



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento : Lenalidomida tableta

Indicación/Condición Clínica :

Tratamiento de primera línea para mieloma múltiple en pacientes candidatos a trasplante, recaída y mantenimiento.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.¹ Dosificación:

- Lenalidomida en adultos:
 - **Mieloma múltiple**: Oral: 25mg una vez al día por 21 días de un ciclo de tratamiento de 28 días (en combinación con Dexametasona).
 - **Mieloma múltiple, mantenimiento (siguiente trasplante autólogo de células madre, uso unlabeled)**: Oral: 10-15mg una vez al día hasta recaída (Attal, 2009; McCarthy, 2009) o 10mg una vez al día durante 21 días de un ciclo de tratamiento de 28 días hasta recaída (Palumbo, 2010).

Up ToDate.² S Vincent Rajkumar. Quimioterapia inicial para el mieloma múltiple sintomático en pacientes que son candidatos para trasplante. Recomendación:

- Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con mieloma múltiple (MM) deben distinguirse de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y mieloma múltiple latente (SMM) que no necesitan terapia.
- La elección de la quimioterapia inicial para los pacientes con MM depende si el paciente puede ser un candidato para el trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Las características principales que determinan la elegibilidad para HCT son la edad, estado o la presencia y severidad de ciertas condiciones concomitantes.
- En pacientes que son candidatos para HCT autólogo, la quimioterapia de inducción se administra aproximadamente 4 meses antes de la recogida de células madre con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y sangre periférica, disminuir los síntomas y mitigar el daño final al órgano.
- Para los pacientes con riesgo estándar que son candidatos para HCT, sugieren lenalidomida más dexametasona en lugar de talidomida más dexametasona (grado 2C). Lenalidomida más dexametasona se recomienda dosis baja de dexametasona en lugar de dosis estándar de dexametasona (grado 1B). Lenalidomida puede

¹Up ToDate. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?source=search_result&search=LENALIDOMIDE&selectedTitle=1-63

²Up ToDate. S Vincent Rajkumar. Quimioterapia inicial para el mieloma múltiple sintomático en pacientes que son candidatos para trasplante. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiple-myeloma-in-patients-who-are-candidates-for-transplantation?source=search_result&search=LENALIDOMIDE&selectedTitle=5-63



disminuir las posibilidades de una exitosa colección de células madre de sangre periférica en algunos pacientes cuando se intenta movilizar células madre usando solo el factor de crecimiento.

British National Formulary (BNF) 2012³ Indica:

- Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador con propiedades antineoplásicas, anti-angiogénico y pro-eritropoyéticas. Es autorizado en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos una terapia anterior.
 - El *Consortio Escocés de Medicamentos* ha recomendado (abril de 2010) que la lenalidomida en combinación con dexametasona es aceptado para uso restringido dentro del NHS Escocia para los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos tratamientos previos.
 - Guía NICE. TA 171⁴:
La lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple (junio de 2009).
Lenalidomida en combinación con dexametasona es una opción para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido dos o más tratamientos previos.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations⁵. Menciona:

- Las indicaciones **aprobadas** de lenalidomida por la FDA son para:
 - Mieloma múltiple en combinación con dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa
 - Síndrome mielodisplásico dependiente de transfusiones, deleción 5q anormalidad, bajo o riesgo intermedio-1.

La indicación **no aprobada** por la FDA es en mieloma múltiple en combinación con dexametasona como tratamiento de primera línea.

- Lugar en la Terapia: lenalidomida es un agente activo por vía oral usado en el tratamiento de pacientes dependientes de transfusiones con 5q-síndrome mielodisplásico. Se ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico abierto de un solo brazo y no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Los beneficios de la lenalidomida deben sopesarse frente a los riesgos ya que es muy mielosupresor.

Tratamiento de primera línea:

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona para el tratamiento de primera línea:

Aprobación de la FDA: Adulto, no; Pediatría, no

Eficacia: Adultos, pruebas favorecen la eficacia

Recomendación: Adulto, Clase IIA Nivel de evidencia: Adulto, categoría B

³ British National Formulary 2012. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>

⁴ Guía NICE. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://publications.nice.org.uk/lenalidomide-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy>

⁵ Micromedex. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B47341/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7B1DBC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2628/contentSetId/31/title/LENALIDOMIDE/servicesTitle/LENALIDOMIDE#cite44

Ensayo Clínico⁶:**1) Jeffrey A. Zonder et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group Trial (S0232)⁷**

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (n=198), lenalidomida más dexametasona en dosis altas fue superior a dexametasona sola con respecto a 1 y 3 años de supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta general (ORR) y la tasa de respuesta parcial muy buena en pacientes con mieloma múltiple no tratado; sin embargo, no había ninguna diferencia entre grupos en la supervivencia global (OS). Para la terapia de inducción, los pacientes recibieron 3 ciclos de 35-días de dexametasona oral 40mg por día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 en adición de lenalidomida oral de 25mg diariamente durante 28 días o placebo. Para la terapia de mantenimiento, los pacientes recibieron 40mg de dexametasona oral diariamente en los días 1 a 4 y 15 a 18, más lenalidomida 25mg al día durante 21 días o placebo para el día 28-ciclos. El tratamiento continuó hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes en el grupo de dexametasona con placebo que tuvieron progresión de la enfermedad podían pasar (cros-over) al grupo de lenalidomida con dexametasona con indicación abierta. Los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad en el grupo tratado con lenalidomida-dexametasona fueron descartados del ensayo. Cuando ya se habían enrolado 198 pacientes, el Comité de Información y Seguridad recomendó que el estudio se cerrara debido a la falta de eficacia del placebo con dexametasona y además recomendó limitar la dosis semanal de dexametasona a 40mg debido a la preocupación por la seguridad. En una mediana de seguimiento de 47,2 meses en pacientes que sobrevivieron, la PFS (el resultado primario) al 1 año fue superior para el grupo de lenalidomida con dexametasona en comparación con el grupo tratado con dexametasona-placebo (78% vs 52%, p=0,002). La PFS a 3 años seguía siendo superior para lenalidomida con dexametasona (52% vs 32%, p-valor no informado). El ORR fue mayor en el grupo tratado con lenalidomida-dexametasona (78% vs 48%, p<0,0001) así como fue la tasa de respuesta parcial muy buena (63% vs 16%, p<0,001). No hubo diferencia en la OS a los 12 meses entre la dexametasona con lenalidomida vs dexametasona con placebo (94% vs 88%, p=0,25) respectivamente, lo cual fue atribuido al diseño cruzado, el uso concomitante de tratamientos de rescate y al efecto del cierre temprano de los primeros estudios que tuvieron por el poder estadístico.

⁶Micromedex. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B47341/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7B1DBC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2628/contentSetId/31/title/LENALIDOMIDE/servicesTitle/LENALIDOMIDE#cite44

⁷ Jeffrey A. Zonder et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Blood 2010 December 23; 116(26): 5838–5841



Table S2. Response to treatment according to IMWG criteria

Response Category	LEN-DEX	DEX
Complete Response (CR)	26%	4%
Very Good Partial Response (VGPR)	37%	12%
Partial Response (PR)	15%	32%
Stable Disease (SD)	5%	31%
Progressive Disease (PD)	1%	9%
Inadequate Assessment**	16%	13%

* p<0.0001

** Five pts on the DEX arm and 7 pts on the LEN-DEX arm who did not meet study criteria for assessment due to out-of-window or missing urine M-protein measurements clearly met criteria for serum responses, including complete disappearance of measurable serum M-protein by immunofixation in some cases. Including these patients as at least a PR changes the response rates to 53% and 84% for DEX and LEN-DEX, respectively (p<0.0001).

F Gay et al.⁸ La lenalidomida más dexametasona frente a la talidomida más dexametasona en el mieloma múltiple recién diagnosticado: un análisis comparativo de 411 pacientes.

El objetivo de este estudio de caso-control fue comparar la eficacia y la toxicidad de lenalidomida más dexametasona (len/dex) versus talidomida más dexametasona (tal/dex) como terapia inicial para el mieloma recién diagnosticado. Estudio retrospectivo de 411 pacientes con diagnóstico reciente tratados con len/dex (228) o tal/dex (183) en la Clínica Mayo. Las diferencias fueron similares en un análisis emparejado y ajustado por edad, sexo, estado trasplante y la dosis de dexametasona. La proporción de pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial a len/dex y tal/dex representaban el 80,3% frente a 61,2% respectivamente (p<0.001); las tasas parciales de respuesta muy buena fueron del 34,2% y 12,0% respectivamente (p<0.001). Los pacientes que recibieron len/dex tuvieron más tiempo hasta la progresión (mediana 27,4 vs 17,2 meses, p=0,019), supervivencia libre de progresión (mediana 26,7 vs 17,1 meses, p=0,036) y supervivencia total (mediana no alcanzada vs 57,2 meses, p=0,018). Una proporción similar de pacientes en los 2 grupos experimentaron al menos algún evento adverso grado 3 ó 4 (57,5% vs 54,6%, p=0,568). Las principales toxicidades de grado 3 ó 4 de len/dex fueron hematológicas, principalmente neutropenia (14,6% vs 0,6%, p<0.001); las toxicidades más comunes en tal/dex fueron tromboembolismo venoso (15,3% vs 9,2%, p=0.058) y neuropatía periférica (10,4% vs 0,9%, p<0.001). Len/dex parece bien tolerado y eficaz que tal/dex. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos resultados. La lenalidomida (CC-5013) es un análogo de la talidomida.

