEAVOR: un 22% dels pacients del grup Cd i un 20% del grup Bd van discontinuar carfilzomib o bortezomib per EA. L'EA que va portar més freqüentment a la discontinuació de carfilzomib va ser la insuficiència cardíaca (Cd 1,5% vs. Bd 0) i l'astènia (Cd 1,1% vs. Bd 0,4%).

Altres esdeveniments adversos d'interès

Són d'especial interès els EA cardiovasculars (insuficiència cardíaca, infart de miocardi, isquèmia cardíaca, arítmies cardíques, esdeveniments vasculars), EA pulmonars, insuficiència renal aguda, toxicitat hepàtica i insuficiència hepàtica, esdeveniments gastrointestinals, esdeveniments hematològics, neuropatia perifèrica, infeccions, reaccions infusionals, segones neoplàsies malignes primàries, hipertensió, PTT/SHU i microangiopatia trombòtica.

Una comparació dels EA al braç de Cd de l'estudi ENDEAVOR enfront el braç de CLd de l'estudi ASPIRE, suggereix que pot haver-hi una potencial relació entre la dosi i els següents EA: insuficiència cardíaca (Cd 8,2%; CLd 6,4%), dispnea (Cd 30,9%; CLd 22,7%), hipertensió (Cd 25,9%; CLd 15,8%), i hipertensió pulmonar (Cd 1,3%; CLd 0,8%).

A l'estudi ENDEAVOR, la incidència de neuropatia perifèrica grau ≥ 2 va ser menor al braç de Cd que al de Bd (6,5% vs. 33,1%). També s'hi van identificar dos EA nous associats a carfilzomib: infeccions pulmonars i rinitis.

Als assaigs clínics, la toxicitat cardíaca i la dispnea es van produir generalment en una fase precoç del tractament amb carfilzomib.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions ⁸

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/8FX7mS>) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Dones en període de lactància.

També cal tenir en compte les contraindicacions dels fàrmacs que es donen en combinació amb carfilzomib.

Precaucions:

Trastorns cardíacs: fer una hidratació adequada abans de la dosi del cicle 1. El volum total de líquids s'ha d'ajustar segons s'indiqui clínicament. Suspendre el tractament en cas d'esdeveniments de grau 3-4 fins recuperació i, en cas de reiniciar, reduir la dosi. El risc augmenta en pacients d'edat avançada (≥ 75 anys). Els pacients amb insuficiència cardíaca de classe III i IV NYHA, infart de miocardi recent i anomalies de la conducció no controlades amb medicació, es van excloure dels estudis. No es pot excloure un efecte de carfilzomib sobre l'interval QT.

Toxicitat pulmonar: avaluar i suspendre el tractament fins que s'hagi resolt i considerar reiniciar en funció del balanç benefici/risc.

Hipertensió pulmonar: suspendre fins la resolució o la recuperació del valor inicial i considerar reiniciar en funció del balanç benefici/risc.

Dispnea: avaluar la dispnea per a excloure condicions cardiopulmonars. Suspendre carfilzomib en cas de dispnea grau 3 i 4 i considerar reiniciar en funció del balanç benefici/risc.

Hipertensió: avaluar rutinàriament en cas d'hipertensió i tractar si cal. Si no es pot controlar, la dosi de carfilzomib es pot reduir. En el cas de crisis hipertensives, suspendre carfilzomib i considerar reiniciar en funció del balanç benefici/risc.

Insuficiència renal aguda: controlar la funció renal mensualment i ajustar la dosi segons correspongui.

Síndrome de lisi tumoral (SLT): assegurar una bona hidratació abans de l'administració de carfilzomib en el cicle 1 i en els cicles posteriors, si cal. Controlar els signes d'SLT durant el tractament. Suspendre carfilzomib fins que es resolgui l'SLT.

Reaccions de perfusió: poden aparèixer immediatament o fins 24h després de l'administració. Administrar dexametasona abans de carfilzomib per reduir-ne la incidència i gravetat.

Hemorràgia i trombocitopènia: controlar amb freqüència els recomptes plaquetaris i reduir o suspendre la dosi segons calgui.

Trombosi venosa: fer un seguiment als pacients amb factors de risc. Considerar mesures profilàctiques antitrombòtiques en base a una avaluació individual del balanç benefici/risc.

Toxicitat hepàtica: controlar amb regularitat els enzims hepàtics i la bilirubina a l'inici del tractament i mensualment durant el tractament, independentment dels valors inicials.

Microangiopatia trombòtica: si se sospita, cal suspendre el tractament i avaluar els pacients. Si s'exclou el diagnòstic, es pot reiniciar carfilzomib.

Síndrome d'encefalopatia posterior reversible (SEPR): suspendre el tractament si hi ha sospita de SEPR. Es desconeix la seguretat de reiniciar el tractament.

Interaccions:

Carfilzomib és un substrat de la glicoproteïna P, però no de BCRP. No obstant, carfilzomib s'administra per via endovenosa i es metabolitza àmpliament, pel que és poc probable que el perfil farmacocinètic es vegi afectat pels inhibidors o inductors de la glicoproteïna P o BCRP. Cal tenir precaució quan carfilzomib es combina amb substrats de glicoproteïna P (ex. digoxina, colxicina).

