

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades Neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Lenalidomida tableta
Indicación específica:	Terapia de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple post-trasplantados
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Lenalidomida tableta
Formulación propuesta para inclusión	Lenalidomida tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Lenalidomida 5mg: 07 RS Lenalidomida 10mg: 08 RS Lenalidomida 15mg: 01 RS Lenalidomida 25mg: 08 RS
Alternativas en el PNUME²:	Talidomida 100mg tableta

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. Pregunta Clínica**

¿En pacientes adultos con mieloma múltiple que reciben terapia de mantenimiento post trasplante el tratamiento con Lenalidomida es más eficaz y seguro al tratamiento con talidomida o quimioterapia?

P	Pacientes adultos con mieloma múltiple post-transplantados
I	Lenalidomida*
C	Talidomida o quimioterapia
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tiempo hasta siguiente tratamiento Calidad de vida Eventos adversos

*En todas sus presentaciones, la dosis dependerá de la tolerabilidad y las co-morbilidades

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2016.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso marzo 2016.



b. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

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

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

Fuentes de información:

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

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Abril 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
PubMed	((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]) AND "Survival"[Mesh]	0
	((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh]) AND "Survival"[Mesh]	0
	(((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide"[Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh]	0
	((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh]) AND "Disease-Free Survival"[Mesh]	0
	(((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh] AND "Time to progression"	0
	((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh] AND "Health-Related Quality Of Life [Mesh]	0
	((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Thalidomide"[Mesh]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]	0
Tripdatabase	1 result for (Multiple Myeloma AND Stem Cell Transplantation)(Maintenance Chemotherapy AND Lenalidomide)(Maintenance Chemotherapy AND Thalidomide)(survival (Overall survival; OS),PFS (progression-free survival; PFS), time to progression (TTP) , Quality of life effects / complications)	0

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica incurable de las células plasmáticas que se caracteriza por períodos de enfermedad activa que requieren terapia sistémica seguida de períodos de relativa inactividad que depende de la biología de la enfermedad y el tratamiento en curso.⁴

En el MM un único clon de células plasmáticas neoplásicas produce una inmunoglobulina monoclonal que prolifera en la médula ósea y con frecuencia da lugar a una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas. Otras complicaciones relacionadas con la enfermedad incluyen hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia e infecciones.⁵

Epidemiología

El MM es la segunda neoplasia hematológica más común y es responsable de al menos 2% de muertes relacionadas con el cáncer. En Europa, la incidencia de MM es de 4,5 a 6,0 por 100.000 por año con una mortalidad de 4,1 por 100.000 por año. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es entre 63 y 70 años.⁶ En los Estados Unidos la incidencia de mieloma ajustada por edad es de 7 por 100.000 hombres y 4.6 por 100.000 mujeres.

⁴ Lipe B, R Vukas R, and J Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple mieloma. Blood Cancer J. 2016 Oct; 6(10): e485.

⁵ Rajkumar S, Kyle R, Connor R. Overview of the management of multiple myeloma. Uptodate 2017.

⁶ Best Practice. Multiple myeloma. Last updated Sep 12, 2016



La Agencia Internacional para la investigación de cáncer, centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su proyecto GLOBOCAN, reportó que el 2012 en el Perú, 433 personas padecieron de MM y para el año 2017 se estima que más de 700 personas la padecerán. Estos datos se muestran en el siguiente cuadro⁷

Multiple myeloma - Estimated incidence and prevalence, adult population: both sexes					
POPULATION	*Quality	Incidence	1-year (prop.)	3-year (prop.)	5-year (prop.)
Peru	E3	433	250 (1.2)	541 (2.6)	721 (3.4)

Proportions by 100,000
GLOBOCAN 2012, IARC - 9.5.2017

*Quality alphanumeric scoring system which independently describes the availability of incidence and mortality data has been established at the country level. The combined score is presented together with the estimates for each country with an aim of providing a broad indication of the robustness of the of the estimation

E3: Availability of incidence data: E = Regional data (rates).
Availability of mortality data: 3=Low quality* complete vital registration.

Diagnostico⁸

En la evaluación inicial de los pacientes con MM se establece el diagnóstico, la extensión y los sitios de la enfermedad así como el estado funcional del paciente. Además, se realizan pruebas específicas para la estratificación en grupos de riesgo y se determina si el paciente es elegible para el trasplante de células hematopoyéticas (HCT). También se pone atención en la existencia de condiciones comórbidas en el paciente que podrían complicar el manejo de la enfermedad en general.

El diagnóstico debe ser preciso para diferenciar las etapas pre malignas de MM como gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS) y el mieloma múltiple inactivo (SMM), que no requieren terapia y pueden diagnosticarse fácilmente como MM. A diferencia de las personas con MGUS y SMM, los pacientes con MM requieren tratamiento. Sin terapia efectiva, los pacientes sintomáticos mueren dentro de una mediana de seis meses.

Clasificación⁹

El MM se clasifica según el desarrollo de la enfermedad en etapas o estadios. La determinación de la etapa puede realizarse con el sistema de clasificación por etapas de Durie-Salmon. Aunque algunos médicos emplean este sistema, su valor es limitado, debido a métodos de diagnóstico más nuevos. Recientemente se creó un nuevo sistema de clasificación llamado *International Staging System for Multiple Myeloma (ISSMM)*.

