



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARFILZOMIB MÁS DEXAMETASONA EN PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO QUE HAN RECIBIDO 2 O 3 REGÍMENES DE TRATAMIENTO PREVIOS (INCLUIDOS LENALIDOMIDA Y BORTEZOMIB) CON REFRACTARIEDAD A LENALIDOMIDA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- José Manuel Málaga Zenteno – médico hematólogo, Hospital Nacional Carlos Segura Escobedo - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de carfilzomib más dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido 2 o 3 regimenes de tratamiento previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de carfilzomib en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido 2 o 3 regímenes de tratamiento previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida. Así, el Dr. José Málaga Zenteno, médico especialista en hematología del Servicio de Especialidades Médicas del Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico carfilzomib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

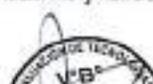
Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico hematólogo, José Málaga Zenteno, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido 2 o 3 regímenes de tratamiento previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida*
I	Carfilzomib más dexametasona
C	Quimioterapia convencional (por ejemplo, melfalán y/o ciclofosfamida)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

*Los pacientes que han recaído después de lograr al menos una respuesta parcial a la terapia previa basada en lenalidomida han sido evaluados en el Dictamen Preliminar N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 "Eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, inelegible o posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previo" (IETSI-EsSalud 2019). En este tipo de pacientes el comparador disponible en EsSalud es el retratamiento con esquemas que contienen lenalidomida, tal como se plantea en dicho dictamen.

† Incluye recaída o refractariedad a talidomida, recaída o refractariedad a bortezomib y refractariedad a lenalidomida.



II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del mieloma múltiple se han descrito en detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019). Brevemente, el mieloma múltiple (MM) es un trastorno clonal maligno de las células plasmáticas de la médula ósea, que causa destrucción ósea e insuficiencia medular debido a la producción excesiva de anticuerpos monoclonales. En 2018, la incidencia y mortalidad global anual estandarizada por edad fue de 2.1 y 1.4 por 100.000 personas, respectivamente (Dynamed [Internet] 2022).

El tratamiento inicial para pacientes con MM recién diagnosticado depende de su elegibilidad para la terapia de dosis alta y el trasplante autólogo de células madre (TACM), que a su vez depende de la edad, las comorbilidades y el estado funcional del paciente. Independientemente de la elegibilidad para el trasplante, el estándar de atención para la terapia de inducción de primera línea incluye el uso de inhibidores del proteasoma (p. ej., bortezomib) y/o medicamentos inmunomoduladores (p. ej., talidomina, lenalidomida) (Myeloma Australia 2019). Si bien la mayoría de los pacientes con MM tendrán una respuesta inicial al tratamiento, la terapia convencional no es curativa y el MM finalmente recaerá. Además, una minoría tendrá enfermedad refractaria primaria que no responde al tratamiento inicial (UpToDate [internet] 2022b). La elección de la terapia para el MM en recaída o refractario (MMRR) considera la terapia previa, la respuesta y la probabilidad de que la enfermedad sea sensible o refractaria a los agentes anteriores. En general, la enfermedad refractaria se define como la progresión durante o dentro de los 60 días posteriores a la recepción de dosis estándar de una terapia específica. Por ejemplo, el MM que progresa durante o dentro de los 60 días posteriores a la recepción de dosis estándar de lenalidomida (p. ej., 25 mg al día) es refractario a lenalidomida, y dichos casos se han excluido de los estudios que evalúan los regímenes que contienen lenalidomida (UpToDate [internet] 2022b). Las opciones de tratamiento para pacientes con MMRR incluyen los medicamentos inmunomoduladores, los inhibidores de la proteasoma, los agentes alquilantes, las antraciclinas y los corticosteroides, administrados solos o en varias combinaciones. No se ha definido la mejor secuencia. De manera adicional, algunos expertos sugieren el retratamiento con una línea de tratamiento anterior si se logró una remisión previa prolongada (no se especifica el punto de corte de tiempo) sin toxicidad inaceptable. Sin embargo, señalan que es de esperar una menor duración y calidad de respuesta (Myeloma Australia 2019).

En EsSalud, los pacientes con MM recién diagnosticado generalmente son tratados con talidomida o bortezomib como terapia de inducción de primera línea. Los siguientes tratamientos disponibles para aquellos que reciben 1 o 2 tratamientos previos incluyen regímenes que contienen lenalidomida o bortezomib (si no recibieron bortezomib anteriormente). En pacientes que ya han usado estos regímenes, es decir, después de 2 o 3 tratamientos previos, las opciones de tratamiento son más limitadas y, en el caso



específico de pacientes con enfermedad refractaria a lenalidomida, la única opción disponible en la institución es la quimioterapia convencional. Aunque el retratamiento con esquemas que contienen bortezomib es de uso frecuente en la práctica clínica en pacientes sensibles a este medicamento, no es una indicación autorizada en EsSalud. Con ello, los médicos especialistas de la institución señalan que existe una necesidad de nuevos tratamientos efectivos que proporcionen periodos más prolongados de remisión, y mejoren la calidad de vida y la sobrevida global de los pacientes. El presente dictamen responde a una solicitud de uso de carfilzomib más dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido 2 o 3 tratamientos previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida. Los argumentos expuestos en la solicitud incluyen una mejora en la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) con carfilzomib más dexametasona.