Carfilzomib inhibeix l'OATP1B1 *in vitro* i l'UGT1A1 humana. No obstant, atesa l'eliminació ràpida de carfilzomib, que 5 minuts després de la finalització de la perfusió presenta una notable disminució ràpida en la concentració sistèmica, el risc de tenir interaccions clínicament rellevants amb substrats d'OATP1B1 i UGT1A1 és probablement baix.

6.3. Pla de gestió de riscos^{9,15}

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: toxicitat cardíaca, toxicitat pulmonar, hipertensió pulmonar, dispnea, hipertensió incloent crisis hipertensives, insuficiència renal aguda, síndrome de lisi tumoral, reaccions infusionals, trombocitopènia, toxicitat hepàtica, microangiopatia trombòtica, síndrome d'encefalopatia posterior reversible, neutropènia febril (identificats) i infeccions per herpes zòster, toxicitat embrionària i reproductiva (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients amb insuficiència hepàtica, malaltia cardiovascular clínicament significativa i ús en embaràs i lactància.

Com a part del pla de gestió de riscos de carfilzomib es troben en marxa dos estudis de fase 1 (CFZ001, CFZ002) per a obtenir informació de la farmacocinètica i seguretat d'aquest fàrmac en pacients amb insuficiència renal i insuficiència hepàtica.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els dos estudis pivot de carfilzomib (ASPIRE i ENDEAVOR) són de fase 3, aleatoritzats, oberts, multicèntrics i de superioritat.

Els comparadors dels dos estudis es consideren adequats (Ld i Bd), ja que són esquemes que poden utilitzar-se en l'escenari de tractament estudiat.

Al grup CLd de l'estudi ASPIRE només s'administrava el triplet durant 18 mesos i després el tractament continuava amb Ld, pel que hi ha incertesa en l'eficàcia i seguretat de CLd més enllà de 18 mesos.

La variable principal dels dos estudis va ser l'SLP que es considera adequada, l'SG era una variable secundària. Seria més adequada l'SG com a variable principal però cal tenir en compte que l'MM és una malaltia que pot presentar una evolució i supervivència llargues, pel que pot ser complicat avaluar-la. A més, es tracta d'un escenari en que els pacients poden rebre moltes línies posteriors que poden complicar l'anàlisi de l'SG.

Degut a les diferents pautes dels règims de tractament, els dos estudis van ser oberts. Hi havia un biaix potencial d'avaluació de la variable principal que, en ambdós casos, va ser mitigat amb l'avaluació per un comitè de revisió independent cec al tractament assignat.

La població inclosa reflecteix la població amb MM que podria ser candidata a aquest tractament a la pràctica clínica real. Van incloure pacients amb MM en progressió o recaiguda que havien rebut d'una a tres línies de tractament prèvies.

A l'estudi ASPIRE es van excloure els pacients que havien progressat durant un tractament amb bortezomib, amb intolerància a lenalidomida+dexametasona i els tractats amb lenalidomida+dexametasona que van progressar en els 3 primers mesos de tractament, o en qualsevol moment si aquesta combinació era la teràpia més recent. Per tant, no es va permetre incloure pacients purament refractaris a bortezomib i/o lenalidomida, definit com progressió de la malaltia durant el tractament. No obstant, es van incloure pacients amb una definició de refractari més acotada (amb menys resposta que la resposta mínima o progressió de la malaltia dins dels 60 dies de la interrupció del tractament).

A l'estudi ENDEAVOR es permetia la teràpia prèvia amb bortezomib o carfilzomib si el pacient havia presentat almenys una RP a aquest tractament previ, no havia aturat el tractament per toxicitat i havia tingut almenys un interval lliure de tractament de 6 mesos des de l'última dosi rebuda, és a dir, que no eren intolerants o refractaris.

A l'estudi ASPIRE, els pacients del braç CLd tenien una SLP significativament més llarga respecte a Ld (HR=0,659 [0,553-0,784]). El guany de 9,5 mesos (26,1 vs. 16,6 mesos) amb CLd es considera com a clínicament significatiu. Es disposa de dades finals d'SG que mostren un benefici de 7,9 mesos a favor del braç CLd (48,3 mesos vs. 40,4 mesos; HR=0,794; p=0,0045).

L'estudi ASPIRE va incloure 118 (15%) pacients per bortezomib, 57 (7,2%) pacients per lenalidomida i 43 pacients (5,4%) per bortezomib i lenalidomida que complien la definició de refractarietat de l'estudi. L'anàlisi de subgrups va indicar que l'HR (IC 95%) per SLP amb el règim CLd vs. Ld, era de 0,80 (0,49-1,30), 0,64 (0,33-1,22) i 0,60 (0,28-1,32), en els respectius subgrups. No es van excloure els pacients refractaris a bortezomib i/o lenalidomida de la indicació aprovada de la combinació CLd ja que a l'estudi s'inclouen pacients refractaris que no complien els criteris d'exclusió de l'assaig (bortezomib: no progressió durant el tractament; lenalidomida: no progressió durant els primers 3 mesos de tractament o en qualsevol moment si era l'últim tractament rebut o discontinuació per intolerància).