La clasificación ISSMM se basa principalmente en los niveles de albúmina y de beta-2 micro globulina en la sangre. Otros factores que pueden ser importantes son la función renal, el recuento de plaquetas y la edad del paciente.

En la siguiente tabla se muestra los criterios en los que se basan las dos clasificaciones.

Etapas	Durie-Salmon	International Staging System for Multiple Myeloma.
I	El nivel de hemoglobina está levemente por debajo del normal (pero aún mayor de 10 g/dL). Las radiografías óseas son normales o muestran una sola área de daño óseo. Los niveles de calcio en la sangre son normales (menos de 12 mg/dL). Sólo hay una cantidad de inmunoglobulina monoclonal relativamente pequeña en la sangre u orina.	La beta-2 micro globulina sérica es menor de 3.5 (mg/L) y el nivel de albúmina es de 3.5 (g/dL) o más.

⁷ World Health Organization. International Agency for research on cáncer (IARC). GLOBOCAN 2012 : Estimated incidence , mortality and prevalence worldwide

⁸ Rajkumar S, Kyle R, Connor R. Overview of the management of multiple myeloma. Uptodate 2017.

⁹ American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica por etapas el mieloma múltiple? Last Revised: January 19, 2016



Etapas	Durie-Salmon	International Staging System for Multiple Myeloma.
II	Se presenta una cantidad moderada de células de mieloma. Las características son entre las etapas I y III.	El nivel de beta-2 micro globulina está entre 3.5 y 5.5 (con cualquier nivel de albúmina), O La albúmina está bajo 3.5 mientras que la beta-2 micro globulina es menos de 3.5.
III	El número de células del mieloma es elevado. Uno o más de los siguientes deberán estar presentes: · Bajo nivel de hemoglobina (menor de 8.5 g/dL). · Alto nivel de calcio en la sangre (mayor de 12 mg/dL). · Tres o más áreas de destrucción ósea por el cáncer. · Grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal en la sangre u orina.	Los niveles de beta-2 micro globulina sérica son de 5.5 o más.

Tasa de supervivencia por etapa

La mediana de la supervivencia aproximada en general usando el sistema internacional de clasificación por etapas se presenta en la siguiente tabla.

El Sistema Internacional de Clasificación por Etapas	Mediana de Supervivencia
Etapa I	62 meses
Etapa II	44 meses
Etapa III	29 meses

Estos períodos de tiempo de supervivencia fueron medidos desde que la quimioterapia se inició como tratamiento de MM.¹⁰ Actualmente existen los nuevos tratamientos y se esperan que mejoren estos resultados.

Estratificación del riesgo¹¹

La finalidad de estratificar los pacientes con MM se realiza la estratificación del riesgo con la finalidad de identificar las anomalías genéticas que presentan. Las pruebas que se usan para la estratificación por riesgo son la hibridación fluorescente in situ (FISH) para translocaciones y / o deleciones específicas y citogenética convencional. Basándose en los resultados de estas pruebas los pacientes con MM se pueden estratificar dentro de los siguientes grupos: riesgo elevado, intermediario o riesgo estándar como se muestra en el siguiente cuadro

¹⁰ American Cancer Society. Tasas de supervivencia por etapa para el mieloma múltiple. American Cancer Society. Last Revised: January 19, 2016

¹¹ Rajkumar S, Kyle R, Connor R. Overview of the management of multiple myeloma. Uptodate 2017.

**Risk stratification of myeloma**

High risk	Intermediate risk	Standard risk
17p13 deletion t (14;16) t (14;20) LDH ≥ 2 times institutional upper limit of normal Features of primary plasma cell leukemia* High risk gene expression profiling signature	t (4;14) Deletion 13 or hypodiploidy by conventional karyotyping Gain 1q	Trisomies (hyperdiploidy) t (11;14) t (6;14)

Myeloma patients are risk-stratified at initial diagnosis based on fluorescence in situ hybridization (FISH) studies on the bone marrow for t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+, and trisomies of odd numbered chromosomes. If FISH is unavailable, conventional cytogenetics can be used as an alternative, but is much less sensitive.

LDH: lactate dehydrogenase.

* Defined by either ≥ 2000 plasma cells/microL of peripheral blood, or ≥ 20 percent on a manual differential count.

Adapted from: Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.

Graphic 78344 Version 10.0 ©2017 UpToDate®

Esta estratificación es importante porque ayuda en la elección de la terapia y a predecir el resultado después del tratamiento. Aunque el pronóstico en el mieloma depende además de otras variables tales como factores del huésped (edad, estado funcional, comorbilidades), estadio de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Todos los pacientes con MM deberían ser estratificados en base a los estudios FISH. Si FISH no está disponible, se puede utilizar como una alternativa la citogenética convencional, pero es mucho menos sensible.