Carfilzomib es un inhibidor de proteasoma de segunda generación. Específicamente, inhibe de forma irreversible el núcleo 20S de la proteasoma 26S, una enzima responsable de degradar las proteínas celulares. Aunque es probable que participen múltiples mecanismos, se cree que la inhibición del proteasoma previene la degradación de factores proapoptóticos como la proteína p53, lo que permite la activación de la muerte celular programada en las células neoplásicas (Jayaweera, Prasadi, and Kanakanamge 2021).

En Perú, carfilzomib está disponible comercialmente con registros sanitarios EE07841 y EE10795 (DIGEMID - MINSA 2022b). Según la etiqueta del producto, carfilzomib en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con MMRR que han recibido de una a tres líneas de terapia. Carfilzomib se administra (20 mg/m² los días 1 y 2; 56 mg/m² posteriormente) los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días y dexametasona (20 mg) los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. El tratamiento puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El nombre comercial de carfilzomib es Kyprolis (fabricado por Amgen).

En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento con carfilzomib más dexametasona y quimioterapia (ciclofosfamida, melfalán) por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento. Los costos se basan en una superficie corporal de 1.8 m² y un peso corporal de 70 kg. El costo del tratamiento con carfilzomib consideró el desperdicio asociado con el vial de 60 mg.



Tabla 2. Cuadro comparativo de costos de tratamiento por paciente

Tratamiento	Precio/ unidad	Dosis recomendada	Costo del tratamiento del ciclo 1	Costo del tratamiento anual
Carfilzomib 60 mg	S/ 15,458.00 ^a	20 mg/m ² IV los días 1 y 2 del ciclo 1; 56 mg/m ² IV los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1; 56 mg/m ² IV los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días posteriormente (10 viales en el ciclo 1 y 12 viales por ciclo posteriormente)	S/ 154,580.00	S/ 2'195,036.00
Dexametasona 4 mg	S/ 0.08 ^b	20 mg VO los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días (40 tabletas por ciclo)	S/ 3.20	S/ 38.40
Carfilzomib + dexametasona	-	-	S/ 154,583.20	S/ 2'195,074.40
Ciclofosfamida 1 g	S/ 50.00 ^b	40 a 50 mg/kg IV (dosis total 2800 a 3500 mg) (3 a 4 viales por ciclo) c	S/ 150.00 – 200.00	S/ 150.00 – 200.00
Melfalán 50 mg	S/ 118.00 ^b	100 a 200 mg/m ² IV (dosis total 180 a 360 mg) (2 a 4 viales por ciclo) c	S/ 236.00 – 472.00	S/ 236.00 – 472.00

^a Obtenido del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta: 25 de mayo de 2023.

^b Sistema Informático SAP - EsSalud. 2023 (Sistema SAP - EsSalud 2023)

^c Se consideran las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la EMA y/o FDA.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de carfilzomib más dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido 2 o 3 tratamientos previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS se encuentran en las Tabla 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