Per recomanació del comitè de monitoratge de dades, l'estudi ENDEAVOR es va aturar per motius d'eficàcia després de la primera anàlisi intermèdia. El grup Cd va presentar un augment de 9 mesos en l'SLP respecte a Bd (18,7 mesos vs. 9,4 mesos; HR=0,53; $p < 0,0001$). Aquest resultat sembla ser robust ja que les diferents anàlisis de sensibilitat van proporcionar resultats similars (17,6 mesos vs. 9,4 mesos; HR=0,504; $< 0,0001$). A la nova anàlisi disponible (tall 3 març 2016) es van obtenir resultats comparables a l'anàlisi prèvia. Es disposa de resultats d'SG de la tercera anàlisi intermèdia (tall 17 gener 2017) que es considera ja l'anàlisi final i que mostra diferències estadísticament significatives a favor del grup Cd (47,6 mesos vs. 40 mesos; HR=0,79; $p = 0,010$).

En els dos estudis, els resultats de la resta de variables secundàries van afavorir el grup experimental i els resultats dels subgrups, en general, van ser consistents amb els obtinguts per a la població general.

A l'estudi ASPIRE es va veure millora de la qualitat de vida amb CLd. A l'estudi ENDEAVOR els resultats també van afavorir el braç de carfilzomib. Cal tenir en compte però, que el disseny obert dels estudis en pot afectar l'avaluació, i per tant, aquestes dades tenen un valor limitat, tot i que amb les dades disponibles de l'estudi ASPIRE s'observa una baixa evidència de biaix.

Respecte al perfil de seguretat de carfilzomib, la principal toxicitat de carfilzomib és l'hematològica, i a diferència de bortezomib, la incidència de neuropatia perifèrica és baixa. Destaquen les alteracions cardíaques. L'EMA va observar que la toxicitat cardíaca del règim de carfilzomib s'ha notificat en una població amb risc cardiovascular que probablement era inferior al de la població real de malalts de MM. Per altra banda, es van produir més EA de grau 3-4 en els grups tractats amb carfilzomib, però donat que el percentatge de discontinuacions era semblant entre els braços, sembla que és un tractament ben tolerat i amb una toxicitat manejable.

No hi ha estudis que comparin directament règims de tractament basats en carfilzomib amb nous fàrmacs amb la mateixa indicació, com ixazomib, elotuzumab o daratumumab. No es disposa d'evidència sobre quina és la millor seqüència de tractament amb aquestes noves combinacions.

Rellevància clínica dels resultats

Hi ha una necessitat mèdica no coberta de millors tractaments capaços de retardar la progressió de l'MM, atesa l'absència d'un tractament curatiu i que a la llarga els pacients esdevindran refractaris al tractament. A la recaiguda, l'elecció del tractament depèn de diversos factors, sent la resposta al tractament previ i l'interval lliure de recaiguda, dos dels factors més importants per a decidir la millor alternativa de tractament. En els últims anys s'han incorporat nous fàrmacs a l'arsenal terapèutic de l'MM, sent els IP i els IMiDs els tractaments estàndard. Específicament, en aquells pacients que ja han recaigut o han sigut refractaris a una o més teràpies prèvies, l'ampliació de l'arsenal terapèutic és especialment important.

Les combinacions CLd i Cd s'afegirien com a opcions de tractament en pacients que han rebut almenys un tractament previ per l'MM.

El guany en SLP (9,5 mesos) i en SG (7,9 mesos) observat amb la combinació CLd respecte Ld és considerat com a clínicament rellevant. CLd podria ser una opció per a pacients amb un estat general que els permeti rebre aquesta combinació.

No es disposa de dades sobre l'ús de CLd en pacients que no haguessin assolit una resposta amb algun dels tractaments previs o que haguessin sigut refractaris al tractament previ amb bortezomib (progressió

durant el tractament), ni en pacients prèviament tractats amb Ld amb progressió dins els 3 primers mesos de tractament o en qualsevol moment si la combinació Ld era la teràpia més recent.

La combinació Cd pot ser rellevant des del punt de vista clínic, ja que alguns pacients poden no ser candidats a una combinació triple. Cd ha mostrat una SLP i una SG més llarga que Bd. Cd podria ser una millor alternativa a Bd en termes d'eficàcia amb una tolerabilitat i toxicitat acceptable, que és d'interès en un escenari de recaiguda. L'EMA considera que aquesta combinació ha demostrat benefici clínic.

No es disposa de dades de Cd en pacients que no haguessin tingut almenys una RP a almenys una línia de tractament previ, i que si havien rebut bortezomib previ no haguessin tingut almenys una RP, haguessin aturat el tractament per toxicitat i haguessin tingut un interval lliure de tractament < 6 mesos.

Cal destacar que carfilzomib s'ha associat a efectes adversos cardíacs i es van excloure dels estudis els pacients amb insuficiència cardíaca de classe III i IV NYHA, infart de miocardi recent i anomalies de la conducció no controlades amb medicació.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 8, es presenten els costos del tractament amb carfilzomib en combinació davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 8. Cost de carfilzomib i dels seus comparadors.