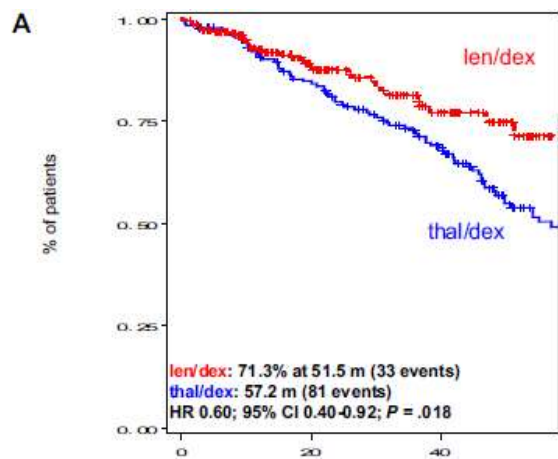
⁸ F Gay. La lenalidomida más dexametasona frente a la talidomida más dexametasona en el mieloma múltiple recién diagnosticado: un análisis comparativo de 411 pacientes Blood. Febrero 2010 18; 115 (7):1343-50. Doi: 10.1182/blood-2009-08-239046. Epub 2009 Dic 11. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302?dopt=Abstract>



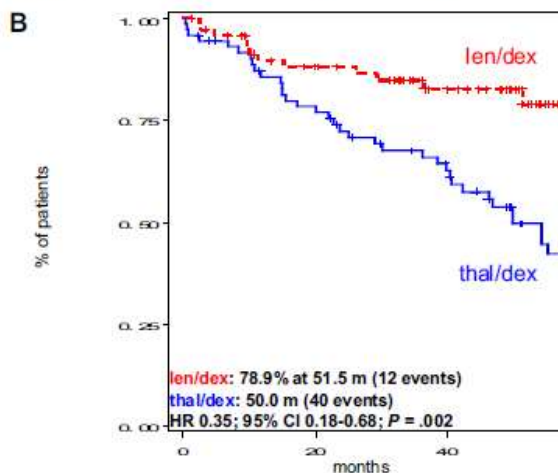
Table 3. Best responses to treatment

Response	All patients			High-dose dexamethasone patients		
	thal/dex (n = 183), n (%)	len/dex (n = 228), n (%)	P	thal/dex (n = 72), n (%)	len/dex (n = 72), n (%)	P
CR or VGPR	22 (12.0)	78 (34.2)	< .001	7 (9.7)	36 (50.0)	< .001
PR or better	112 (61.2)	183 (80.3)	< .001	44 (61.1)	65 (90.3)	< .001
CR	6 (3.3)	31 (13.6)	< .001	2 (2.8)	16 (22.2)	< .001
VGPR	16 (8.7)	47 (20.6)	< .001	5 (6.9)	20 (27.8)	.001
PR	90 (49.2)	105 (46.1)	.528	37 (51.4)	29 (40.3)	.181
SD	42 (22.9)	26 (11.4)	.002	21 (29.2)	3 (4.2)	< .001
PD	1 (0.6)	5 (2.2)	.232	1 (1.4)	1 (1.4)	> .999
NA	28 (15.3)	14 (6.1)	—	6 (8.3)	3 (4.2)	—

Percentages may not total 100 because of rounding.
SD indicates stable disease; PD, progressive disease; NA, not available; and —, not applicable.

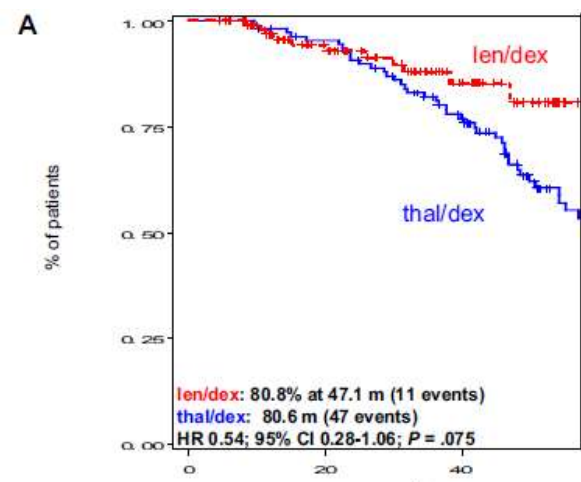


Number at risk	months	0	20	40
len/dex		228	115	49
thal/dex		183	138	95



Number at risk	months	0	20	40
len/dex		72	54	37
thal/dex		72	53	37

Figure 3. OS in the intention-to-treat population of patients treated with len/dex and thal/dex. (A) OS in all patients, regardless of dexamethasone dose. (B) OS in pair mates who received high-dose dexamethasone. Median OS is provided in the figure. m indicates months.



Number at risk	months	0	20	40
len/dex		111	69	30
thal/dex		110	102	74

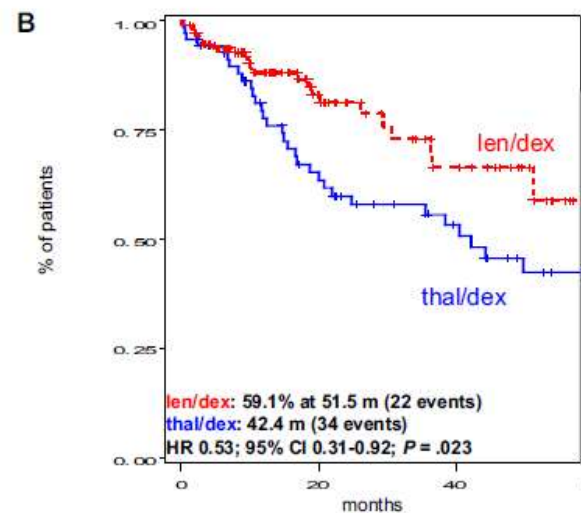


Figure 4. Subgroup analysis of OS in the intention-to-treat population of patients treated with len/dex and thal/dex according to transplantation status. (A) OS in patients who received transplantation. (B) OS in patients who did not receive transplantation. Median OS is provided in the figure. m indicates months.

P = .652), nor for patients with standard-risk cytogenetics



Meaghan L K, et al.⁹ Comparación de lenalidomida/dexametasona vs ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona vs ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona en pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple:

Los nuevos agentes son considerados componentes estándar de la terapia de inducción para pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple. Se comparó retrospectivamente los resultados de tres ensayos clínicos consecutivos fase II; RD (lenalidomida/dexametasona, n=34), CRD (ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona, n=53) y CyBorD (ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona, n=63) (N=150). Las tasas de respuesta después de 4 ciclos de tratamiento fueron: \geq cerca respuesta completa (nCR), 12% vs 2% vs 41%, $p < 0,0001$ y respuesta parcial muy buena o mejor, el 35% vs 30% vs 65%, $p = 0,0003$ respectivamente. Con todos los ciclos de tratamiento considerado, \geq nCR fue de 35%, 15% y 41%, $p = 0,006$. Sin embargo, no hay evidencia de que un régimen produzca una supervivencia libre de progresión superior (PFS) (mediana: 3,2 vs 2,3 vs 2,7 años, $p = 0,11$) o supervivencia total (de 3 años: 88% vs 79% vs 88%, $p = 0,23$). El trasplante no tuvo impacto PFS (media: 2,7 vs 2,3 años, $p = 0,41$) pero se asoció con una mejoría de OS (3 - año: 93% vs 75%, $p \leq 0,001$). Pacientes de alto riesgo genéticos (n=40) que tenían anteriormente recaída a pesar de lenalidomida o bortezomib (mediana: 2,1 vs 2,7 años, $p = 0,45$). Las toxicidades de grado 3/4 fueron menores con CyBorD que con CRD. Los autores concluyeron que CyBorD demostró respuesta superior y menos toxicidad frecuente pero más neuropatía en comparación con RD y CRD. El 80% de los pacientes tratados con los modernos enfoques terapéuticos están vivos a los 4 años.

Table III. Response rates after four cycles and all cycles of treatment.

	RD (%)	CRD (%)	CyBorD (%)	P value*
Intent to treat at cycle 4				
N	34	53	65	
Response rate (PR+)	30 (88)	42 (79)	56 (89)	0.33
VGPR+	12 (35)	16 (30)	41 (65)	0.0003
nCR/CR	4 (12)	1 (2)	26 (41)	< 0.0001
Intent to treat (using all cycles of treatment)				
N	34	53	63	
Response Rate (PR+)	32 (94)	45 (85)	57 (90)	0.41
VGPR+	16 (47)	25 (47)	42 (67)	0.06
nCR/CR	12 (35)	8 (15)	26 (41)	0.006

PR, partial response; VGPR, very good partial response; nCR, near complete response; CR, complete response.

*Fisher's exact test.

⁹ Meaghan L K, et al. Comparación de lenalidomida/ dexametasona versus ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona versus ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona en recién diagnosticados con mieloma múltiple. British Journal of Haematology (2011), 156,326-333.

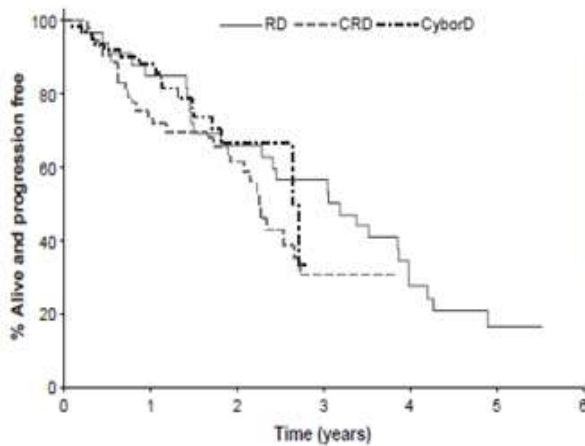


Fig 1. Kaplan-Meier progression-free survival curves.