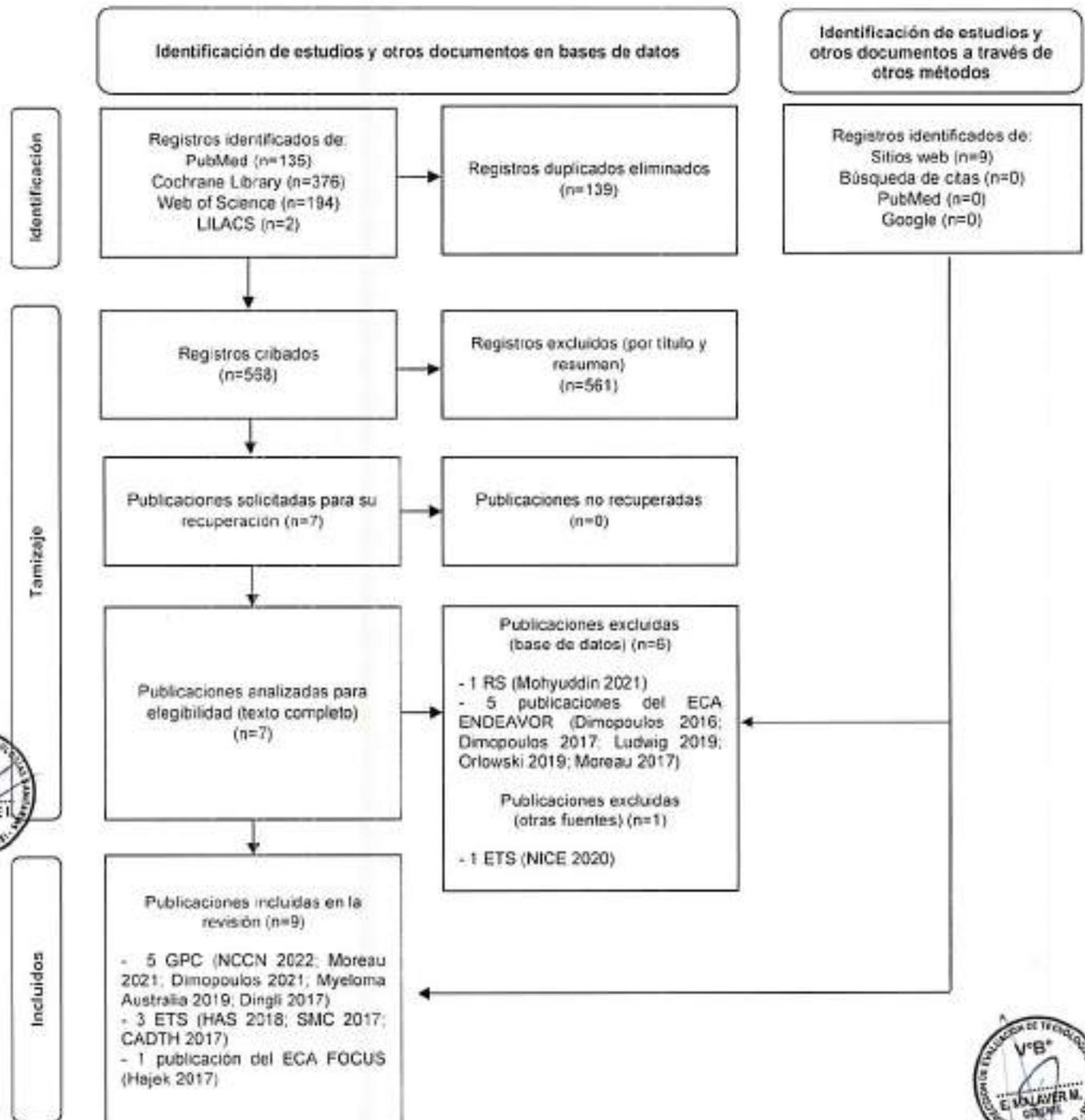
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

las guías más recientes prefieren el uso de carfilzomib más Dex que el uso de quimioterapia en pacientes con MMRR, donde la eficacia y seguridad de carfilzomib más Dex se evaluó frente a bortezomib más Dex y no frente a quimioterapia. Se deben tomar estas recomendaciones en un contexto en el cual el tratamiento de pacientes con MM en gran parte del mundo ha ido migrando del uso rutinario de regímenes de tratamiento sistémico basados en agentes alquilantes (melfalán o ciclofosfamida) hacia la incorporación de tratamiento dirigido, como los agentes inmunomoduladores y los inhibidores del proteasoma.

Todas las ETS recomendaron carfilzomib más Dex en pacientes con MMRR que han recibido 2 o 3 regímenes de tratamiento previo, aunque en la mayoría de los casos se trató de una recomendación condicional. Las recomendaciones se basaron en la evidencia del estudio ENDEAVOR. Al respecto, todas las ETS describieron que carfilzomib más Dex prolongó de manera estadísticamente significativa la SLP en comparación con bortezomib más Dex. Además, dos de las tres ETS (HAS, SMC) reportaron una prolongación estadísticamente significativa en la SG con carfilzomib más Dex. Todas las ETS recomendaron carfilzomib más Dex en pacientes con MMRR que han recibido 2 o 3 regímenes de tratamiento previo, aunque en la mayoría de los casos se trató de una recomendación condicional. Las recomendaciones se basaron en la evidencia del estudio ENDEAVOR. Al respecto, todas las ETS describieron que carfilzomib más Dex prolongó de manera estadísticamente significativa la SLP en comparación con bortezomib más Dex. Además, dos de las tres ETS (HAS, SMC) reportaron una prolongación estadísticamente significativa en la SG con carfilzomib más Dex. La ETS restante (CADTH) manifestó una tendencia hacia una mejora en la SG que no fue estadísticamente significativa, a pesar de utilizar el mismo ensayo para la evaluación (ENDEAVOR). En cuanto a la seguridad, todas las ETS describen que los EA serios y los casos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en el grupo de carfilzomib que en el grupo de bortezomib. Con respecto a la calidad de vida, SMC y CADTH describen una diferencia numérica a favor del grupo de carfilzomib, pero que no fue clínicamente relevante. Sobre el beneficio clínico, la HAS concluyó que carfilzomib más Dex adicionó un beneficio clínico menor en comparación con bortezomib más Dex, mientras que el SMC y la CADTH concluyeron que el costo de carfilzomib no justificaba el beneficio clínico adicional proporcionado por este tratamiento. Así, estas dos últimas ETS condicionaron su recomendación a una mejora en el nivel de costo-efectividad de carfilzomib más Dex, lo que implica una reducción del costo del medicamento. Al respecto, es importante mencionar que las decisiones de las agencias internacionales de ETS dependen del contexto en el que se toman, por lo que no pueden extrapolarse al contexto de EsSalud.