	Carfilzomib+DXM± lenalidomida	Ixazomib+ lenalidomida+DXM	Daratumumab+ lenalidomida+DXM	Daratumumab+ bortezomib+DXM	Elotuzumab+ lenalidomida+DXM	Bortezomib ±DXM	Bortezomib+ DLP	Lenalidomida +DXM
Presentació	C: vial 60 mg L: càps. 5, 10, 15, 20 i 25 mg D: amp. 40 mg	I: càps 2,3, 3 i 4 mg L: càps. 5, 10, 15, 20 i 25 mg D: amp. 40 mg	Da: vial 20 mg L: càps. 5, 10, 15, 20 i 25 mg D: amp. 40 mg	Da: vial 20 mg B: vial 3,5 mg D: amp. 40 mg	E: vial 400 mg L: càps. 5, 10, 15, 20 i 25 mg D: amp. 40 mg	B: vial 3,5 mg D: amp. 40 mg	B: vial 3,5 mg DLP: vial 20 mg	L: càps. 5, 10, 15, 20 i 25 mg D: amp. 40 mg
Preu unitari ¹	C: 1336,86 €/vial 60 mg L: 287,48 €/càp 25 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	I: pendent preu ∞ L: 287,48 €/càp 25 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	Da: 585,08 €/vial 100 mg; 2376,92 €/vial 400 mg L: 287,48 €/càp 25 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	Da: 585,08 €/vial 100 mg; 2376,92 €/vial 400 mg B: 1077,57 €/vial 3,5 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	E: 1617,05 €/vial 400 mg L: 287,48 €/càp 25 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	B: 1077,57 €/vial 3,5 mg D: 2,13 €/vial 40 mg	B: 1077,57 €/vial 3,5 mg DLP: 346,54 €/vial 20 mg	L: 287,48 €/càp 25 mg D: 2,13 €/vial 40 mg
Posologia	C: 27 mg/m ² (20 mg/m ² dies 1-2 cicle 1) dies 1,2,8,9,15 i 16 (omissió dies 8-9 cicles ≥13) L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies C: 56 mg/m ² dies (20 mg/m ² dies 1-2 cicle 1) 1,2,8,9,15 i 16 D: 20 mg/d dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 Cicle 28 dies	I: 4 mg dies 1, 8, i 15 L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies	Da: 16 mg/kg, cicle 1-2: setmanal, cicles 3-6 cada 2 setmanes, cicles següents: cada 4 setmanes L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies	Da: 16 mg/kg, cicle 1-3: setmanal, cicles 4-8 cada 3 setmanes, cicles següents: cada 4 setmanes B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 x 8 cicles D: 20 mg dies 1,2,4,5,8,9,11 i 12 x 8 cicles Cicle 21 dies	E: 10 mg/kg dies 1,8,15 i 22 al cicle 1-2, dies 1 i 15 en els cicles subsegüents L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22, 28 mg si l'administració és el mateix dia que elotuzumab Cicle 28 dies	B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 D: 40 mg dies 1-4, 9-12 8 cicles Cicle 21 dies	B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 DLP: 30 mg/m ² dia 4 8 cicles Cicle 21 dies	L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies
Cost dia/cicle	Cicle 1-12: 14.067 € Cicle ≥13: 11.393 € Cicle 1: 13.377 € Cicle ≥2: 16.051 €	Pendent	Cicle 1-2: 32.082 € Cicle 3-6: 19.064 € Cicle ≥7: 12.555 €	Cicle 1-3: 23.846 € Cicle 4-8: 10.828 € Cicle ≥9: 4.882 €	Resolució de no finançament a l'SNS	4.327 €	6.045 €	5.350 €

*Carfilzomib, en combinació amb lenalidomida i dexametasona o dexametasona sola,
per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que han rebut com a mínim un tractament previ.
Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut*

Cost tractament ^α	CLd: 261.341 € (22 cicles: 18CLd+4Ld) Cd: 189.942 € (12 cicles)	Pendent (17 cicles)	240.856 € (14 cicles)	130.563 € (9 cicles)	Resolució de no finançament a l'SNS	32.270 € (7,4 cicles)	26.749 € (5 cicles)	77.729 € (12,8 cicles)
Cost anual	CLd: 180.194 € (13 cicles) Cd: 205.993 € (13 cicles)	Pendent	228.302 € (13 cicles)	159.854 € (15 cicles)	Resolució de no finançament a l'SNS	34.619 € (8 cicles)	42.799 € (8 cicles)	78.593 € (13 cicles)
Cost incremental anual [‡]	CLd: +101.601 € Cd: +127.400 €	Pendent	+149.709 €	+81.262 €	Resolució de no finançament a l'SNS	-43.974 €	-35.793 €	Referència

†Preu en € (Preu notificat+IVA-RD), consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), setembre 2017. ∞ Disponible a preu 0 com a medicament en situació especial a través de l'AEMPS/MSSSI.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

α Es calcula tenint en compte la mediana de cicles dels assaigs.

I: ixazomib; L: lenalidomida; D, DXM: dexametasona; C: carfilzomib; E: elotuzumab; Da: daratumumab; B: bortezomib; DLP: doxorubicina liposomal pegilada.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'MM és una malaltia rara i incurable que representa aproximadament el 10% dels tumors hematològics. Degut a l'envelliment de la població, la incidència anual aproximada de l'MM a Europa és de 4,5-6 casos nous/100.000 habitants. Segons aquestes dades, i tenint en compte una població de 7.477.131 habitants a Catalunya, s'estima que es diagnosticarien uns 336-449 casos nous de MM a l'any¹.

En base a un estudi transversal realitzat amb dades de diferents països d'Europa (incloent Espanya)^{24,25}, es realitzen les següents estimacions de pacients candidats a tractament:

- Candidats a 1a línia (95%): 319-426 pacients
- Candidats a 2a línia (61%): 194-260 pacients
- Candidats a 3a línia (38%): 121-162 pacients
- Candidats a 4a línia (15%): 48-64 pacients

S'estima que tots els pacients en una primera recaiguda podrien ser candidats a rebre un tractament amb una combinació de tres fàrmacs (n=194-260). En recaigudes posteriors dependrà dels tractaments que s'hagin rebut i la resposta que s'hagi tingut prèviament.