Generalmente el tratamiento para MM que se viene empleando se ha caracterizado por incluir:

- Terapia de inducción,
- Terapia de consolidación o post inducción, y
- Terapia de mantenimiento

Terapia de mantenimiento

Es una terapia continua dirigida al control de la enfermedad a largo plazo con agentes de baja toxicidad para prevenir la progresión de la enfermedad^{12,13} Tiene como objetivo extender el período de inactividad de la enfermedad y de este modo, prolongar la supervivencia libre de progresión (PFS) y sobrevida global (OS).^{14,15} Debido a que el tratamiento se administra durante un período de tiempo prolongado, se hace especial énfasis en la tolerabilidad y toxicidad de los agentes empleados en esta terapia.¹⁶

Como terapia de mantenimiento en Mieloma Múltiple se han investigado durante los últimos 40 años las siguientes estrategias:¹⁷

- Quimioterapia convencional continúa. Esta terapia demostró prolongar la supervivencia sin recaídas, pero no prolonga la supervivencia global.
- Interferón. Mejoró significativamente tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global en aproximadamente 6 meses.

¹² Lipe B, R Vukas R, and J Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple mieloma. *Blood Cancer J.* 2016 Oct; 6(10): e485.

¹³ Rajkumar S, Kyle R, Connor R. Treatment of relapsed or refractory multiple mieloma. *Uptodate* 2017

¹⁴ Lipe B, R Vukas R, and J Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple mieloma. *Blood Cancer J.* 2016 Oct; 6(10): e485.

¹⁵ Rajkumar V, Negrin R, Kyle A, Connor R. Autologous hematopoietic cell transplantation in multiple mieloma. *Uptodate.* Feb 2017.

¹⁶ Lipe B, R Vukas R, and J Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple mieloma. *Blood Cancer J.* 2016 Oct; 6(10): e485.

¹⁷ Burnette B, Dispenzieri A, Kumar S, Harris A, Sloan J and et al. Treatment trade-offs in myeloma: a survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. *Cancer.* 2013 December 15; 119(24)

- Talidomida. Este fármaco demostró prolongar la supervivencia libre de progresión prolongada y posible supervivencia global.

Posteriormente los nuevos fármacos lenalidomida y bortezomib también se han investigado en la terapia de mantenimiento y han mostrado beneficios similares en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global como las estrategias de los años 30-40.¹⁸

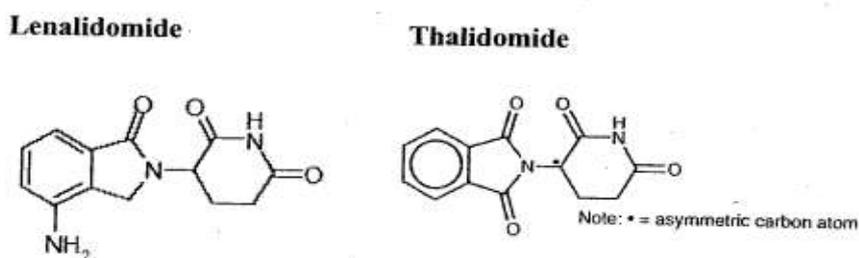
Con cualquier estrategia de tratamiento se asocian toxicidades, riesgos de eventos adversos y cargas financieras que deben evaluarse en función con los beneficios en los parámetros clínicos (PFS u OS).¹⁹

En la actualidad no se cuenta con un régimen estándar de tratamiento para mantenimiento post trasplante²⁰. Las estrategias de mantenimiento para estos pacientes continúan bajo investigación.²¹ Existe un debate entre los expertos en lo referente a si se debe continuar o no el tratamiento farmacológico en pacientes con mieloma que han logrado una respuesta completa a la terapia de inducción. Varios estudios previos han demostrado una supervivencia libre de progresión prolongada (PFS) con terapia de mantenimiento en pacientes mostrando una respuesta completa al tratamiento de primera línea. Pero han reportado datos contradictorios sobre el impacto en la Supervivencia global, dejando abierta la preocupación de si continuar o no con el tratamiento en pacientes con enfermedad sensible a los medicamentos.²²

Para la terapia de mantenimiento algunos investigadores recomiendan un enfoque secuencial menos intensivo para equilibrar la eficacia con calidad de vida. Los defensores de este enfoque argumentan que algunos agentes activos se deben reservar para la terapia de rescate.²³

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

Lenalidomida es un agente inmunomodulador análogo de talidomida con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas. La fórmula estructural de lenalidomida y talidomida es la siguiente²⁴:



La diferencia en la estructura química entre estos dos fármacos consiste en la presencia de un grupo amino en Lenalidomida que le confiere más estabilidad²⁵.

¹⁸ Burnette B, Dispenzieri A, Kumar S, Harris A, Sloan J and et al. Treatment trade-offs in myeloma: a survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. Cancer. 2013 December 15; 119(24)

¹⁹ Burnette B, Dispenzieri A, Kumar S, Harris A, Sloan J and et al. Treatment trade-offs in myeloma: a survey of consecutive patients about contemporary maintenance strategies. Cancer. 2013 December 15; 119(24)

²⁰ Thierry Facon. Maintenance therapy for multiple myeloma in the era of novel agents. Hematology 2015

²¹ BMJ Best Practice. Multiple myeloma. Last updated: Sep 12, 2016

²² Mayor S. Maintenance Treatment Improves Overall Survival in Myeloma. Medscape. September 30, 2015

²³ Durie B. Role of new treatment approaches in defining treatment goals in multiple myeloma – the ultimate goal is extended survival. Cancer Treatment Reviews 36S2 (2010) S18–S23

²⁴ FDA Center For Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (S) and 2004