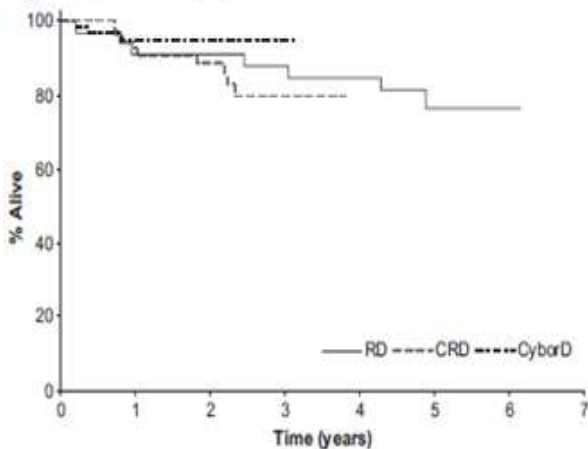


Fig 2. Kaplan-Meier overall survival curves.

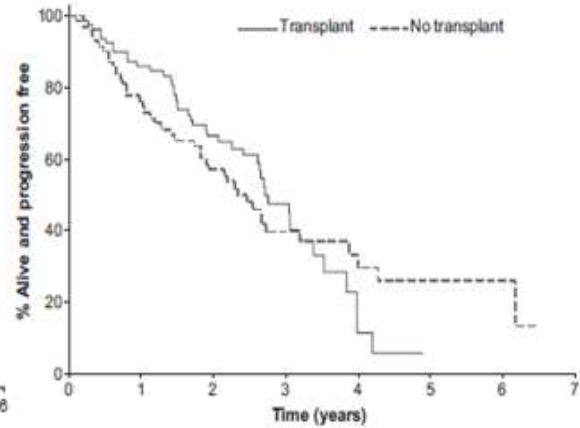


Fig 4. Kaplan-Meier progression-free survival curves by transplant status.

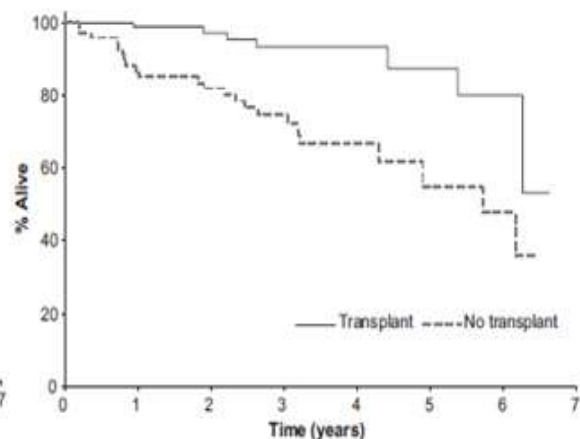


Fig 5. Kaplan-Meier overall survival curves by transplant status.

Recaída/Refractario:

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations¹⁰. Menciona:

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido al menos una terapia previa:

Aprobación de la FDA: Adultos, sí; Pediatría, no

Eficacia: Adultos, pruebas favorecen la eficacia

Recomendación: Adulto, Clase IIA

Nivel de evidencia: Adulto, categoría B

1) Weber DM, et al.¹¹ Lenalidomida más dexametasona para recaída de mieloma múltiple en América del Norte.

La lenalidomida, un medicamento oral inmunomodulador que es similar a la talidomida, pero tiene un perfil de seguridad diferente, tiene actividad clínica en mieloma múltiple refractario o recidivante.

¹⁰Micromedex. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B47341/ND_AppProduct/evi dencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7B1DBC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionI d/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2628/contentSetId/31/title/LENALIDOMIDE/servicesTitle/LENALIDOM IDE#cite44

¹¹Donna M. Weber, Et Al. Lenalidomide Plus Dexamethasone For Relapsed Multiple Myeloma In North America. N. N ENGL J MED 357; 21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007



Pacientes en los Estados Unidos y Canadá que habían recibido al menos una terapia anterior para el mieloma múltiple, pero que requiere tratamiento adicional fueron asignados al azar para recibir 25mg de lenalidomida o placebo en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. Ambos grupos también recibieron 40mg de dexametasona oral en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 para los primeros 4 ciclos. Después del cuarto ciclo, se administró 40mg de dexametasona solamente en los días 1 a 4. Se evaluó la seguridad, respuesta clínica, tiempo de progresión y la supervivencia global.

Resultados: Se estableció 177 pacientes del grupo de lenalidomida y 176 el grupo placebo. Respuesta completa, casi-completa o parcial ocurrieron en 108 pacientes (61,0%) en el grupo de lenalidomida y en 35 pacientes (19,9%) en el grupo placebo ($p < 0,001$); respuestas completas ocurrieron en 14,1% y 0,6% respectivamente ($p < 0,001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 11,1 meses en el grupo de lenalidomida y 4,7 meses en el grupo placebo ($p < 0,001$). La mediana de la supervivencia global en los dos grupos fueron 29,6 y 20,2 meses respectivamente ($p < 0,001$). Los eventos adversos de grado 3 ó 4 se informaron en 85,3% del grupo lenalidomida y el 73.1% del grupo placebo; estos acontecimientos dieron lugar a la interrupción del estudio en 19,8% y 10,2% respectivamente. Neutropenia de grado 3 o 4 y tromboembolismo venoso fueron más frecuentes en el grupo de lenalidomida que en el grupo placebo (41.2% vs 4,6% y 14,7% vs 3,4% respectivamente; $p < 0,001$ para ambas comparaciones).

STUDY 1			
Outcome	Lenalidomide/Dexamethasone (n=177)	Placebo/Dexamethasone (n=176)	p value*
Median TTP in months	11.1	4.7	less than 0.001
Hazard Ratio (95% CI)	0.35 (0.27 to 0.47)		less than 0.001
Complete Response (%)	14.1%	0.6%	less than 0.001
Overall Response (%)	61%	19.9%	less than 0.001

Key: TTP = time to progression; CI = confidence interval; n = number of patients; * Log-rank test; Overall Response = complete + near-complete + partial response

Overall survival for the intention-to-treat population (a median of 29.6 months in the lenalidomide group and 20.2 months in the placebo group, $p < 0.001$ by the log-rank test).¹²

2) Dimopoulos M. et al.¹³ La lenalidomida más dexametasona en mieloma múltiple recurrente o refractario:

Estudio de fase III, controlado con placebo investigó la eficacia de lenalidomida más dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple recurrente o refractario.

De 351 pacientes que habían recibido al menos una terapia anterior antimieloma, 176 fueron asignados al azar para recibir 25mg de lenalidomida oral y 175 para recibir placebo en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. Además, todos los pacientes recibieron 40mg de dexametasona oral los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 para los 4 primeros ciclos y posteriormente, después del cuarto ciclo, sólo en los días 1 a 4. Los pacientes continuaron en el estudio hasta la aparición de la progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la progresión.

Resultados: El tiempo hasta la progresión fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron lenalidomida más dexametasona (grupo de lenalidomida) que en los que recibieron placebo más dexametasona (grupo placebo) (mediana, 11,3 meses frente a 4,7 meses, $p < 0,001$). Una respuesta completa o parcial ocurrió en 106 pacientes en el grupo tratado con lenalidomida (60,2%) y en 42 pacientes en el grupo placebo (24,0%, $p < 0,001$), con una respuesta completa en el 15,9% y el

¹² Donna M. Weber, Et Al. Lenalidomide Plus Dexamethasone For Relapsed Multiple Myeloma In North America. N. N ENGL J MED 357; 21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007

¹³ Meletios Dimopoulos Et Al. Lenalidomide Plus Dexamethasone For Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma, N ENGL J MED 357; 21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007



3,4% de los pacientes respectivamente ($p < 0,001$). La supervivencia global mejoró significativamente en el grupo tratado con lenalidomida ($HR=0,66$, $p=0,03$). Los eventos adversos de grado 3 ó 4 que ocurrieron en más del 10% de los pacientes del grupo tratado con lenalidomida fueron neutropenia (29,5% vs 2,3% en el grupo placebo), trombocitopenia (11,4% vs 5,7%) y tromboembolismo venoso (11,4 % vs 4,6%).

STUDY 2			
Outcome	Lenalidomide/Dexamethasone (n=176)	Placebo/Dexamethasone (n=175)	p value*
Median TTP in months	11.3	4.7	less than 0.001
Complete Response (%)	15.9%	3.4%	less than 0.001
Overall Response (%)	60.2%	24%	less than 0.001

Key: TTP = time to progression; CI = confidence interval; n = number of patients; * Log-rank test Overall Response = complete + near-complete + partial response

The estimates of median overall survival for the intention-to-treat population (not yet reached in the lenalidomide group and 20.6 months in the placebo group, $P < 0.001$ by the log-rank test)¹⁴

MA Dimopoulos, et al.¹⁵ Seguimiento a largo plazo en la supervivencia total (OS) de los ensayos MM-009 y MM-010 en fase III de lenalidomida más dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractaria:

Se presenta una actualización agrupada de dos grandes estudios, multicéntricos (MM-009 y MM-010) aleatorizados controlados con placebo fase III que incluyeron a 704 pacientes y evaluaron lenalidomida más dexametasona frente a dexametasona más placebo en pacientes con recaída/refractario mieloma múltiple (MM). Los pacientes en ambos estudios fueron aleatorizados a recibir 25mg diarios vía oral lenalidomida o placebo idéntico, más 40mg por vía oral de dexametasona. En este análisis combinado, utilizando datos hasta el desenmascaramiento (junio de 2005 para MM-009 y agosto de 2005 para MM-010), el tratamiento con lenalidomida más dexametasona mejoró significativamente la respuesta global (60,6 vs 21,9%, $p < 0,001$), la tasa de respuesta completa (15,0% vs 2,0%, $p < 0,001$), el tiempo hasta la progresión (mediana de 13,4 frente a 4,6 meses, $p < 0,001$) y la duración de la respuesta (mediana de 15,8 meses vs 7 meses, $p < 0,001$) en comparación con dexametasona/placebo. Con una mediana de seguimiento de 48 meses para los pacientes que sobreviven, utilizando datos hasta julio de 2008, un beneficio significativo en la supervivencia total (media de 38,0 vs 31,6 meses, $p=0,045$) se mantuvo a pesar de que un 47,6% de los pacientes que fueron asignados al azar a dexametasona/placebo recibieron tratamiento basado en lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o del desenmascaramiento del estudio. Baja beta (2)-microglobulina y plasmocitosis de la médula ósea se asocia a una mayor supervivencia.