Es desconeix quin serà el nombre de pacients candidats a rebre carfilzomib-lenalidomida-dexametasona i carfilzomib-dexametasona.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Recomanacions International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 ²⁶

L'IMWG recomana en primera recaiguda:

- Inclusió en assaigs clínics si existeix un estudi adequat.
- En pacients que experimentin una resposta prolongada d'alta qualitat amb toxicitat mínima a la teràpia inicial, es pot considerar el retractament si han obtingut un interval lliure de tractament d'almenys 6-9 mesos. L'alternativa és canviar a un fàrmac d'una classe diferent i reservar l'esquema de tractament original per a una segona recaiguda.
- Es pot considerar el TAPH pels pacients elegibles que no han rebut un TAPH en primera línia o han rebut un TAPH amb una resposta de llarga durada.
- En pacients que experimentin una resposta subòptima o toxicitat significativa amb el tractament inicial, es recomana que rebin un tractament que incorpori almenys un agent al que no hagin estat exposats prèviament.
- No hi ha una preferència específica entre règims que continguin lenalidomida, bortezomib, o ambdós; l'elecció del tractament s'hauria de basar en la resposta i tolerabilitat al tractament previ immediat, estat clínic actual, comorbiditats del pacient, i accés als agents disponibles.
- Recomanen que en pacients amb característiques de malaltia de pronòstic pobre al moment de la recaiguda es considerin règims de tractament de 3 o 4 fàrmacs, mentre que en aquells amb característiques de malaltia indolent es considerin règims d'1 o 2 fàrmacs, però són necessaris estudis que validin aquestes recomanacions.
- Es recomana tractar fins a la progressió als pacients amb característiques de malaltia de pronòstic pobre, degut al risc de recaiguda ràpida en absència d'exposició a quimioteràpia. Es poden considerar intervals lliures de tractament en pacients amb característiques de malaltia indolent.
- Recomanen utilitzar carfilzomib i pomalidomida principalment per pacients refractaris i/o intolerants a bortezomib i lenalidomida. Recomanen valorar trasplantament al·logènic en pacients elegibles amb característiques de pronòstic pobre, preferentment en un context d'assaig clínic.

L'IMWG recomana en segona recaiguda i posteriors:

- Inclusió en assaigs clínics si existeix un estudi adequat.
- Règim de rescat que incorpori almenys un agent al que no hi hagi hagut resistència o intolerància prèvia.
- En pacients amb malaltia agressiva al moment de la recaiguda es suggereix que es consideri un règim de 3 o 4 fàrmacs, mentre que en aquells amb malaltia de característiques indolents es consideri un règim d'1 o 2 fàrmacs.
- Es recomana que els pacients en segona recaiguda i posterior, rebin tractament fins que aquest ja no es toleri més o hi hagi evidència de progressió de la malaltia, moment en el qual cal escollir un règim alternatiu.

No es disposa de recomanacions per a carfilzomib i els altres nous fàrmacs ja que en el moment de la redacció de les recomanacions aquests encara no estaven autoritzats.

Guies ESMO 2017 ¹

L'elecció del tractament en el context de recaiguda depèn de molts paràmetres com l'edat, l'estat funcional, les comorbiditats, el tipus, eficàcia i tolerància del tractament previ, el nombre de línies de tractament prèvies, les opcions de tractament disponibles restants, l'interval des de l'últim tractament i el tipus de recaiguda (clínica vs bioquímica, en la bioquímica el tractament es pot retrassar).

Les recomanacions en la recaiguda són:

- Primera recaiguda després d'inducció basada en IMiD:
 - Doblets: carfilzomib-dexametasona, bortezomib-dexametasona.
 - Triplets basats en bortezomib: daratumumab-bortezomib-dexametasona, panobinostat-bortezomib-dexametasona, elotzumab-bortezomib-dexametasona o bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

- Primera recaiguda després d'inducció basada en bortezomib:
 - Lenalidomida-dexametasona
 - Triplets basats en lenalidomida: daratumumab-lenalidomida-dexametasona, carfilzomib-lenalidomida-dexametasona, ixazomib-lenalidomida-dexametasona o elotuzumab-lenalidomida-dexametasona.
- Segona recaiguda o subsegüents:
 - Pomalidomida-dexametasona com a *backbone* + ciclofosfamida o ixazomib o bortezomib o daratumumab o elotuzumab.
 - Daratumumab en monoteràpia o en combinació.
 - Assaig clínic.

Algunes de les combinacions recomanades no estan aprovades en la fitxa tècnica d'aquests fàrmacs.

Guies NCCN versió 3.2017 ²⁷

Inclouen carfilzomib/lenalidomida/dexametasona i carfilzomib/dexametasona dins dels règims preferents com a opcions de tractament en pacients amb MM que han estat tractats prèviament (categoria 1).

Informe de posicionament terapèutic ²⁸

La conclusió de l'*Informe de Posicionamiento Terapéutico carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple (21/11/2016)*, és la següent:

Per a l'elecció del tractament més adequat per als pacients amb MM en recaiguda o progressió s'han de considerar entre d'altres, els següents factors: les línies prèvies de tractament, els índexs i la qualitat de les respostes anteriors i la seva durada, l'edat, la condició física, les comorbiditats (especialment, en aquest cas, la neuropatia grau 3-4), la presència o no de malaltia extramedul·lar, el perfil citogenètic i altres factors de risc presents al diagnòstic que mantenen la seva influència en la recaiguda.