²⁵ Avendaño. Medicamentos Non Mella: efectos secundarios de los fármacos. Artículo de Revisión 2011



Características farmacocinéticas y farmacodinámicas²⁶

Mecanismo de acción:

Lenalidomida por sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras se le atribuye las siguientes acciones:

- Inhibe específicamente la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5)
- Potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos naturales killer (NK).
- Aumenta el número de células T/NK.
- Inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración, adhesión de células endoteliales y la formación de microvasos
- Aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+
- Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.
- Los efectos citotóxicos e inmunomoduladores se producen al unirse directamente a cereblon, esta unión permite que cereblon actúa sobre las proteínas sustrato de los factores de transcripción linfoides degradándolos.²⁷

Absorción:

- Se absorbe rápidamente después de la administración oral alcanzando concentraciones plasmáticas entre 0,5 y 6 horas después de la dosis. La farmacocinética de dosis única y múltiple es lineal con AUC y valores de Cmax que aumentan proporcionalmente con la dosis. Las dosis múltiples en la dosis recomendada no resultan en la acumulación del fármaco.
- La administración de una dosis única de 25 mg con una comida rica en grasas en sujetos sanos reduce el grado de absorción, disminuyendo aproximadamente el 20% del AUC y el 50% en C máx. En los ensayos en los que se estableció la eficacia y seguridad para lenalidomida, el fármaco se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.
- Se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución:

La unión in vitro de lenalidomida a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30%.

Eliminación:

La semivida media de la lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM.

Metabolismo:

Presenta un metabolismo limitado. Lenalidomida inalterada es el componente circulante predominante en los seres humanos. Dos metabolitos identificados son 5 Hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida; Cada uno constituye menos del 5% de los niveles parentales en circulación.

Excreción:

La eliminación es principalmente renal. Después de una sola administración oral de 25 mg lenalidomida marcada con C14 a sujetos sanos, aproximadamente el 94% de la dosis radiactiva se eliminó en diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radiactiva se excretó como lenalidomida en la orina

²⁶ Food and Drug Administration. Lenalidomide capsules, for oral use. Feb-2017

²⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Lenalidomida. Ficha Técnica. Fecha de la última renovación: 16/febrero/2017



dentro de los 24 Horas. Hidroxi-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida representaron el 4,6% y el 1,8% de la dosis excretada, respectivamente. La depuración renal de la lenalidomida supera la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones específicas:

- Insuficiencia renal: Se ha observado que en los pacientes con trastornos moderados y graves aumenta 3 veces la vida media y disminuye del 66% a 75% el aclaramiento en comparación con sujetos sanos. En los pacientes sometidos a hemodiálisis la vida media aumenta en aproximadamente 4,5 veces y el aclaramiento disminuye el 80% en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente se elimina el 30% del fármaco durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. Se debe ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basándose en el valor del clearance de creatinina (CLcr).
- Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el límite superior normal (LSN) o cualquier valor de aspartato transaminasa mayor que el LSN) No influyen en la disposición de la lenalidomida. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.
- Otros factores intrínsecos: La edad (39 a 85 años), el peso corporal (33 a 135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas no presentaron un efecto clínicamente relevante sobre el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

VI. TRATAMIENTO

a. **Sumarios**

UpToDate²⁸ establece las siguientes recomendaciones:

- Terapia de mantenimiento más que observación con tratamiento al tiempo de progresión.
- Para pacientes con riesgo estándar terapia de mantenimiento con Lenalidomida
- La recomendación de Lenalidomida se realizó en base resultados preliminares de un metaanálisis utilizando los datos de tres ensayos aleatorios primarios (IFM [Attal 2012], CALGB [McCarthy 2012], GIMEMA [Palumbo 2014]). En el análisis de subconjuntos, el beneficio OS del mantenimiento de lenalidomida se observó principalmente en pacientes con mieloma de riesgo estándar que el observado con placebo o sin tratamiento después del trasplante.
- En la duración de la terapia de mantenimiento se deberá sobrepasar los beneficios en sobrevida contra el riesgo de toxicidad incluyendo el desarrollo de segundas malignidades.
- La duración de la terapia no está bien estudiada y está en curso un ensayo aleatorio que compara dos años de terapia de mantenimiento versus mantenimiento hasta la progresión.
- Uptodate, recomienda dos años de terapia de mantenimiento con Lenalidomida en un esfuerzo por minimizar la toxicidad a largo plazo. El aumento del riesgo de cánceres secundarios debe ser discutido con el paciente.
- Otros fármacos que los estudios clínicos han evaluado en el tratamiento de mantenimiento incluyen Talidomida, quimioterapia de combinación e interferón

Best Practice,²⁹ sobre la terapia de mantenimiento en MM se establece lo siguiente:

- Las estrategias para el mantenimiento de los pacientes que han recibido trasplante como para los que no recibieron están en investigación.
- Los estudios han mostrado beneficios en sobrevida con terapia de mantenimiento con talidomida, lenalidomida o bortezomib.

²⁸ Rajkumar V, Negrin R, Kyle R. and Connor R. Autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. UpToDate. Feb 2017

²⁹ Best Practice. Multiple myeloma. Last updated Sep 12, 2016



- Lenalidomida en terapia de mantenimiento prolonga la supervivencia libre de progresión
- Estudios evaluando talidomida o bortezomib más corticoides y la combinación de talidomida y bortezomib están en camino.