¹⁴ Meletios Dimopoulos Et Al. Lenalidomide Plus Dexamethasone For Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma, N ENGL J MED 357; 21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007

¹⁵ MA Dimopoulos, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia (2009) 23, 2147–2152

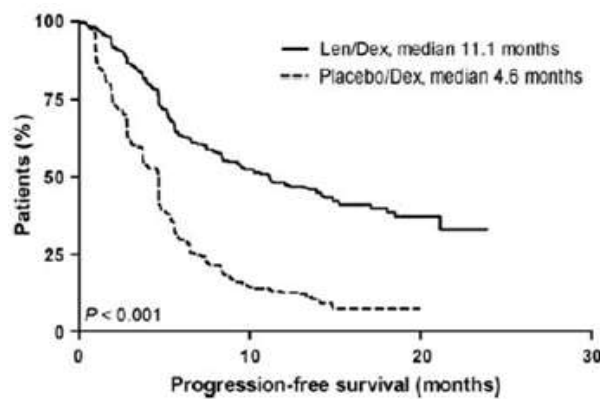


Figure 2 The Kaplan-Meier estimate of progression-free survival for the intent-to-treat population. The estimate of progression-free survival for the intent-to-treat population of the lenalidomide plus dexamethasone-placebo groups. Len/Dex denotes lenalidomide plus dexamethasone; Placebo/Dex denotes dexamethasone-placebo. Survival curves were compared using log-rank test stratified by study ($P < 0.001$).

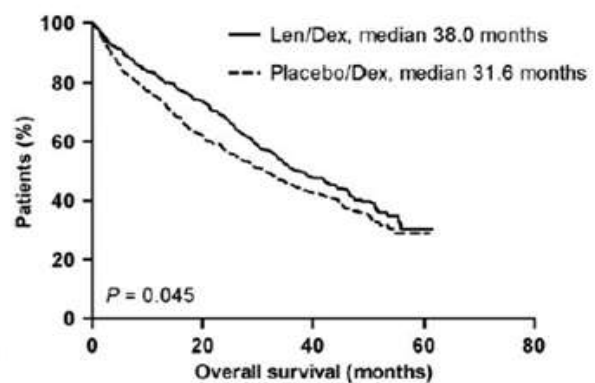


Figure 3 The Kaplan-Meier estimate of overall survival for the intent-to-treat population. The estimate of overall survival for the intent-to-treat population of the lenalidomide plus dexamethasone and dexamethasone-placebo groups. Len/Dex denotes lenalidomide plus dexamethasone; Placebo/Dex denotes dexamethasone-placebo. Survival curves were compared using log-rank test stratified by study ($P = 0.045$).

En los ensayos clínicos pivotaes (MM-009 y MM-010)¹⁶ no queda muy claro en qué fecha se desvela el ciego. No sabemos cuántos pacientes, en qué situación (de respuesta) y en qué momento del desarrollo de ensayo clínico pasan de placebo a grupo lenalidomida. Por ello es difícil establecer conclusiones fiables sobre los resultados de las variables medidas en el análisis combinado de los EC.

Hay un alto número de ceses de tratamiento en ambos ensayos clínicos: 114 pacientes en el brazo de lenalidomida + dexametasona y 163 en el brazo de dexametasona + placebo en MM-009 abandonaron el estudio; mientras que 121 pacientes en el brazo de lenalidomida + dexametasona y 156 en el brazo de dexametasona + placebo en MM-10 abandonaron el estudio.

Dimopoulos MA, et al.¹⁷ El tratamiento de los pacientes con recaída/refractario mieloma múltiple con lenalidomida y dexametasona con o sin bortezomib: evaluación prospectiva de los efectos de las alteraciones citogenéticas y de las terapias anteriores.

Se estudiaron prospectivamente el impacto de varias anomalías citogenéticas (CAs) en los pacientes con recaída/refractario mieloma que recibieron lenalidomida y dexametasona (RD) con o sin la adición de bortezomib (V). Sobre la base de la presencia de neuropatía anterior, 50 pacientes fueron tratados con RD y 49, sin neuropatía preexistente con VRD.

Los pacientes con mieloma en recaída o refractario, después de una o más terapias anteriores, se incluyeron en este plan de tratamiento. Los pacientes fueron considerados refractarios si tenían enfermedad progresiva, durante el tratamiento previo o dentro de los 60 días de la finalización del tratamiento, los pacientes fueron tratados con independencia de su estado funcional, la función renal, neuropatía periférica anterior y el tratamiento con dosis altas de dexametasona, talidomida o bortezomib. Sin embargo, los pacientes que fueron tratados previamente con lenalidomida no se incluyeron en este análisis.

La selección del tratamiento se basa en la presencia o ausencia de neuropatía periférica, los pacientes con neuropatía anterior de grado 2 recibieron RD, mientras que los pacientes con neuropatía anterior < de grado 2 recibieron VRD. Los pacientes que fueron tratados con RD recibieron la dosis estándar de lenalidomida 25mg al día por vía oral, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, si el aclaramiento de creatinina basal fue > 50ml/min. Para los pacientes con depuración de creatinina inferior se hicieron los siguientes ajustes: para CrCl 30 ml/min y <50 ml/min, lenalidomida se administró 10mg/día; para depuración de creatinina

¹⁶ GENESIS. SEFH. Lenalidomida en combinación con Dexametasona para el tratamiento de recaída del mieloma múltiple. Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica del Hospital de Andalucía. Junio 2008.

¹⁷ Dimopoulos MA, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies. *Leukemia* (2010) 24, 1769-1778, doi: 10.1038/leu.2010.175, publicado en línea el 26 de agosto 2010.



<30ml/min sin necesidad de diálisis, lenalidomida se administró 15mg cada 2 días, y para pacientes en diálisis, se les dio lenalidomida 15mg, 3 veces a la semana, en el día después de la diálisis. La dexametasona se administró en una dosis de 40mg por vía oral en los días 1-4 y 15-18 para los 4 primeros ciclos, y sólo en los días 1-4, para los ciclos posteriores. RD se repitió cada 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las dosis de VRD se eligieron sobre la base de la dosis máxima tolerada reportado por Richardson et al. Bortezomib se administró 1mg/m² IV en los días 1, 4, 8 y 11, lenalidomida se administró a una dosis de 15mg por vía oral en los días 2-14 (o en una dosis menor, si el aclaramiento de creatinina <30ml/min) y la dexametasona se administró en una dosis de 40mg por vía oral en los días 1-4. El tratamiento con VRD se repitió cada 21 días durante 8 ciclos.

Resultados: Entre febrero de 2007 y octubre de 2009, 99 pacientes fueron tratados consecutivamente con RD (50 pacientes) o con VRD (49 pacientes). En total, 22 pacientes (12 en RD y 10 de VRD) recibieron lenalidomida en una dosis ajustada a su función renal. La mediana del número de ciclos con RD en pacientes tratados fueron 7 (rango 1-29), la mediana del número de ciclos con VRD fueron 8 (rango 1-8), la mediana del número de infusiones de bortezomib en VRD pacientes tratados fue de 23 (rango 2-32), mientras que 12 pacientes (25 %) continuaron con RD como mantenimiento después de VRD durante una mediana de 5 ciclos (rango 1-15).

La tasa de respuesta global fue del 63%, similar para RD y VRD. La citogenética de riesgo precario se asociaron con tasas de respuesta más bajas en el grupo de RD ($p=0,01$), pero no en el grupo de VRD ($p=0,219$). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar para las enfermedades raras (9 meses) y VRD (7 meses). La mediana de supervivencia global (SG) para todos los pacientes fue de 16 meses, sin diferencias entre los regímenes de RD o VRD. La citogenética de riesgo precario, especialmente del 17p, resistencia a la talidomida anterior, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y la presencia de enfermedad extramedular se asociaron con una respuesta inferior a la terapia y más corta PFS y la SG. El impacto de otras entidades emisoras en la SG fue más pronunciado en RD. En conclusión, la presencia de las CAs es un importante factor pronóstico adverso en los pacientes con recaída/refractario mieloma, pero la resistencia a talidomida anterior, LDH elevado y la presencia de enfermedad extramedular sigue teniendo una importancia mayor para el pronóstico. RD con o sin bortezomib es activa en pacientes fuertemente pre-tratados, pero ciertas características adversas permanecen asociados con un peor resultado. Sin embargo, el resultado de los pacientes con 17p sigue siendo extremadamente pobre incluso con combinación VRD. La secuencia óptima o la administración concomitante de nuevos agentes deben ser investigadas a través ensayos aleatorios adecuadamente diseñados.