Carfilzomib en combinació amb lenalidomida i dexametasona, amb una mediana d'SLP de 26,3 mesos enfront 17,6 mesos per la combinació de Ld (HR 0,69; IC95%: 0,57-0,83) representa una opció eficaç en pacients que hagin rebut una primera línia de tractament.

No existeixen dades sobre l'ús de carfilzomib en combinació (CLd) en pacients que no haguessin assolit una resposta amb algun dels règims previs o que haguessin sigut refractaris al tractament previ amb bortezomib, entès com a progressió durant el tractament, així com en pacients prèviament tractats amb Ld i progressió dins dels 3 primers mesos de tractament o en qualsevol moment si la combinació Ld era la teràpia més recent.

El benefici relatiu de la combinació de carfilzomib/dexametasona en relació a bortezomib/dexametasona en pacients que hagin sigut refractaris o hagin progressat després d'una línia de tractament, es troba en revisió per part de les autoritats reguladores, el que podria modificar en el futur les conclusions d'aquest IPT.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

Un cop avaluada la relació de cost/eficàcia incremental de carfilzomib, així com l'impacte pressupostari que suposa la seva introducció en terapèutica, es considera raonable valorar el seu ús en pacients que hagin rebut una primera línia amb bortezomib i hagin presentat resposta i posterior progressió (recaiguda) abans de 6 mesos de finalitzat el tractament amb bortezomib, o bé que es trobin en progressió després d'una reintroducció del mateix. En aquells pacients que hagin recaigut després dels 6 mesos de finalitzar el tractament amb bortezomib es desconeix la seqüència ideal entre retractar amb bortezomib o administrar carfilzomib+dexametasona+lenalidomida.

Actualment s'està revisant aquest IPT per a incloure la indicació de carfilzomib+dexametasona.

Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes

Organisme	Àmbit d'aplicació	Estat avaluació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁹	Anglaterra	En curs/ Si	<p><i>Carfilzomib+lenalidomida+DXM</i> (19/07/2017) No està recomanat en l'àmbit de l'NHS.</p> <p><i>Carfilzomib+DXM</i> (19/07/2017) Recomanat com a opció de tractament per l'MM en adults, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Només han rebut 1 tractament previ, que no inclogués bortezomib, i - El laboratori proporciona carfilzomib amb un descompte acordat en un <i>patient access scheme</i> (PAS)
Scottish Medicines Consortium (SMC) ^{30,31}	Escòcia	Si	<p><i>Carfilzomib+lenalidomida+DXM</i> (16/01/2017) No està recomanat en l'àmbit de l'NHS Scotland. La justificació del laboratori del cost del tractament en relació amb els seus beneficis en salut no va ser suficient, i a més, el laboratori no va presentar una anàlisi econòmica suficientment robusta per guanyar l'acceptació per l'SMC.</p> <p><i>Carfilzomib+DXM</i> (07/08/2017) Recomanat en l'àmbit de l'NHS Scotland. Condicionat a un PAS que en millori el cost-efectivitat.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³²	Canadà	Si/ No	<p><i>Carfilzomib+lenalidomida+DXM</i> (21/06/2016, revisat 11/06/2016) Recomanen el reemborsament de carfilzomib en combinació amb lenalidomida i dexametasona en pacients amb MM que han rebut almenys un tractament previ, condicionat a que es millori el cost-efectivitat a un nivell acceptable.</p> <p><i>Carfilzomib+DXM</i> No s'ha localitzat cap avaluació.</p>

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 10. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.^{8,33}