En cuanto a la seguridad, todas las ETS describen que los EA serios y los casos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en el grupo de carfilzomib que en el grupo de bortezomib. Con respecto a la calidad de vida, SMC y CADTH describen una diferencia numérica a favor del grupo de carfilzomib, pero que no fue clínicamente

La búsqueda de literatura permitió identificar 9 publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: cinco GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2022), el International Myeloma Working Group (IMWG) (Moreau et al. 2021), la European Hematology Association (EHA) y la ESMO (M A Dimopoulos et al. 2021), la Myeloma Foundation of Australia (Myeloma Australia 2019) y la Mayo Clinic (Dingli et al. 2017); tres ETS elaboradas por la HAS de Francia (HAS 2018), el SMC de Escocia (SMC 2017) y la CADTH de Canadá (CADTH 2017); y una publicación del ECA FOCUS (Hájek et al. 2017).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Tres de las cinco GPC (NCCN, IMWG, Myeloma Australia) recomiendan el uso de carfilzomib más dexametasona (Dex) en pacientes con MMRR después de 2 o 3 terapias previas. Las dos guías restantes (EHA-ESMO, Mayo Clinic) no incluyeron carfilzomib más dexametasona entre las alternativas para esta población, a pesar de encontrarse actualizadas. Con respecto a la quimioterapia (ciclofosfamida, melfalán), solo la guía australiana la listó como una alternativa terapéutica cuando ya se intentaron todos los tratamientos nuevos y combinaciones disponibles; mientras que las otras guías no la mencionan como una alternativa en ninguna circunstancia. Las guías que recomendaron carfilzomib más Dex basaron su recomendación en la evidencia del estudio ENDEAVOR. Al respecto, se manifestó que los resultados de este ECA indicaron un beneficio clínico en términos de SLP y SG, en comparación con bortezomib más Dex. Cabe resaltar que, la guía del IMWG manifestó que el efecto del tratamiento en la SLP y la SG perdió significancia estadística en el subgrupo de pacientes con refractariedad a lenalidomida, lo que, según ellos, podría sugerir un menor beneficio en este grupo de pacientes, aunque se trata de un análisis por subgrupos, que son de naturaleza exploratoria. Sobre la seguridad, solo dos guías presentaron información (NCCN, Myeloma Australia). Al respecto, se menciona que los eventos adversos (EA) de grado 3 o más con carfilzomib incluyeron hipertensión, disnea, anemia, fatiga y falla cardíaca. Por otro lado, la guía que recomendó quimioterapia en la población de interés (Myeloma Australia) basó su recomendación en la evidencia de dos ensayos clínicos antiguos de un solo brazo con melfalán IV en dosis intermedia (25 mg/m²) (Petrucci et al. 1989) y ciclofosfamida IV en dosis alta (2400 mg/m²) (Lenhard et al. 1984). Estos artículos, describen tasas de respuesta de 35 % y 43 %, respectivamente, en pacientes con MMRR que no responden al tratamiento convencional (en aquel entonces dosis estándar de quimioterapia). Sobre la seguridad, en los artículos se menciona que el régimen de melfalán IV en dosis intermedia produjo leucopenia y trombocitopenia en 44 % de los pacientes, respectivamente, pero que el grado de toxicidad nunca fue lo suficientemente severo como para requerir la discontinuación del fármaco, mientras que el régimen de ciclofosfamida IV en dosis alta produjo leucopenia severa con infección seria en un tercio de los pacientes, y trombocitopenia que requirió transfusión de plaquetas en el 43 % de los pacientes. De relevancia para esta evaluación, en general,



relevante. Sobre el beneficio clínico, la HAS concluyó que carfilzomib más Dex adicionó un beneficio clínico menor en comparación con bortezomib más Dex, mientras que el SMC y la CADTH concluyeron que el costo de carfilzomib no justificaba el beneficio clínico adicional proporcionado por este tratamiento. Así, estas dos últimas ETS condicionaron su recomendación a una mejora en el nivel de costo-efectividad de carfilzomib más Dex, lo que implica una reducción del costo del medicamento. Al respecto, es importante mencionar que las decisiones de las agencias internacionales de ETS dependen del contexto en el que se toman, por lo que no pueden extrapolarse al contexto de EsSalud.

El estudio ENDEAVOR, ECA de fase 3 utilizado como evidencia clave por las GPC y ETS descritas previamente para recomendar carfilzomib en pacientes con MMRR, se excluyó del presente dictamen por no responder a la pregunta PICO establecida. Específicamente el estudio ENDEAVOR no comparó el uso de carfilzomib más Dex versus quimioterapia, la comparación de interés, sino que comparó el uso de carfilzomib más Dex versus bortezomib más Dex. Además de no utilizar el comparador de interés, el estudio ENDEAVOR también tiene la limitación de incluir una población poco representativa de la población específica de la pregunta PICO de este dictamen. Así, solo el 35 % de los pacientes del estudio había recibido previamente un agente inmunomodulador (talidomina o lenalidomida) y bortezomib (no se sabe cuántos recibieron lenalidomida y bortezomib), y solo el 25 % de los pacientes del estudio eran refractarios a lenalidomida. Además, el subgrupo de pacientes refractarios a bortezomib, que también forma parte de la población en este dictamen, solo representó el 4 % de la población del estudio.