DynaMed,³⁰ señala las siguientes recomendaciones:

- Existe limitada evidencia para recomendar la terapia de mantenimiento después de terapia de inducción y trasplante de células con exitoso.
- Talidomida puede aumentar la supervivencia sin progresión y la supervivencia global, es recomendado para los pacientes que no lograron una respuesta parcial muy buena a pesar del tratamiento con dosis altas.
- La terapia de mantenimiento con lenalidomida aumenta la supervivencia libre de progresión (PFS), pero el efecto sobre la supervivencia global es incierto y no se sugiere el uso fuera de los ensayos clínicos.
- La terapia de mantenimiento con interferón alfa puede aumentar la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple, pero su uso es limitado por los efectos secundarios, por lo que no se recomienda rutinariamente sin embargo interferón alfa puede ser útil para los pacientes que no lograron remisión completa a pesar del aoinjerto

b. Guías de Práctica Clínica (GPC)

- La GPC de **The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** "Mieloma Múltiple"³¹ para el tratamiento de mantenimiento en pacientes post-trasplante recomienda a lenalidomida y bortezomib.
- **El Instituto Nacional para la Excelencia en atención y salud (NICE)**³² establece lo siguiente:
La GPC "Lenalidomida para el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple después del trasplante de células madre autólogo se encuentra en desarrollo.
NICE el 08 de Diciembre del 2016, acordó reprogramar la evaluación de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple después del trasplante autólogo de células madre (ID475), debido a que el fabricante (Celgene) le informó que aún no tienen acceso a los datos requeridos y por lo tanto su submisión aún está en desarrollo.
NICE establece que proporcionará una actualización de la GPC una vez que se confirme las fechas de reprogramación de evaluación.
- En la GPC "Guías para diagnóstico y manejo de Mieloma Múltiple"³³ del **Grupo de trabajo sobre hematología y oncología del Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH)**, Reino Unido Myeloma Forum se establecen las siguientes recomendaciones
 - o El mantenimiento con terapia de talidomida como un solo agente puede mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (OS) en pacientes que no alcanzaron con la terapia de dosis alta una muy buena Respuesta Parcial (VGPR) y en este contexto se podría considerar la terapia de mantenimiento (Grado C2).
 - o La dosis de talidomida no debe exceder de 150 mg (recomendación de grado B, nivel IIa) y no se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la duración del mantenimiento de talidomida (grado C2)

³⁰ Dyna Med. Multiple mieloma. Updated Nov 2016

³¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple Myeloma. Version 3.2017 — November 28, 2016

³² National Institute for Health and care excellence (NICE). Multiple myeloma – lenalidomide (maintenance, post autologous stem cell transplantation) [ID475]. In development [GID TAG430] Expected publication date: TBC. Fecha de acceso la página web 31-05-2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag430>

³³ Bird J, Owen R, D'Sa S, Snowden J, Ashcroft J. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. British Society for Haematology



- No se recomienda la combinación de esteroides y talidomida en la terapia de mantenimiento debido al aumento de la toxicidad y un beneficio poco claro sobre la talidomida sola. (Grado B1)
 - A pesar que se están publicando datos prometedores para el uso de bortezomib o lenalidomida en el entorno de mantenimiento, se espera que los datos publicados a largo plazo sean capaces de recomendar su uso fuera de los ensayos clínicos (Grado C2)
- La GPC de la **Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)** "Mieloma múltiple: Directrices de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento" (2013)³⁴ sobre la terapia de mantenimiento en pacientes post trasplante sostiene lo siguiente
- En los pacientes jóvenes que se sometieron a ASCT, los ensayos aleatorios de fase III han demostrado que la terapia de mantenimiento con IMiDs, ya sea talidomida o lenalidomida, prolonga PFS, pero el beneficio de OS aún no está claro.
 - Bortezomib para la terapia de mantenimiento también está en evaluación.
 - Estos tres agentes no están aprobados en este contexto; por lo tanto, no se recomienda el mantenimiento sistemático.

Recientemente esta Guía ha sido actualizada (marzo 2017)³⁵ en base a los estudios de fase III aleatorizados realizados en pacientes jóvenes después de ASCT que demostraron que la terapia de mantenimiento con IMiDs, talidomida o lenalidomida, prolonga la SLP y un reciente meta análisis con datos de más de 1200 pacientes individuales, en el cual se mostró que el mantenimiento con lenalidomida después de ASCT se asocia con un beneficio en sobrevida global de más de dos años y además porque en febrero de 2017, la EMA aprobó lenalidomida como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con diagnóstico reciente de MM sometidos a ASCT.

- El **Grupo Internacional de Mieloma (Myeloma Working Group)**³⁶ en el 2012 en base a la evidencia científica estableció un consenso sobre la terapia de mantenimiento, en el que sostuvo lo siguiente:

Mantenimiento con talidomida

- El tratamiento de después del ASCT con talidomida es una posible opción que incrementa la PFS y en menor grado la OS.
- No debe ofrecerse a los pacientes con citogenética de bajo riesgo definida por FISH porque en los estudios estos pacientes mostraron resultados inferiores en comparación con los controles.
- La dosis más baja demostrada es de 50 mg al día y la duración del tratamiento potencialmente debe ser limitada a un año o menos para limitar el riesgo de toxicidad significativa.
- En los estudios realizados, aproximadamente la mitad de los pacientes ya habían estado expuestos a talidomida durante la terapia de inducción. Los resultados de algunos estudios sugieren que el mantenimiento de la talidomida debe preferentemente ser considerado en pacientes que no han estado expuestos a talidomida durante la terapia de inducción.