	Carfilzomib+DXM± lenalidomida	Ixazomib+ lenalidomida+DXM	Elotuzumab+ lenalidomida+DXM	Daratumumab+ lenalidomida+DXM	Daratumumab+ bortezomib+DXM	Bortezomib ±DXM	Bortezomib+ DLP	Lenalidomida +DXM
Posologia	C: 27 mg/m ² (20 mg/m ² dies 1-2 cicle 1) dies 1,2,8,9,15 i 16 (omissió dies 8-9 cicles ≥13) L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 C: 56 mg/m ² dies (20 mg/m ² dies 1-2 cicle 1) 1,2,8,9,15 i 16 D: 20 mg/d dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 Cicle 28 dies	I: 4 mg dies 1, 8, i 15 L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies	E: 10 mg/kg dies 1,8,15 i 22 al cicle 1-2, dies 1 i 15 en els cicles subsegüents L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22, 28 mg si l'administració és el mateix dia que elotuzumab Cicle 28 dies	Da: 16 mg/kg, cicle 1-2: setmanal, cicles 3-6 cada 2 setmanes, cicles següents: cada 4 setmanes L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies	Da: 16 mg/kg, cicle 1-3: setmanal, cicles 4-8 cada 3 setmanes, cicles següents: cada 4 setmanes B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 x 8 cicles D: 20 mg dies 1,2,4,5,8,9,11 i 12 x 8 cicles Cicle 21 dies	B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 D: 40 mg dies 1-4, 9-12 8 cicles Cicle 21 dies	B: 1,3 mg/m ² dies 1, 4, 8, 11 DLP: 30 mg/m ² dia 4 8 cicles Cicle 21 dies	L: 25 mg/d dies 1-21 D: 40 mg/d dies 1, 8, 15 i 22 Cicle 28 dies
Via d'administració	Endovenosa, oral	Oral	Endovenosa, oral	Endovenosa, oral	Endovenosa/ subcutània, oral	Endovenosa/ subcutània, oral	Endovenosa/ subcutània	Oral
Indicació en l'escenari avaluat	MM que ha rebut com a mínim un tractament previ	MM que ha rebut com a mínim un tractament previ	MM que ha rebut com a mínim un tractament previ	MM que ha rebut com a mínim un tractament previ	MM que ha rebut com a mínim un tractament previ	MM en progressió que ha rebut prèviament 1 tractament i s'ha sotmès o no és candidat a un TPH.	MM en progressió que ha rebut prèviament 1 tractament i s'ha sotmès o no és candidat a un TPH.	MM que ha rebut almenys 1 tractament previ.
EA destacables	Fatiga, diarrea, nàusees, pírèxia, dispnea, infeccions del tracte respiratori, tos, edema perifèric, neuropatia perifèrica, alteracions CV, mielosupressió, tromboembolisme, exantema, nefrotoxicitat, neoplàsies secundàries + EA DXM	Diarrea, restrenyiment, neuropatia perifèrica, nàusees, edema perifèric, vòmits, mal d'esquena, mielosupressió, tromboembolisme, exantema, nefrotoxicitat, neoplàsies secundàries + EA DXM	Reaccions infusionals diarrea, herpes zòster, nasofaringitis, tos, pneumònia, infecció del tracte respiratori superior, pèrdua de pes, mielosupressió, tromboembolisme, exantema, nefrotoxicitat, neoplàsies secundàries + EA DXM	Reaccions infusionals, mielosupressió, tromboembolisme, exantema, nefrotoxicitat, neoplàsies secundàries + EA DXM	Reaccions infusionals, trombocitopènia, anèmia, diària, neuropatia perifèrica, fatiga, tos, infecció tracte respiratori superior + EA DXM	Neuropatia perifèrica, fatiga, diarrea, nàusees/vòmits, mielosupressió, hipotensió + EA DXM	Neuropatia perifèrica, fatiga, diarrea, nàusees/vòmits, mielosupressió, hipotensió, eritrodiseptèsia palmo-plantar, exantema, sequedat cutània	Mielosupressió, tromboembolisme, exantema, nefrotoxicitat, neoplàsies secundàries + EA DXM

C: carfilzomib; L: lenalidomida; D, DXM: dexametasona; I: ixazomib; E: elotuzumab; Da: daratumumab; B: bortezomib; DLP: doxorubicina liposomal pegilada.

Taula 11. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

Estudi	Fàrmac	Mediana SLP (mesos)	Mediana SG (mesos)	Mediana durada resposta (mesos)	% resposta
TOURMALINE-MM1 ³⁴	Ixazomib-Ld (n=360) Placebo-Ld (n=362)	20,6 vs. 14,7 HR=0,74 (0,59-0,94)*	NE vs. NE HR=0,87 (0,64-1,17)	-	TRG: 78,3% vs. 71,5% RCe: 2,5% vs. <1% RC: 11,7% vs. 6,6% MBRP: 36,4% vs. 32,3% RP: 66,7% vs. 64,9%
ELOQUENT-2 ^{35,36}	Elotuzumab-Ld (n=321) Ld (n = 325)	19,4 vs. 14,9 HR=0,73 (0,60-0,89)	43,7 vs. 39,6 HR=0,77 (0,61-0,97)	20,7 vs. 16,6	TRG: 78,5% vs. 65,5% RCe: 2,8% vs. 1,5% RC: 1,6% vs. 5,8% MBRP: 28,3% vs. 20,6% RP: 45,8% vs. 37,5%
POLLUX ³⁷	Daratumumab-Ld (n=286) Ld (n=283)	NE vs. 18,4 HR=0,37 (0,27-0,52)	NE vs. 20,27 HR=0,64 (0,40-1,01)	NE vs. 17,4	TRG: 92,9% vs. 76,4% RCe: 18,1% vs. 7,2% RC: 24,9% vs. 12% MBRP: 32,7% vs. 25% RP: 17,1% vs. 32,2%
CASTOR ³⁸	Daratumumab-Bd (n=251) Bd (n=247)	NE vs. 7,2 HR=0,39 (0,28-0,53)	NE vs. NE HR=0,77 (0,47-1,26)	NE vs. 7,9	TRG: 82,9% vs. 63,2% RCe: 4,6% vs. 2,1% RC: 14,6% vs. 6,8% MBRP: 40% vs. 20,1% RP: 23,8% vs. 34,2%
APEX ^{39,40}	Bortezomib (n=333) DXM altes dosis (n=336)	TTP: 6,22 vs. 3,49 HR=0,55; p<0,001	29,8 vs. 23,7 HR=0,57; p=0,027	7,8 vs. 5,6	TRG: 43% vs. 18% RC: 9% vs. <1% quasi RC: 7% vs. <1% RP: 34% vs. 17%
Orlowski et al. ^{41,42}	Bortezomib+PLD (n=324) Bortezomib (n=322)	9 vs. 6,5 HR=1,69 (1,32-2,16)	33 vs. 30,8 HR=1,047 (0,88-1,25)	10,2 vs. 7	TRG: 44% vs. 41% RC: 4% vs. 2% quasi RC: 9% vs. 8% RP: 40% vs. 39%
MM-009 ⁴³	Ld (n=177) Placebo+DXM (n=176)	TTP: 11,1 vs. 4,7 HR=0,35 (0,27-0,47)	29,6 vs. 20,2 HR=0,44 (0,30-0,65)	-	TRG: 61% vs. 19,9% RC: 14,1% vs. 0,6% quasi RC: 10,2% vs. 1,1% RP: 36,7% vs. 18,2%
MM-010 ⁴⁴	Ld (n=176) Placebo+DXM (n=175)	TTP: 11,3 vs. 4,7 HR=2,85 (2,16-3,76)	161,9 setm. vs. 133,3 setm. HR=0,86 (0,65-1,14)	16,5 vs. 7,6	TRG: 60,2% vs. 24% RC: 15,9% vs. 3,4% quasi RC: 8,5% vs. 1,7% RP: 35,8% vs. 18,9%