El estudio FOCUS (n = 315) es un ECA de fase 3, etiqueta abierta, que evaluó la eficacia y seguridad de carfilzomib versus corticoide (Dex o equivalente) más ciclofosfamida opcional en adultos con MMRR, con al menos tres líneas de tratamiento previo. En este sentido, la población y el comparador del ensayo FOCUS se acercan más a los de la pregunta PICO, y ayudan a responderla, aunque de manera indirecta, ya que la población en promedio tenía más líneas de tratamiento previo que la población objetivo de este dictamen. En el grupo de intervención, carfilzomib se administró (20 mg/m² los días 1 y 2; 27 mg/m² posteriormente) los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días; además, los pacientes recibieron Dex (4 mg) durante el primer ciclo, antes de la dosis de carfilzomib. En el grupo control, Dex (6 mg) o equivalente se administró en días alternos, sin exceder los 84 mg de Dex o equivalente por ciclo de 28 días; además, los pacientes recibieron ciclofosfamida opcional 50 mg vía oral, una vez al día (máximo 1400 mg por ciclo) según el criterio del investigador. Según los autores del estudio, el régimen de control se eligió sobre la base de discusiones con expertos en MM y los resultados de varios estudios pequeños (20 a 42 pacientes) que mostraron respuesta a la enfermedad y disminución de los síntomas usando esta combinación como terapia de rescate en MM avanzado. El desenlace primario fue la SG. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT). Se utilizaron métodos



estadísticos para corregir la inflación del error de tipo I como el ajuste del nivel de alfa por el número de análisis interinos de SG (función de gasto alfa de O'Brien-Fleming). Se pre-especificó un análisis interino y uno final de SG. Los resultados descritos a continuación corresponden al análisis final. El estudio fue patrocinado por Amgen, el fabricante de carfilzomib.

En FOCUS, se aleatorizaron un total de 315 pacientes, quienes comprendieron la población ITT: 157 pacientes al grupo de carfilzomib y 158 al grupo de control. La población de seguridad incluyó 310 pacientes quienes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (carfilzomib, n = 157; control, n = 153). En el grupo de control, el 95 % de los pacientes recibió ciclofosfamida. La mediana de edad fue 65 años. La mediana de regímenes previos fue 5. El 100 % había recibido previamente bortezomib, un agente inmunomodulador, un agente alquilante y corticoide. El 82 % había recibido previamente bortezomib y lenalidomida. Además, el 72 % y el 67 % de los pacientes del estudio eran refractarios a lenalidomida y bortezomib, respectivamente.

Los resultados con una duración de seguimiento mínimo de 22 meses (corte de datos para análisis final de SG preespecificado: 10 de julio de 2014) mostraron una ausencia de diferencia estadísticamente significativa en la SG entre carfilzomib y el grupo control (corticoide más ciclofosfamida). La mediana de SG fue de 10.2 y de 10.0 meses en los respectivos grupos de tratamiento (hazard ratio [HR] 0.98, IC 95 % 0.76 a 1.25; p unilateral = 0.4172). La SLP fue similar entre ambos grupos tratamiento (HR 1.09, IC 95 % 0.84 a 1.415; p unilateral = 0.2479). En cuanto a la seguridad, la tasa de EA serios fue de 59 % y 51 % en el grupo de carfilzomib y el grupo control, respectivamente, y la tasa de discontinuación debido a EA fue de 15 % y 20 %, respectivamente. Los EA de insuficiencia renal agrupados (es decir, azotemia, oliguria, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de carfilzomib en comparación con el grupo control (24 % frente a 9 %).

Las fortalezas del estudio FOCUS incluyeron las siguientes: 1) El desenlace primario del estudio, la SG, es un desenlace clínico, final, y de relevancia para el paciente con MMRR. 2) En el análisis múltiple del desenlace primario (análisis interino y final), los autores usaron métodos estadísticos, como la función de gasto del alfa de O'Brien-Fleming, para disminuir la probabilidad de error de tipo I o detección de diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay. 3) Si bien en el grupo control, el uso de quimioterapia (i.e. ciclofosfamida) fue opcional, se describe que el 95 % de los pacientes la recibió, por lo tanto, es posible extrapolar los resultados del grupo control al comparador de la PICO de ese dictamen. Además, se considera que la adición de dosis bajas de corticoides a la quimioterapia no difiere de la práctica clínica de EsSalud, ya que el uso de corticoides también forma parte de la atención estándar de los pacientes con MMRR para quienes no existen otras alternativas de tratamiento.