Table 6 Parameters associated with OS

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Median months (CI 95%)	P-value	HR (95% CI)	P-value
RD	16 (11–21)	0.729	1.8 (0.78–4.2)	0.170
VRD	20.7 (11.7–29.6)			
Thalidomide refractory	11.3 (9.6–13.1)	<0.001	3.8 (1.8–7.8)	<0.001
Thalidomide sensitive or never exposed	NR			
Resistant or refractory relapse	11 (9.2–12.8)	0.001		
Nonresistant relapse	NR			
Previous HDT	14.6 (NE)	0.922		
No previous HDT	18.6 (11.5–25.7)			
Previous bortezomib	16 (10.4–21.7)	0.298		
No previous bortezomib	NR			
ISS I	NR	0.003	1.5 (0.96–2.5)	0.072
ISS II	11 (8.5–13.5)			
ISS III	11 (4–18)			
Bortezomib resistant	14.6 (9.1–20)	0.090	1.02 (0.4–2.4)	0.927
Bortezomib sensitive or naïve	20.6 (NE)			
del17p	9 (6.3–11.7)	0.003	3.8 (1.2–12.3)	0.027
No del17p	23 (13.2–32.7)			
t(4;14)	12 (7–16.9)	0.555	1.7 (0.5–5.6)	0.409
No t(4;14)	20 (10.3–29.7)			
del13q	11 (9.7–23.3)	0.003	1.23 (0.47–3.2)	0.672
No del13q	NR			
amp1q21	12 (9.5–14.5)	0.009	1.4 (0.62–3)	0.424
No amp1q21	NR			
Hyperdiploid ^a	24 (NE)	0.11		
Nonhyperdiploid	9.4 (3.2–15.6)			
Poor risk cytogenetics	12.5 (10.2–15)	0.017		
Standard risk cytogenetics	24 (NE)			
Extramedullary disease	6 (3.2–8.7)	0.001	8 (2–32)	0.003
No extramedullary disease	20(10.6–29.4)			
Age ≥70 years	16 (8.9–23)	0.522		
Age <70 years	26 (7.9–44)			
CrCl ≥50 ml/min	16 (5.9–26.1)	0.916		
CrCl <50 ml/min	20 (11.3–28.6)			
Hb <11.5 g/100ml	12.8 (8.8–16.8)	0.026		
Hb ≥11.5 g/100ml	26.8 (14–39.6)			
LDH ≥300 IU/l	6 (2.2–9.8)	<0.001	6.9 (2.3–20.8)	0.001
LDH <300 IU/l	26 (NE)			
PLT <100 × 10 ⁹ /ml	8.9 (6.6–11.2)	0.001		
PLT ≥100 × 10 ⁹ /ml	1.8 (0.3–3.2)			
Previous treatments ≤2	20.65	0.503		
Previous treatment >2	15.3 (9.2–21.3)			

Abbreviations: CI, confidence interval; CrCl, creatinine clearance; Hb, hemoglobin; HDT, high dose therapy; HR, hazards ratio; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; NR, not reached; NE, nonevaluated; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLT, platelet; RD, lenalidomide and dexamethasone; VRD, bortezomib, lenalidomide and dexamethasone.

^aN = 23 patients.

Kropff Martin et al.¹⁸ Talidomida versus dexametasona para el tratamiento de recaída y/o refractario con mieloma múltiple: resultados OPTIMUM, un ensayo randomizado.

La talidomida tiene actividad antimieloma potente, pero ningún ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado ha evaluado la monoterapia con talidomida en pacientes con recaída/mieloma múltiple refractario. Por tal motivo, se ha llevado a cabo un estudio internacional, aleatorizado, abierto (open-label), de cuatro brazos, en fase III para comparar tres diferentes dosis de talidomida (100, 200, o 400mg/día) con dexametasona estándar en pacientes que habían recibido desde uno hasta tres tratamientos previos. El objetivo final primario fue el tiempo hasta la progresión.

Los pacientes elegibles eran mayores de 18 años o más, que habían recibido una a tres líneas previas de tratamiento para MM y que requerían terapia adicional debido a la progresión de la enfermedad. Los pacientes fueron asignados al azar de una manera 1:1:1:1 a la dexametasona (DEX) o talidomida (TAL) administrado a una dosis de 100mg/día (TAL 100), 200mg/día (TAL 200), o 400mg/día (TAL 400) durante 12 días 28-ciclos. Toda la medicación del estudio consistió en cápsulas o tabletas que se tomó por vía oral el paciente en casa. El tratamiento se administró en una forma abierta (open-label). La

¹⁸ Kropff Martin et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012; 97(5).



dexametasona se administró en una dosis de 40mg/día en los días 1-4, 9-12, 17-20 y de cada ciclo de 28-días para los 4 primeros ciclos, y luego en los días 1-4 sólo para los siguientes 8 ciclos. La talidomida se administró diariamente a la dosis apropiada para 12 ciclos. El tratamiento más allá de 12 ciclos se dejó a discreción del investigador.

Los resultados fueron por intención a tratar (N=499), la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 6,1 meses, 7,0 meses, 7,6 meses y 9,1 meses en los pacientes tratados con dexametasona y talidomida 100, 200 y 400mg/día respectivamente, la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa. En el análisis por protocolo (n=465), la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 6,0 meses, 7,0 meses, 8,0 meses y 9,1 meses respectivamente. En pacientes que habían recibido dos o tres tratamientos previos, la talidomida prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión en todos los niveles de dosis en comparación con el resultado obtenido con dexametasona. La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado en el grupo DEX y TAL 400, mientras que en los grupos de TAL 100 y TAL 200, la mediana de supervivencia fue de 30,0 meses y 25,6 respectivamente. No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre el grupo de DEX y los grupos individuales de TAL. Pero la duración media de la respuesta fue significativamente mayor en todos los grupos de la talidomida que en el grupo dexametasona. La talidomida se asoció con bajas tasas de eventos adversos hematológicos y un bajo índice de tromboembolismo venoso, a pesar del hecho de que sólo 1/3 de los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica. Los eventos adversos informados en los grupos de la talidomida, como la fatiga, el estreñimiento y la neuropatía, confirma el perfil de seguridad conocido de la talidomida.

Aunque la talidomida no fue superior a la dexametasona en este ensayo aleatorizado, la monoterapia con talidomida puede ser considerada como una opción de rescate de terapia eficaz para los pacientes con recaída/refractario mieloma múltiple, particularmente aquellos con un buen pronóstico y los que han recibido dos o tres tratamientos previos. La dosis inicial recomendada de la monoterapia con la talidomida es 400mg/día, que puede ser reducida para los pacientes que no toleran este tratamiento.

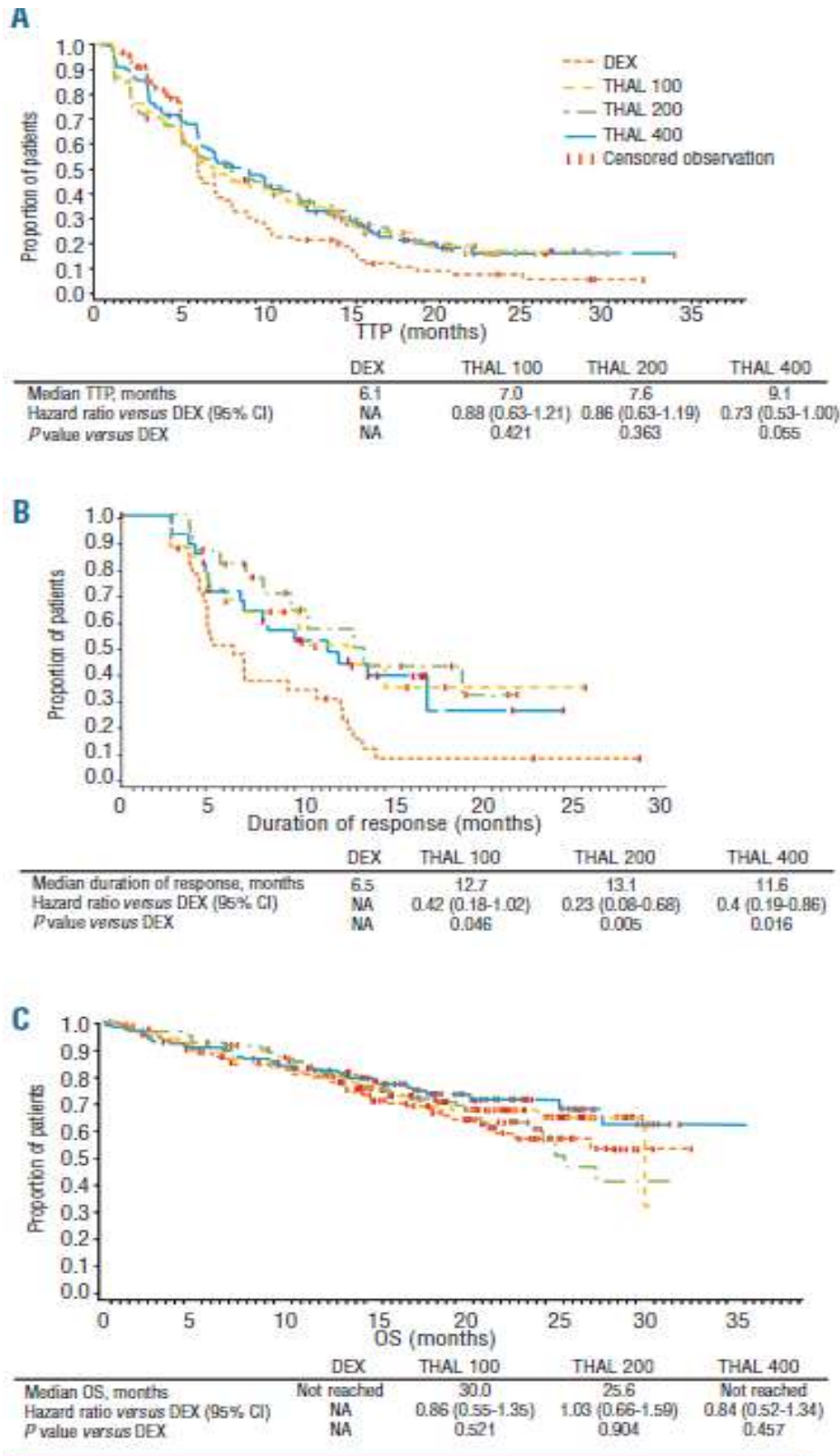


Figure 2. According to treatment group in the intent-to-treat population: (A) time-to-progression (TTP); (B) duration of response; and (C) overall survival (OS). DEX: dexamethasone; NA: not applicable; THAL: thalidomide.