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; Ld: lenalidomida-dexametasona; DXM, d: dexametasona; Bd: bortezomib-dexametasona; TRG: taxa de resposta global; RCe: resposta completa estricta; RC: resposta completa; MBRP: molt bona resposta parcial; RP: resposta parcial; ME: malaltia estable; NE: no estimable; TTP: temps fins progressió de la malaltia; PLD: doxorubicina liposomal pegilada.

*Tot i que aquesta es va considerar l'anàlisi final de l'estudi, es va realitzar una anàlisi posterior en que les diferències entre els dos braços no van ser estadísticament significatives.

Bibliografia

- ¹ Moreau P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_4): iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096
- ² Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- ³ Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://goo.gl/24D8iy>
- ⁴ La situación del càncer en España. Disponible a: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- ⁵ Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113: 5412-7.
- ⁶ ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple 2^a edició: abril 2016. Disponible a: <https://goo.gl/q6hPnq>
- ⁷ Cancer Facts and Figures 2016. American Cancer Society. Disponible a: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
- ⁸ Fitxa tècnica Kyprolis[®] (carfilzomib). Amgen Europe B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [citad setembre 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf
- ⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Kyprolis[®] (carfilzomib). EMEA/H/C/003790/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2015 [citad setembre 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf
- ¹⁰ Stewart AC, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142-152.
- ¹¹ Avet-Loiseau H, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016; 128(9): 1174-1180.
- ¹² Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol.* 2017 May; 177(3): 404-413.
- ¹³ Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer Journal* 2017; 7(4): e554.
- ¹⁴ Stewart AK, et al. Health-related quality-of-life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3921-3930.
- ¹⁵ Siegel DS, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018; doi: 10.1200/JCO.2017.76.5032. [Epub ahead of print]

-
- ¹⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Kyprolis[®] (carfilzomib). EMEA/H/C/003790/II/0001/G. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); maig 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003790/WC500211642.pdf
- ¹⁷ Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759-1769.
- ¹⁸ Moreau P, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3. *Leukemia*. 2017; 31(1): 115-122.
- ¹⁹ Chng WJ, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2017; 31(6): 1368-1374.
- ²⁰ Ludwig H, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs. Bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58(10): 2501-2504.
- ²¹ Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple mieloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; Published Online August 23, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- ²² Van Beurden-Tan CHY, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1312-1319.
- ²³ Botta C, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Advances* 2017; 1(7): 455-466.
- ²⁴ Raab MS, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 66-76.
- ²⁵ Yong K, et al. Multiple mieloma: patient outcomes in real-world practice. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 252-264.
- ²⁶ Laubach J, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5): 1005-17.
- ²⁷ NCCN Guidelines[®]: Multiple Myeloma. Version 3.2017. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- ²⁸ Informe de posicionamiento terapéutico de carfilzomib (Kyprolis[®]) en mieloma múltiple. IPT, 48/2016. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); novembre 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>
- ²⁹ Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. (TA457). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juliol 2017 [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457>
- ³⁰ Carfilzomib (Kyprolis[®]). (1242/17). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2017 [citad setembre 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1242_17_carfilzomib_Kyprolis/carfilzomib_Kyprolis

-
- ³¹ Carfilzomib (Kyprolis[®]). (1171/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2017 [citad setembre 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1171_16_carfilzomib_Kyprolis/carfilzomib_Kyprolis_Resub
- ³² Carfilzomib. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); juny 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/kyprolis-lenalidomide-multiple-myeloma-details>
- ³³ Fitxes tècniques de: Ninlaro[®], Empliciti[®], Darzalex[®], Velcade[®], Caelyx[®], Revlimid[®] [citad setembre 2017]. Disponibles a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ³⁴ Moreau P, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374: 1621-1634.
- ³⁵ Lonial S, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory múltiple mieloma. N Engl J Med 2015; 373: 621-631.
- ³⁶ Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol. 2017. doi: 10.1111/bjh.14787. [Epub ahead of print]
- ³⁷ Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 1319 -1331.
- ³⁸ Stewart AC, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 754 -766.
- ³⁹ Richardson PG, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2005; 352(24): 2487-2498.
- ⁴⁰ Richardson PG, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood 2007; 110(10): 3557-3560.
- ⁴¹ Orłowski RZ, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007; 25(25): 3892-3901.
- ⁴² Orłowski RZ, et al. Final overall results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer. 2016; 122(13): 2050-2056.
- ⁴³ Weber DM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357(21): 2133-2142.
- ⁴⁴ Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Eng J Med 2007; 357(21): 2123-2132.