Las limitaciones del estudio FOCUS incluyeron las siguientes: 1) El diseño etiqueta abierta del estudio, en donde los investigadores y pacientes conocen la intervención



asignada, aumenta el riesgo de sesgos de realización y de detección, los cuales afectan especialmente a los desenlaces blandos o subjetivos, como los EA. 2) El patrocinio por la compañía farmacéutica que produce carfilzomib aumenta la probabilidad de reportar resultados favorables para la intervención de interés. 3) La intervención del estudio, carfilzomib como monoterapia más Dex 4 mg solo en el primer ciclo, no es el régimen aprobado en la etiqueta del producto para la población objetivo, que incluye el uso de Dex 20 mg a lo largo del tratamiento junto con carfilzomib. Esto podría dar lugar a una subestimación del efecto de la intervención de interés, en términos de eficacia y seguridad, ya que se estaría utilizando una dosis de corticoide inferior a la propuesta en la pregunta PICO. 4) El estudio FOCUS proporciona evidencia indirecta para responder la pregunta PICO establecida en este dictamen, ya que, en promedio, la población de FOCUS había recibido más líneas de tratamiento que la población objetivo de este dictamen. Específicamente, la mediana de regímenes previos de los pacientes incluidos en FOCUS fue de 5, mientras que las líneas de tratamiento previo consideradas en la población de la pregunta PICO de este dictamen es de 2 a 3 regímenes. Sin embargo, dados las estimaciones observadas en FOCUS tan cercanas al valor nulo (SG: HR 0.98 y SLP: HR 1.09), se esperaría observar resultados similares para una población con 2 a 3 regímenes previos con las características descritas en la pregunta PICO de este dictamen, lo que incluye una refractariedad a lenalidomida. A pesar de las limitaciones antes mencionadas, el estudio FOCUS representa la mejor evidencia científica disponible en la literatura que ayuda a abordar la pregunta PICO establecida.

Sobre la quimioterapia en el tratamiento del MM, es importante mencionar que su uso ha disminuido en gran parte del mundo debido preocupaciones sobre su toxicidad y la disponibilidad de regímenes más efectivos (UpToDate [internet] 2022a). Sin embargo, todavía se considera una opción terapéutica en pacientes altamente tratados. Antes del desarrollo de terapias eficaces, la mediana de SG era inferior a un año entre los pacientes con MM sintomático (Osgood 1960). El régimen de melfalán más prednisona mejoró la mediana de SG de estos pacientes a aproximadamente tres años (Alexanian et al. 1969). La adición de talidomida (agente inmunomodulador de primera generación) o bortezomib (inhibidor del proteasoma de primera generación) al régimen melfalán más prednisona dio como resultado una mediana de SG aún más prolongada de aproximadamente cuatro años (Fayers et al. 2011; Miguel et al. 2013). Sin embargo, el pronóstico en pacientes altamente tratados es menos favorable y, en ellos, no hay un estándar de atención establecido (Hájek et al. 2017). En el estudio FOCUS se consideró que los pacientes altamente tratados podían beneficiarse del uso de corticoide más ciclofosfamida, razón por la cual este esquema de tratamiento se utilizó como control en este estudio. Los resultados de este estudio mostraron que, aunque la quimioterapia estuvo asociada con EA serios, estos no fueron más significativos que los experimentados con carfilzomib. Además, la mediana de SG en la población de FOCUS, población con características similares a la población de interés, fue de aproximadamente 10 meses, sin una diferencia estadísticamente significativa entre



carfilzomib frente al control. Con ello se reitera que la quimioterapia es una opción válida para la población bajo evaluación.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La mayoría de GPC y todas las ETS incluidas en esta evaluación recomiendan el uso de carfilzomib más Dex en pacientes con MMRR. Con respecto a la quimioterapia, solo la guía australiana recomienda su uso en la población bajo evaluación cuando se han agotado todos los medicamentos nuevos y las diferentes combinaciones de tratamiento, ii) Todas las GPC y ETS basan sus recomendaciones en la evidencia del ECA de fase 3 ENDEAVOR que compara la eficacia y seguridad de carfilzomib más Dex frente a bortezomib más Dex en pacientes adultos con MMRR que recibieron uno a tres tratamientos previos, independientemente de la refractariedad. Específicamente, todas señalaron que el beneficio clínico con carfilzomib más Dex se demostró en términos de SLP y/o SG. Sobre la seguridad, se manifestó que carfilzomib más Dex se asoció con una toxicidad manejable pero no insignificante, iii) El estudio ENDEAVOR se excluyó del cuerpo de la evidencia de este dictamen porque evaluó el uso de carfilzomib más Dex frente a bortezomib más Dex y no frente a quimioterapia (el comparador de interés). Este hecho, sumado a la baja representatividad de la población objeto de este dictamen, limita la aplicabilidad de los resultados del estudio, iv) Los resultados del ECA de fase 3, FOCUS, sugieren que el uso de carfilzomib no añade un beneficio en términos de SG frente al uso de quimioterapia (ciclofosfamida) en pacientes con MMRR. Además, la tasa de EA serios y discontinuación debido a EA fue similar entre ambos tratamientos. A pesar de las limitaciones (e.g., uso de carfilzomib con bajas dosis de Dex, contrario a lo descrito en la etiqueta del producto), este estudio representa la mejor evidencia disponible para abordar la pregunta PICO planteada en este dictamen, v) La quimioterapia es un tratamiento ampliamente usado en EsSalud y sigue siendo una opción de tratamiento en pacientes con MMRR, vi) Dado que no se ha podido probar un balance riesgo-beneficio favorable para carfilzomib más Dex en comparación la quimioterapia en la población objeto del dictamen, no se justifica la inversión de los recursos de EsSalud en el financiamiento del tratamiento propuesto.



VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de carfilzomib más dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido 2 o 3 tratamientos previos (incluidos lenalidomida y bortezomib) con refractariedad a lenalidomida.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexanian, Raymond, Arthur Haut, U Khan, Montague Lane, Eugene M Mckelvey, Philip J Migliore, W J Stuckey, and Henry E Wilson. 1969. "Treatment for Multiple Myeloma. Combination Chemotherapy with Different Melphalan Dose Regimens." *JAMA* 208 (9): 1680–85. doi:10.1001/jama.208.9.1680.
- CADTH. 2017. "Final Recommendation for Carfilzomib for Relapsed Multiple Myeloma. CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review." https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprollis_mm_rel_fn_rec.pdf.
- DIGEMID - MINSA. 2022a. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." Accessed August 5. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#!/consulta-producto>.
- DIGEMID - MINSA. 2022b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed August 5. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Dimopoulos, M A, P Moreau, E Terpos, M V Mateos, S Zweegman, G Cook, M Delforge, et al. 2021. "Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 32 (3). Elsevier Ltd.: 309–22. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- Dimopoulos, Meletios A, Hartmut Goldschmidt, Ruben Niesvizky, Douglas Joshua, Wee-joo Chng, Albert Oriol, Robert Z Orlowski, Amy S Kimball, and Philippe Moreau. 2017. "Carfilzomib or Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ENDEAVOR): An Interim Overall Survival Analysis of an Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial." *Lancet Oncology* 18 (10). Elsevier Ltd: 1327–37. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8.
- Dimopoulos, Meletios A, Philippe Moreau, Antonio Palumbo, Douglas Joshua, Ludek Pour, Roman Hájek, Thierry Facon, Heinz Ludwig, Albert Oriol, and Prince Alfred Hospital. 2016. "Carfilzomib and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ENDEAVOR): A Randomised, Phase 3, Open-Label, Multicentre Study." *Lancet Oncol* 17: 27–38. doi:10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
- Dingli, David, Sikander Ailawadhi, P Leif Bergsagel, Francis K Buadi, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, Morie A Gertz, et al. 2017. "Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy." *Mayo Clinic Proceedings* 92 (4). Mayo Foundation for Medical Education and Research: 578–98. doi:10.1016/j.mayocp.2017.01.003.
- Dynamed [Internet]. 2022. "Multiple Myeloma." Accessed August 5. www.dynamed.com.
- Fayers, Peter M, Antonio Palumbo, Cyrille Hulin, Anders Waage, Pierre Wijermans, Meral Beksac, Sara Bringhen, et al. 2011. "Thalidomide for Previously Untreated Elderly Patients with Multiple Myeloma: Meta-Analysis of 1685 Individual Patient Data from 6 Randomized Clinical Trials." *Blood* 118 (5): 1239–47. doi:10.1182/blood-2011-03-341669.



- Hájek, R, T Masszi, M T Petrucci, A Palumbo, L Rosiñol, A Nagler, K L Yong, et al. 2017. "A Randomized Phase III Study of Carfilzomib vs Low-Dose Corticosteroids with Optional Cyclophosphamide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS)." *Leukemia* 31: 107–14. doi:10.1038/leu.2016.176.
- HAS. 2018. "Summary of the Transparency Committee Opinion: Kyprolis (Carfilzomib), Antineoplastic." https://www.has-sante.fr/jcms/c_2825861/en/kyprolis-carfilzomib-antineoplastic.
- IETSI-EsSalud. 2019. "Eficacia y Seguridad de Carfilzomib En Combinación Con Lenalidomida y Dexametasona Para Pacientes Adultos Con Mieloma Múltiple En Recaída y/o Refractario, Inelegible o Posterior a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018- SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-018-sdepfyots-dets-ietsi-2019/>.
- Jayaweera, Shansa Pranami E, Sacheela Prasadi, and Wanigasinghe Kanakanamge. 2021. "Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma." *Front Oncol* 11 (740796). doi:10.3389/fonc.2021.740796.
- Lenhard, RE, MM Oken, JM Barnes, RL Humphrey, JH Glick, and MN Silverstein. 1984. "High-Dose Cyclophosphamide. An Effective Treatment for Advanced Refractory Multiple Myeloma." *Cancer* 53 (7): 1456–60. doi:10.1002/1097-0142(19840401)53:7<1456::aid-cnrc2820530705>3.0.co;2-c.
- Ludwig, Heinz, Philippe Moreau, Meletios A Dimopoulos, Maria-victoria Mateos, Martin Kaiser, Roman Hajek, Shibao Feng, Kim Cocks, Jaqueline Buchanan, and Katja Weisel. 2019. "Health-Related Quality of Life in the ENDEAVOR Study: Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma." *Blood Cancer Journal* 9 (23). Springer US. doi:10.1038/s41408-019-0181-0.
- Miguel, Jesus F, San, Rudolf Schlag, Nuriat K, Khuageva, Meletios A, Dimopoulos, Ofer Shpilberg, Martin Kropff, Ivan Spicka, et al. 2013. "Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma." *J Clin Oncol* 31 (4): 448–55. doi:10.1200/JCO.2012.41.6180.
- Moreau, Philippe, Shaji K Kumar, Jesús San Miguel, Faith Davies, Elena Zamagni, Nizar Bahlis, Heinz Ludwig, et al. 2021. "Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Recommendations from the International Myeloma Working Group." *Lancet Oncol* 22: 105–18. doi:10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
- Myeloma Australia. 2019. "Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma." https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf.
- NCCN. 2022. "NCCN Guidelines: Multiple Myeloma. Version 5.2022 - March 9, 2022." https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- Orlowski, Robert Z, Philippe Moreau, Ruben Niesvizky, Heinz Ludwig, Albert Oriol, Wee