Mantenimiento:

Attal Michel, et al.¹⁹ Lenalidomida como mantenimiento después del trasplante de célula madre en mieloma múltiple.

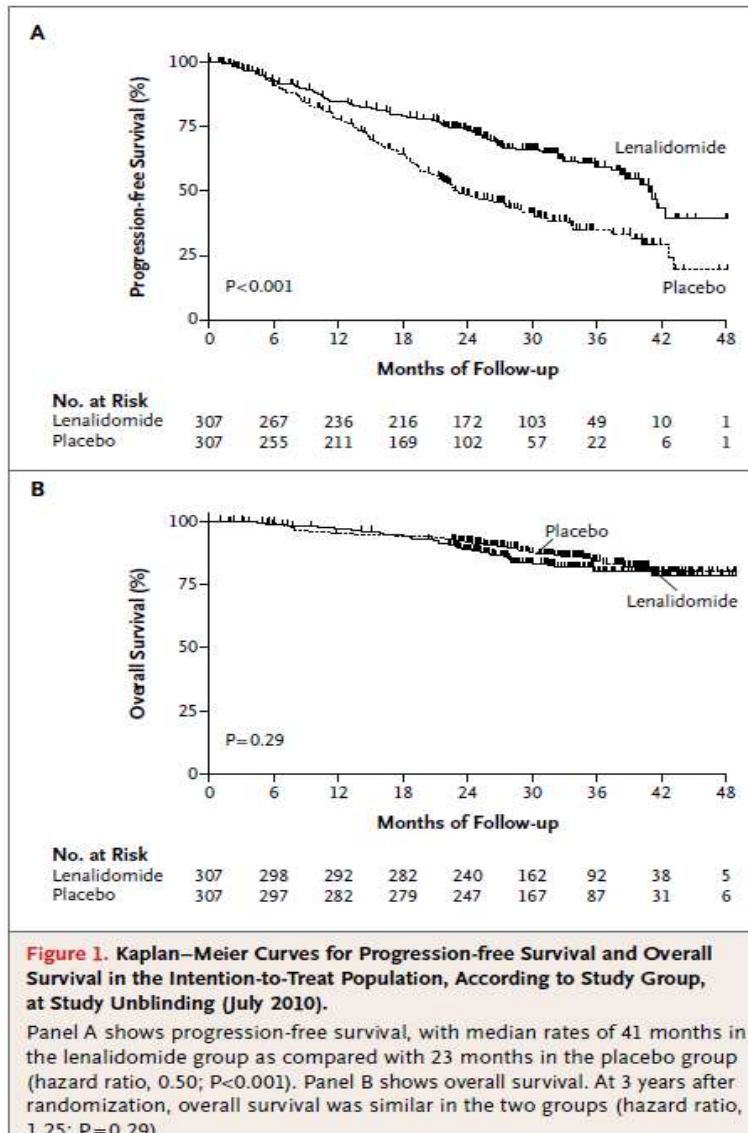
Altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre es un tratamiento estándar para los pacientes jóvenes con mieloma múltiple. La enfermedad residual está casi siempre presente después del trasplante y es responsable de la recaída. Este ensayo investigó la eficacia de la terapia de mantenimiento con lenalidomida después del trasplante.

El estudio fue randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III en 77 centros en Francia, Bélgica y Suiza. Los pacientes fueron reclutados desde julio de 2006 hasta agosto de 2008. Después de experimentar el trasplante, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir cualquier tratamiento de consolidación con lenalidomida (en una dosis de 25mg/día, días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días, durante 2 ciclos), seguido por terapia de mantenimiento con lenalidomida (10mg por día durante los primeros 3 meses, aumentó a 15mg si tolera), o el mismo tratamiento de consolidación con lenalidomida, seguido por terapia de mantenimiento con placebo. Antes de septiembre de 2006 (fecha de la primera enmienda de la introducción de la fase de consolidación), los pacientes fueron asignados aleatoriamente al régimen de mantenimiento sólo (lenalidomida o placebo). El tratamiento continuó hasta que el paciente retiró su consentimiento, progresó la enfermedad o por efectos tóxicos inaceptables que ocurrieron. La aleatorización se estratificó por los niveles iniciales de suero β 2-microglobulina (\leq 3mg por litro o $>$ 3mg por litro), la presencia o ausencia de 13q.

Resultados: la terapia de mantenimiento con lenalidomida mejoró la mediana de supervivencia libre de progresión (41 meses frente a 23 meses con placebo; HR=0.50; $p<0,001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes, incluido los basados en el nivel β 2-microglobulina, perfil citogenético y respuesta después del trasplante. Con un período de seguimiento promedio de 45 meses, más del 70% de los pacientes en ambos grupos estaban vivos a los 4 años. Las tasas de neuropatía de grado 3 ó 4 periféricos fueron similares en ambos grupos. La incidencia de segundos cánceres primarios fue 3,1 por 100 paciente-año en el grupo de lenalidomida versus 1,2 por 100 paciente-año en el grupo placebo ($p=0.002$). La mediana de supervivencia libre de eventos (con eventos que incluyeron un segundo cáncer primario) mejoró significativamente con lenalidomida (40 meses frente a 23 meses con placebo; $p<0,001$).

Hasta octubre del 2011: 79 pacientes (26%) en el grupo de lenalidomida y 73 pacientes (24%) en el grupo placebo habían muerto (cociente de riesgo, 1,06; $p=0,70$); la tasa de supervivencia global 4 años después de la aleatorización fue similar en ambos grupos (73% en el grupo de lenalidomida y 75% en el grupo placebo).

¹⁹ Attal Michel, Valerie Lauwers-Cances, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine 366; 19 nejm.org may 10, 2012. Fecha de acceso marzo 2013.



Aprobación por Agencias Reguladoras y Recomendaciones:

Lenalidomida, está aprobado por las Agencias Reguladoras de países de Alta Vigilancia Sanitaria como son HEALTH CANADA,²⁰ AEMPS,²¹ EMA²² en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Christian Tavernaa et al.²³ Integrating novel agents into multiple myeloma treatment – current status in Switzerland and treatment recommendations (2010):

²⁰ Health Canada. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

²¹ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

²² European Medicines Agency (EMA). Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=/menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

²³ Christian Tavernaa et al. Integrating novel agents into multiple myeloma treatment – current status in Switzerland and treatment recommendations. Swiss Medical Weekly. www.smw.ch – Early Online Publication, 19. April 2010



El tratamiento del mieloma múltiple ha sufrido cambios significativos recientes. La llegada de nuevos agentes, especialmente la talidomida, el bortezomib y lenalidomida, ha ampliado las opciones de tratamiento y resultados de los pacientes están mejorando significativamente. En este artículo se resumen los debates de una reunión de expertos que se celebró para debatir sobre las prácticas actuales de tratamiento para el mieloma múltiple en Suiza en relación con el papel de los nuevos agentes y proporcionar recomendaciones para su uso en diferentes etapas de tratamiento basado en datos clínicos disponibles actualmente. Nuevas combinaciones de agentes para el tratamiento de los recién diagnosticados con mieloma múltiples, así como recaídas. El objetivo de este artículo es ayudar en las decisiones de tratamiento en la práctica clínica diaria para conseguir el mejor resultado posible para los pacientes con mieloma múltiple.

Summary of data for recommended induction regimens: thal/dex and bortezomib/dex.

Regimen	n	Post-induction		Post-transplant		TTP	OS	Reference
		CR + PR	CR + nCR	CR + PR	CR + nCR			
Bortezomib/dex vs VAD	240 242	82%* 65%	15%* 7%	91% 91%	40* 22	2-year PFS: 69%* 60%	2-year OS: 90% 88%	[16]
Thal/dex vs VAD (retrospective data)	100 100	76%* 52%	13% 13%	n/a	n/a	n/a	n/a	[13]
Thal/dex vs VAD	100 104	n/a	≥VGPR 35%* 13%	n/a	≥VGPR 44% 42%	n/a	n/a	[14]
Thal/dex	357	n/a	n/a	n/a	33% [†]	TTP: 68 months PFS 47 months	5-year OS: 65%	[15]

*statistically significant difference between arms; [†]final CR rate following induction and double autologous stem cell transplantation

Summary of data for recommended regimens in relapsed/refractory setting.