Mantenimiento con lenalidomida

- Lenalidomida después de ASCT en relación a placebo en dos estudios (McCarthy PL et al, [2011], Attal M et al, [2010]) se asoció con un PFS

³⁴ European Society for Medical Oncology (ESMO). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi133 – vi137, 2013

³⁵ P. Moreau, San Miguel, P. Sonneveld M. V. Mateos E. Zamagni. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 0: 1–11, 2017
for diagnosis, treatment and follow-up

³⁶ The International Myeloma Working Group (IMWG). IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Blood, 29 March 2012 - Volume 119, number 13



significativamente mayor y en un estudio (McCarthy PL et al, [2011]) con un beneficio de supervivencia significativo.

- Es bien tolerado y activo en la mayoría de los grupos de riesgo, con la excepción de los pacientes de alto riesgo definidos por FISH.
- La dosis inicial debe ser de 10 mg diarios, con una modificación de la dosis de 5 a 15 mg si es factible.
- Se ha demostrado que tanto el tratamiento continuo como el régimen de 3 semanas de tratamiento y una semana de ausencia de tratamiento son efectivos.
- El tratamiento se ha continuado hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad. No está claro si una terapia más corta podría producir efectos similares.
- Recientes actualizaciones de los 3 estudios indican que la exposición a lenalidomida confiere un mayor riesgo para tumores malignos secundarios.
- Si la terapia de mantenimiento de la lenalidomida debe ser ofrecida rutinariamente a los pacientes es controversial entre expertos. Algunos consideran la marcada ganancia en la PFS y la ventaja de supervivencia observada en uno de los 2 estudios en pacientes más jóvenes como un fuerte argumento para la terapia, mientras que otros consideran la mayor incidencia de neoplasias malignas secundarias como un riesgo importante y por lo tanto prefieren esperar datos más maduros de supervivencia antes de hacer recomendaciones específicas.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

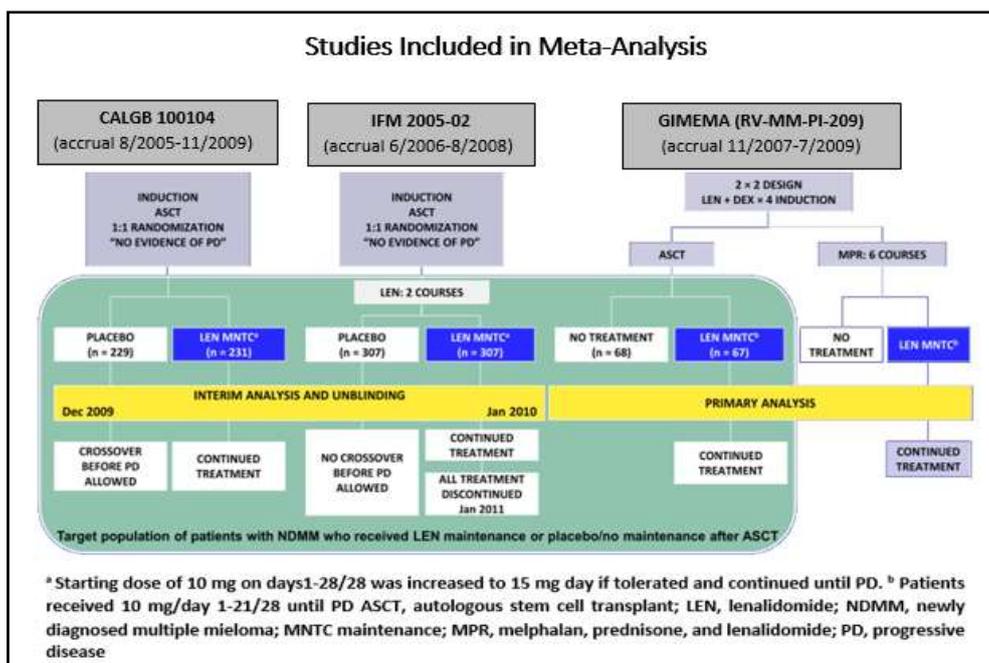
No se encontraron estudios de Mieloma Múltiple que respondan la pregunta clínica; sin embargo, existen estudios de lenalidomida frente a placebo.