Joo Chng, Hartmut Goldschmidt, Zhao Yang, Amy S Kimball, and Meletios Dimopoulos. 2019. "Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19 (8). Elsevier Inc.: 522–530.e1. doi:10.1016/j.clml.2019.04.018.

Osgood, EE. 1960. "The Survival Time of Patients with Plasmocytic Myeloma." *Cancer Chemother Rep* 9: 1–10.

Petrucci, MT, G Avvisati, M Tribalto, M Cantonetti, P Giovangrossi, and F Mandelli. 1989. "Intermediate-Dose (25 Mg/M2) Intravenous Melphalan for Patients with Multiple Myeloma in Relapse or Refractory to Standard Treatment." *Eur J Haematol* 42 (3): 233–37. doi:10.1111/j.1600-0609.1989.tb00104.x.

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2017. "Carfilzomib 10mg, 30mg, 60mg Powder for Solution for Infusion (Kyprolis®). SMC No. (1242/17)." https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1431/carfilzomib_kyprolis_final_july_2017_for_website.pdf.

UpToDate [internet]. 2022a. "Multiple Myeloma: Management in Resource-Poor Settings." Accessed August 11, www.uptodate.com.

UpToDate [internet]. 2022b. "Multiple Myeloma: Treatment of First or Second Relapse." Accessed August 5, www.uptodate.com.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 25 de julio de 2022	Resultado
Estrategia #1	(Multiple Myeloma[Mesh] OR Myeloma Multiple[tiab] OR Multiple Myeloma*[tiab] OR Myelomatos*[tiab] OR Plasma-Cell Myeloma*[tiab] OR Kahler[tiab]) AND (Carfilzomib[Supplementary Concept] OR Carfilzomib[tiab] OR Kyprolis[tiab]) AND (Dexamethasone[Mesh] OR Dexamethason*[tiab] OR Hexadrol[tiab] OR Decaject[tiab] OR Dexason*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	135



Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 25 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1777
	#2 (Myeloma NEAR/3 Multiple):ti,ab,kw	5697
	#3 Myelomatos*:ti,ab,kw	38
	#4 (Plasma-Cell NEAR/3 Myeloma*):ti,ab,kw	61
	#5 Kahler:ti,ab,kw	21
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5732
	#7 Carfilzomib:ti,ab,kw	475
	#8 Kyprolis:ti,ab,kw	24
	#9 #7 OR #8	475
	#10 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	5071
	#11 Dexamethason*:ti,ab,kw	13718
	#12 Hexadrol:ti,ab,kw	3
	#13 Decaject:ti,ab,kw	0
	#14 Dexason*:ti,ab,kw	2
	#15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	13740
	#16 #6 AND #9 AND #15	376

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 25 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Multiple Myeloma OR TI=(Myeloma NEAR/3 Multiple) OR AB=(Myeloma NEAR/3 Multiple) OR TI=Myelomas* OR AB= Myelomas* OR TI=(Plasma NEAR/3 Myeloma*) OR AB=(Plasma NEAR/3 Myeloma*) OR TI=Kahler OR AB= Kahler) AND (TS=Carfilzomib OR TI=Carfilzomib OR AB=Carfilzomib OR TI=Kyprolis OR AB=Kyprolis) AND (TS=Dexamethasone OR TI=Dexamethason* OR AB=Dexamethason* OR TI=Hexadrol OR AB=Hexadrol OR TI=Decaject OR AB=Decaject OR TI=Dexason* OR AB=Dexason*) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	194



Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 25 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Multiple Myeloma OR ((Myeloma OR Mieloma) AND (Multipl\$ OR Plasma)) OR Myelomas\$ OR Kahler) AND (Carfilzomib OR Kyprolis) AND (MH Dexamethasone OR Dexamethason\$ OR Dexameta\$ OR Hexadrol OR Decaject OR Dexason\$) [Words]	2