Treatment	Study details	n	CR + PR	CR + nCR	TTP	OS	Reference
Bortezomib vs dex	III	333 336	43%* 18%	16%* 2%	6.2 months* 3.5 months	29.8 months* 23.7 months	[44]
Bortezomib/dex	IIIb	638	67%	33% (≥VGPR)	Not evaluated	Not evaluated	[92]
Bortezomib/dex	retrospective	192	58.3%	32.5%	10 months	66.1% (at 14.1 months)	[45]
Bortezomib/pegylated liposomal doxorubicin vs Bortezomib	III	318 318	52%* 44%	17% 13%	9.3 months* 6.5 months	15 months OS: 76%* 65%	[46]
Bortezomib/doxorubicin/dex	II	64	67%	25% (≥VGPR)	Not stated	1-year OS: 66%	[93]
Lenalidomide/dex vs Dex	III	353 351	60.6%* 21.9%	15%* 2% (CR)	13.4 months* 4.6 months	38 months* 31.6 months	[48-50]
Thal/dex	Systematic review: phase II trials	451	46%	4% (CR)	weighted median EFS: 8 months	weighted median OS: 27 months	[94]

*significant difference between arms



2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.²⁴ Drug information, menciona:

❖ Las reacciones adversas significativas de Lenalidomida:

- > 10%:
 - Cardiovascular: edema periférico (8% a 26%)
 - Sistema nervioso central: fatiga (31% a 44%), fiebre (21% a 28%), mareos (20% a 23%), dolor de cabeza (20%)
 - Dermatológicos: prurito (8% a 42%), erupción (21% a 36%, **grados 3/4:7 %**), piel (9% a 14%)
 - Endocrino y metabólico: hipocalcemia (11% a 14%)
 - Gastrointestinal: diarrea (39% a 49%), estreñimiento (24% a 41%), náuseas (24% a 26%), pérdida de peso (20%), anorexia (10% a 16%), vómitos (10% a 12%), dolor abdominal (8% a 12%)
 - Genitourinario: infección de vías urinarias (9% a 11%)
 - Hematológicos: trombocitopenia (22% a 62%, **grados 3/4:12 % a 50%**; MDS: Inicio: 28 días [rango 8-290 días]; recuperación: 22 días [rango: 5-224 días]), neutropenia (42% a 59%, **grados 3/4:33 % a 53%**; MDS: Inicio: 42 días [rango 14-411 días]; recuperación: 17 días [rango: 2-170 días]), anemia (12% a 31%, **grados 3/4:6 % a 10%**)
 - Neuromuscular y esquelético: músculo calambre (18% a 33%), debilidad (15%), artralgia (22%), lumbalgia (21% a 26%), temblor (21%), dolor de hueso (14%), dolor (11% a 12%) de las extremidades
 - Ocular: visión borrosa (17%).
 - Respiratoria: infección respiratoria superior (15% a 25%), rinofaringitis (18% a 23%), tos ($\leq 20\%$), disnea (7% a 24%), faringitis (14% a 16%), epistaxis (15%), neumonía (9% a 14%), bronquitis (6% a 11%).

MHRA²⁵. Drug Safety Update.

La lenalidomida presenta riesgo de reacciones hepáticas adversas graves por lo que se recomienda la vigilancia rutinaria de la función hepática.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes 1-10 de cada 100 tratados con lenalidomida para el mieloma múltiple en los ensayos clínicos, la mayoría de ellos no son graves. Graves (potencialmente mortales) lesiones del hígado, tales como la insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis hepatocelular y hepatitis colestásica se han reportado en total < 1% de los pacientes tratados.

La función hepática debe ser monitoreada de forma rutinaria (con la misma frecuencia que la monitorización hematológica), especialmente en pacientes con una historia de infección viral hepática o concurrente, o cuando lenalidomida se da al mismo tiempo que otros medicamentos conocidos por estar asociados con daño hepático.

Micromedex.²⁶ Menciona que las reacciones adversas graves de lenalidomida son: anemia de grado 3 y 4, fibrilación auricular de grado 3 y 4, trombosis venosa profunda, neutropenia febril, toxicidad hematológica, nefritis intersticial aguda, neutropenia de grado 3 y 4,

²⁴UpToDate. Drug Information. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?source=search_result&search=LENALIDOMIDE&selectedTitle=1-63

²⁵ MHRA²⁵. Drug Safety Update. enero de 2013, vol edición del 6 de 6: A2. Fecha de acceso Marzo 2013. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON228748>

²⁶Micromedex. Lenalidomide. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B47341/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7B1DBC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2628/contentSetId/31/title/LENALIDOMIDE/servicesTitle/LENALIDOMIDE#cite44



neumonía, embolia pulmonar grado 3 y 4, hemorragia pulmonar, enfermedad secundaria neoplásica maligna, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia de grado 3 y 4, trombosis, necrólisis epidérmica tóxica.

1) Jeffrey A. Zonder et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232).²⁷ Eventos adversos: Neutropenia de grado 3 ó 4 (21% vs 5%, p=0,0009) y trombocitopenia (7% vs 3%, p=0,03) fueron la toxicidad más frecuente en el grupo de lenalidomida con dexametasona. El aumento de eventos tromboembólicos persistió en el grupo de lenalidomida con dexametasona incluso después de establecerse la profilaxis con aspirina (19% vs 6%, p=0,0095).

Table S3A. Hematologic adverse events occurring in each arm, all grades (n)

Adverse Event	LEN-DEX (n=96)			DEX (n=94)		
	Gr 1-2	Gr 3-4	All Grades	Gr 1-2	Gr 3-4	All Grades
Neutropenia	21	21	42	13	5	18*
Lymphocytopenia	19	10	29	15	3	18
Anemia	52	6	58	45	5	50
Thrombocytopenia	27	7	34	17	3	20**

* p<0.001

**p=0.03

F Gay et al.²⁸ La lenalidomida más dexametasona frente a la talidomida más dexametasona en el mieloma múltiple recién diagnosticado: un análisis comparativo de 411 pacientes. eventos adversos:

²⁷Jeffrey A. Zonder et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Blood 2010 December 23; 116(26): 5838–5841

²⁸ F Gay. La lenalidomida más dexametasona frente a la talidomida más dexametasona en el mieloma múltiple recién diagnosticado: un análisis comparativo de 411 pacientes Blood. Febrero 2010 18; 115 (7):1343-50. Doi: 10.1182/blood-2009-08-239046. Epub 2009 Dic 11. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302?dopt=Abstract>



Table 4. Grade 3 or 4 adverse events

	All patients			High-dose dexamethasone patients		
	thal/dex (n = 183), n (%)	len/dex (n = 228), n (%)	P	thal/dex (n = 72), n (%)	len/dex (n = 72), n (%)	P
Treatment-related deaths	1 (0.5)	3 (1.3)	.632	1 (1.4)	2 (2.8)	> .999
At least one grade 3 or 4 adverse event	100 (54.6)	131 (57.5)	.568	44 (61.1)	51 (70.8)	.218
Hematologic						
Anemia	0 (0)	10 (4.4)	.003	0 (0)	3 (4.2)	.245
Thrombocytopenia	0 (0)	11 (4.8)	.002	0 (0)	3 (4.2)	.245
Neutropenia	1 (0.6)	32 (14.0)	< .001	0 (0)	10 (13.9)	.001
Extrahematologic						
Peripheral neuropathy	19 (10.4)	2 (0.9)	< .001	3 (4.2)	0 (0)	.245
Fatigue	13 (7.1)	23 (10.1)	.288	5 (6.9)	10 (13.9)	.275
Gastrointestinal toxicity	12 (6.6)	14 (6.1)	.863	5 (6.9)	7 (9.7)	.764
Constipation	9 (4.9)	0 (0)	.001	4 (5.6)	0 (0)	.120
Diarrhea	0 (0)	8 (3.5)	.01	0 (0)	3 (4.2)	.245
Venous thromboembolism	28 (15.3)	21 (9.2)	.058	14 (19.4)	8 (11.1)	.165
DVT	21* (11.5)	16 (7.0)	.117	9* (12.5)	6 (8.3)	.413
Pulmonary embolism	7 (3.8)	5 (2.2)	.385	5 (6.9)	2 (2.8)	.441
Dermatologic	12 (6.6)†	21 (9.7)‡	.258	6 (8.3)	5 (6.9)‡	> .999
Infections	15 (8.2)	30 (13.1)	.109	6 (8.3)	10 (13.8)	.289
Pneumonia	5 (2.7)	16 (7.0)	.070	1 (1.4)	8 (11.1)	.033
Sepsis	2 (1.1)	4 (1.8)	.696	1 (1.4)	0 (0)	> .999
Cardiovascular	10 (5.5)	10 (4.4)	.614	5 (6.9)	5 (6.9)	> .999
Transaminase increase	0 (0)	7 (3.1)	.019	0 (0)	4 (5.6)	.120
Myopathy	4 (2.2)	1 (0.4)	.177	2 (2.8)	1 (1.4)	> .999

*One plus hemorrhage.

†One Steven-Johnson syndrome and 1 toxic epidermal necrolysis.

‡One Stevens-Johnson syndrome.

Meaghan L K, et al.²⁹ Comparación de lenalidomida/dexametasona vs ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona vs ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona en recién diagnosticados con mieloma múltiple. Eventos adversos:

²⁹ Meaghan L K, et al. Comparación de lenalidomida/ dexametasona versus ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona versus ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona en recién diagnosticados con mieloma múltiple. British Journal of Haematology (2011), 156,326-333.



Table V. Grade 3 or 4 adverse events regardless of attribution.