a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

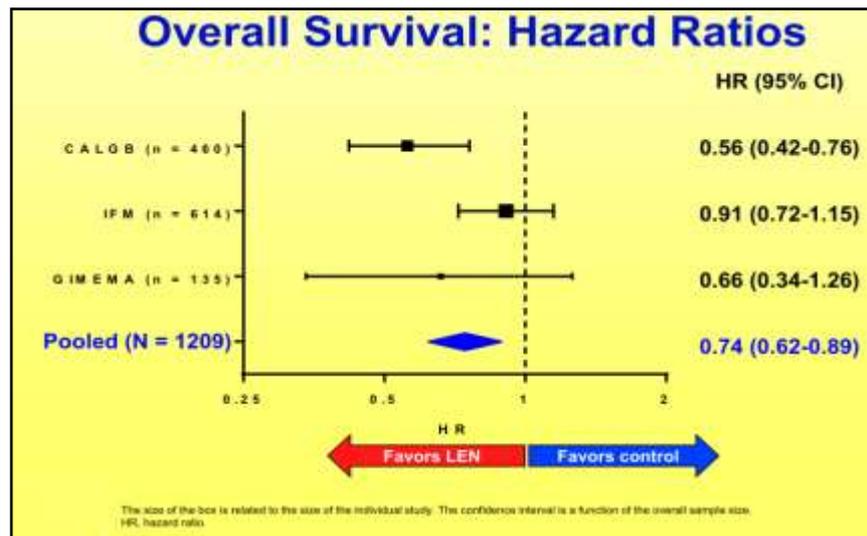
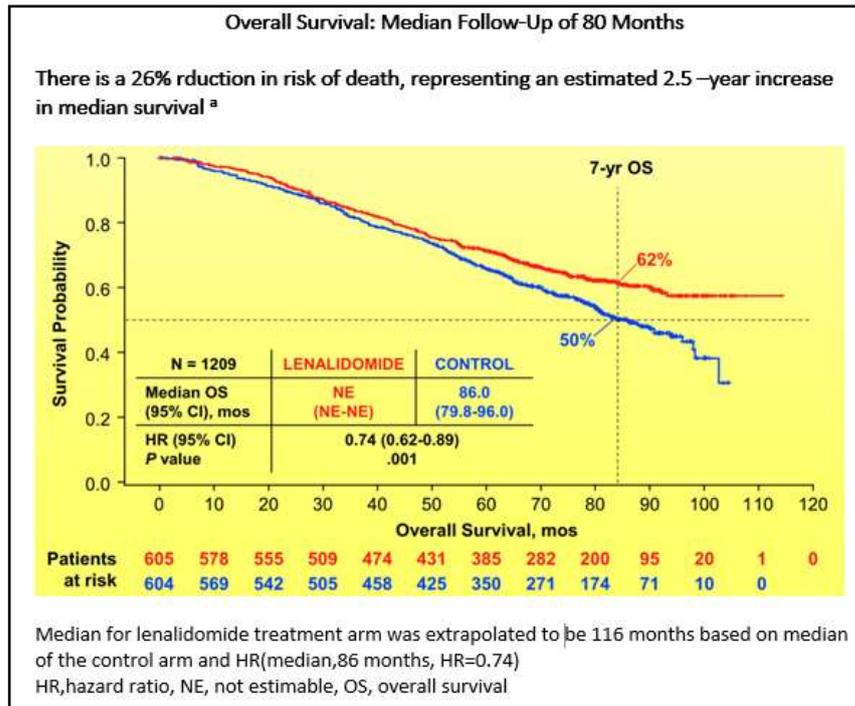
Attal et al, (2016)³⁷ reportaron los resultados preliminares de un metaanálisis realizado con datos individuales de fuente primaria de tres ensayos aleatorios (IFM trial [Attal 2012], CALGB Trial [McCarthy 2012], GIMEMA Trial [Palumbo 2014]). El metanálisis se realizó con la finalidad de evaluar el efecto en sobrevida global de la terapia de mantenimiento de lenalidomida mediante un análisis de datos agrupados de los resultados obtenidos en los 3 estudios. El impacto de lenalidomida en mantenimiento en sobrevida global, fue evaluado mediante un análisis primario con el test de long-rank y el modelo de cox estratificado por estudio. En Marzo del 2015 se presentaron suficientes eventos que permitieron un corte para considerar una mejora a 20 meses en la mediana de sobrevida Global (HR=0.78 mediana 70 a 90 meses). Los resultados de este metaanálisis fueron los siguientes:

- Los pacientes de los estudios IFM trial (614), CALGB Trial (460) y del brazo que recibió trasplante del estudio GIMEMA (135) fueron agrupados obteniéndose una población de 1209 que fueron incluidos en el meta análisis, como se muestra en la siguiente gráfica:

³⁷ Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in multiple myeloma: A meta-analysis of overall survival. J Clin Oncol 2016; 34: (suppl; abstr 8001).



- En los tres estudios se consideró administrar Lenalidomida en mantenimiento hasta la progresión, sin embargo debido a los signos de Malignidades primarias secundarias (SPM) que fueron detectadas en los estudios IFM y CALGB en el 2010, el estudio IFM descontinuo el mantenimiento con Lenalidomida y los estudios CALGB y GIMEMA continuaron con el mantenimiento con Lenalidomida hasta progresión de enfermedad.
- A los 7 años de seguimiento la mediana OS no se alcanzó en el grupo de mantenimiento con Lenalidomida comparado a los 86 meses de OS en el grupo control. Considerando estos datos y realizando la comparación de ambas curvas se observa un HR= 0,74, IC del 95% 0,62 - 0.89. Con el valor puntual del HR se muestra una reducción en el riesgo de muerte del 26% sin embargo de acuerdo al IC se encontraría entre 38%-11%, siendo este un intervalo muy amplio que muestra imprecisión de los resultados.
- Con la extrapolación de los resultados la magnitud del efecto fue de aumento estimado de 2,5 años en la supervivencia media (9,7 frente a 7,2 años). A continuación se muestran las curvas de Kapla Meier y el forest plot de OS para la terapia de mantenimiento con lenalidomida vs placebo