	RD (%)	CRD (%)	CyBorD (%)	P value*
Evaluable	34 (100)	53 (100)	63 (100)	
Grade 3	17 (50)	26 (49)	21 (33)	0.15
Grade 4	2 (6)	13 (25)	5 (8)	0.02
Haematological 3	5 (15)	20 (38)	12 (19)	0.03
Haematological 4	1 (3)	10 (19)	1 (2)	0.002
Non-haematological 3	16 (47)	18 (34)	18 (29)	0.18
Non-haematological 4	1 (3)	5 (9)	5 (8)	0.66

*Fisher's Exact Test.

Table VI. Most commonly reported adverse events of any grade at least possibly related to treatment.

	RD (%)	CRD (%)	CyBorD (%)	P value*
Thrombosis	1 (3)	5 (9)	1 (2)	0.015
Neuropathy	7 (21)	8 (15)	37 (59)	<0.0001
Neutropenia	12 (35)	41 (77)	16 (25)	<0.0001
Thrombocytopenia	4 (12)	27 (51)	35 (56)	<0.0001
Fatigue	23 (68)	41 (77)	30 (48)	0.003

*Fisher's exact test.

Weber DM, et al.³⁰ Lenalidomida más dexametasona para recaída de mieloma múltiple en América del Norte. Eventos adversos:

³⁰Donna M. Weber, Et Al. Lenalidomide Plus Dexamethasone For Relapsed Multiple Myeloma In North America. N. N ENGL J MED 357; 21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007



Table 3. Grade 3 or 4 Adverse Events (Safety Population).*

Event	Lenalidomide (N=177)		Placebo (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>			
Hematologic disorder				
Neutropenia	62 (35.0)	11 (6.2)	6 (3.4)	2 (1.1)
Anemia	19 (10.7)	4 (2.3)	6 (3.4)	3 (1.7)
Thrombocytopenia	24 (13.6)	2 (1.1)	12 (6.9)	0
Febrile neutropenia	5 (2.8)	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorder				
Diarrhea	6 (3.4)	0	0	0
Constipation	5 (2.8)	0	0	0
Nausea	5 (2.8)	0	2 (1.1)	0
Dyspepsia	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
General and administration-site disorder				
Fatigue	11 (6.2)	0	11 (6.3)	0
Peripheral edema	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0
Pyrexia	4 (2.3)	0	6 (3.4)	0
Asthenia	6 (3.4)	0	6 (3.4)	0
Infection or infestation				
Any infection†	33 (18.6)	5 (2.8)	16 (9.1)	5 (2.9)
Upper respiratory infection	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
Pneumonia	19 (10.7)	3 (1.7)	10 (5.7)	3 (1.7)
Metabolism or nutrition disorder				
Hyperglycemia	15 (8.5)	4 (2.3)	10 (5.7)	5 (2.9)
Hypokalemia	10 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Anorexia	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0

MA Dimopoulos, et al.³¹ Seguimiento a largo plazo en supervivencia total (OS) del MM-009 y MM-010 ensayos en fase III de lenalidomida más dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario. Eventos adversos:

³¹ MA Dimopoulos, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* (2009) 23, 2147–2152



Table 4 Grade ≥ 3 adverse events occurring in more than 5% of patients

Adverse event, n (%)	Lenalidomide+ dexamethasone (n = 353)	Dexamethasone+ placebo (n = 351)
Neutropenia	125 (35.4)**	12 (3.4)
Thrombocytopenia	46 (13.0)**	22 (6.3)
Anemia	38 (10.8)*	21 (6.0)
Pneumonia	32 (9.1)	19 (5.4)
All thromboembolic events	56 (15.9)**	19 (5.4)
Hyperglycemia	27 (7.6)	27 (7.7)
Fatigue	23 (6.5)	17 (4.9)
Muscle weakness	20 (5.7)	11 (3.1)
Hypokalemia	20 (5.7)	5 (1.4)
Asthenia	17 (4.8)	18 (5.1)

* $P < 0.001$; ** $P < 0.05$.

Kropff Martin et al.³² Thalidomida versus dexametasona para el tratamiento de recaída y/o refractario con mieloma múltiple: resultados OPTIMUM, un ensayo randomizado. Eventos adversos:

Table 4. Clinically relevant grade 3 or 4 adverse events.

Adverse event, %	DEX (n=124)	THAL 100 (n=122)	THAL 200 (n=123)	THAL 400 (n=128)
Neutropenia	0	7	7	6
Anemia	4	6	6	6
Thrombocytopenia	0	1	2	1
Constipation	0	0	1	5
Fatigue	2	2	2	11
Bradycardia	0	0	0	1
Rash	0	0	0	2
Neuropathy	0	0	2	1
Venous thromboembolism	2	1	1	1

DEX: dexamethasone; THAL: thalidomide.

Attal Michel, et al.³³ Lenalidomida como mantenimiento después del trasplante de célula madre en mieloma múltiple. Eventos adversos:

³² Kropff Martin et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012; 97(5).

³³ Attal Michel, Valerie Lauwers-Cances, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 366; 19 nejm.org may 10, 2012. Fecha de acceso marzo 2013.

**Table 3. Adverse Events after Randomization in the Treated Population.***

Event	Lenalidomide Group (N=306)†		Placebo Group (N=302)‡	
	All Events	Grade 3 or 4 Events	All Events	Grade 3 or 4 Events
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	305 (>99)	225 (74)	297 (98)	130 (43)
Hematologic events	210 (69)	179 (58)	107 (35)	68 (22)
Neutropenia	180 (59)	157 (51)	78 (26)	53 (18)
Febrile neutropenia	6 (2)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Anemia	31 (10)	10 (3)	28 (9)	7 (2)
Thrombocytopenia	74 (24)	44 (14)	45 (15)	20 (7)
Gastrointestinal disorders	222 (72)	12 (4)	171 (57)	4 (1)
Nausea and vomiting	48 (16)	1 (<1)	54 (18)	0
Constipation	61 (20)	2 (1)	58 (19)	0
Diarrhea	123 (40)	5 (2)	61 (20)	1 (<1)
General disorders	209 (68)	18 (6)	184 (61)	8 (3)
Fatigue	145 (47)	15 (5)	122 (40)	6 (2)
Pyrexia	62 (20)	1 (<1)	33 (11)	0
Peripheral edema	20 (7)	0	19 (6)	0
Infections	252 (82)	41 (13)	232 (77)	15 (5)
Upper respiratory infection	215 (70)	7 (2)	194 (64)	2 (1)
Pneumonia	35 (11)	11 (4)	14 (5)	5 (2)
Herpes zoster	51 (17)	7 (2)	53 (18)	4 (1)
Vascular disorders	51 (17)	11 (4)	44 (15)	8 (3)
Deep-vein thrombosis	14 (5)	7 (2)	6 (2)	3 (1)
Pulmonary embolism	5 (2)	4 (1)	0	0
Nervous system disorders	156 (51)	9 (3)	130 (43)	12 (4)
Ischemic stroke	2 (1)	2 (1)	0	0
Headache	35 (11)	0	31 (10)	1 (<1)
Dizziness	22 (7)	0	31 (10)	1 (<1)
Tremor	4 (1)	0	5 (2)	0
Peripheral neuropathy	71 (23)	4 (1)	49 (16)	3 (1)
Skin disorders	176 (57)	21 (7)	146 (48)	11 (4)
Rash	61 (20)	10 (3)	51 (17)	6 (2)
Other conditions				
Decreased appetite	18 (6)	0	12 (4)	1 (<1)
Insomnia	27 (9)	0	23 (8)	0
Dyspnea	20 (6)	1 (<1)	13 (4)	0
Back pain	80 (26)	4 (1)	83 (27)	4 (1)
Arthralgia	49 (16)	2 (1)	52 (17)	5 (2)
Muscle spasms	119 (39)	2 (1)	70 (23)	1 (<1)

**Table 4. Types of Lesions in Patients with at Least One Second Primary Cancer.***

Type of Lesion	Lenalidomide Group (N=306)	Placebo Group (N=302)	Total (N=608)
<i>number of patients (percent)</i>			
Hematologic cancers	13 (4)	5 (2)	18 (3)
AML or MDS	5	4	
ALL	3	0	
Hodgkin's lymphoma	4	0	
Non-Hodgkin's lymphoma	1	1	
Solid tumors	10 (3)	4 (1)	14 (2)
Esophageal	1	0	
Colon	3	0	
Prostate	2	1	
Breast	2	0	
Lung	0	1	
Sinus	1	0	
Kidney	1	1	
Melanoma	0	1	
Nonmelanoma skin cancers	5 (2)	3 (1)	8 (1)
Total	26 (8)	11 (4)	37 (6)

* There were 32 second primary cancers in the lenalidomide group and 12 in the placebo group. ALL denotes acute lymphoblastic leukemia, AML acute myeloblastic leukemia, and MDS myelodysplastic syndrome.

2.3 COSTO

INSTITUCION	MEDICAMENTO	PRECIO
ESSALUD ³⁴	Lenalidomida 25mg tableta	S/. 770.00
ESSALUD(2011) ³⁵	Talidomida 100mg tableta	S/. 1.70

2.4 REGISTROS

MEDICAMENTO	REGISTRO SANITARIO VIGENTE ³⁶
Lenalidomida 25mg tableta	03
Lenalidomida 10mg tableta	03
Talidomida 100mg tableta	07

Lenalidomida no está considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.³⁷

³⁴ SEACE. Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado. Fecha de acceso Enero 2013.

³⁵ SEACE. Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado. Fecha de acceso Enero 2013.

³⁶ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso Enero 2013.

³⁷ 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf



III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Lenalidomida tableta para el tratamiento de primera línea para mieloma múltiple en pacientes candidatos a trasplante, recaída y mantenimiento, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME debido a que a la fecha no se cuenta con información suficiente que respalde su utilización.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.