- Se evaluó la calidad cualitativa y cuantitativa del metaanálisis encontrándose heterogeneidad cuantitativa (magnitud del efecto) con valor de $p = 0.047$ según el Test de Pignon, debido principalmente a los estudios CALGB e IFM. Entre las razones para la heterogeneidad se encuentran las siguientes: desbalances en de las características en los brazos de tratamiento en los estudios individuales, diferencias de regímenes de inducción, consolidación, diferencias en la conducción del estudio en el descegamiento y dosificación (CALGB, IFM [21+ 7 descanso] GIMEMA [durante 28 días]).

Qiao S et al. (2015)³⁸ realizaron una revisión sistemática y meta análisis con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de la lenalidomida en el tratamiento de pacientes con MM y específicamente para dilucidar si los regímenes que contienen lenalidomida ofrecen una

³⁸ Qiao S, Guo X, Ren J, Ren H. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chinese Medical Journal ; May 5, 2015 ; Volume 128 ; Issue 9

ventaja de sobrevida global sobre los regímenes que no contienen lenalidomida. En este estudio se evaluó a lenalidomida en inducción mantenimiento y recaída. Los resultados evaluados por este metanálisis incluyeron OR, CR, OS de 3 años, PFS de 3 años y diferentes tipos de AE relacionados con el tratamiento. Los resultados con respecto a la terapia de mantenimiento fueron los siguientes:

- Se encontraron dos ECA con un total de 1074 pacientes con MM post ASCT, que recibieron lenalidomida o placebo como terapia de mantenimiento.
- La terapia de mantenimiento con lenalidomida mejoró significativamente la PFS a 3 años (RR combinado: 1,43; 95% CI: 1,28 - 1,60; $p < 0,00001$);
- La terapia de mantenimiento con Lenalidomida no mejoró significativamente la sobrevida global entre los pacientes con MM post-ASCT, (RR combinado: 1,02, IC del 95%: 0,89-1,18, $p = 0,75$).

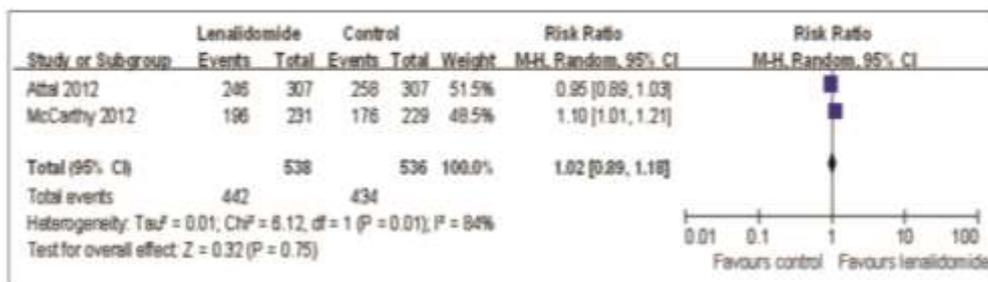
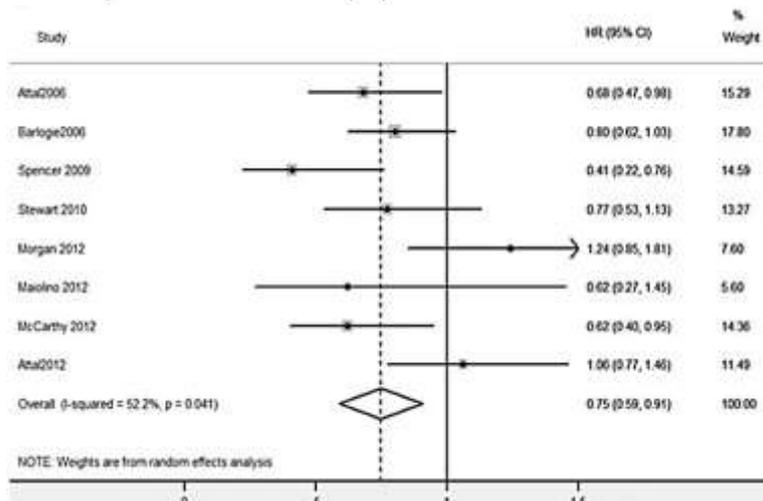


Figure 7: Forest plot of 3-year overall survival rate in the randomized controlled trials comparing lenalidomide with placebo as maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplantation.

Ye X et al (2013)³⁹ realizaron un metaanálisis con la finalidad de evaluar el impacto de los IMiDs como terapia de mantenimiento post-ASCT en la sobrevida global, de pacientes con MM recién diagnosticados. La medida de respuesta primaria fue supervivencia global (OS) y la medida de respuesta secundaria fue supervivencia libre de progresión (PFS). Los resultados fueron los siguientes:

- Se incluyeron ocho ECA que incluyeron 3514 pacientes.
- Cuando se comparó el mantenimiento post-ASCT con IMiDs vs ningún mantenimiento u otras terapias de mantenimiento no IMiDs se observó una mejora en Os (HR= 0.75 95% CI: 0.59–0.91).

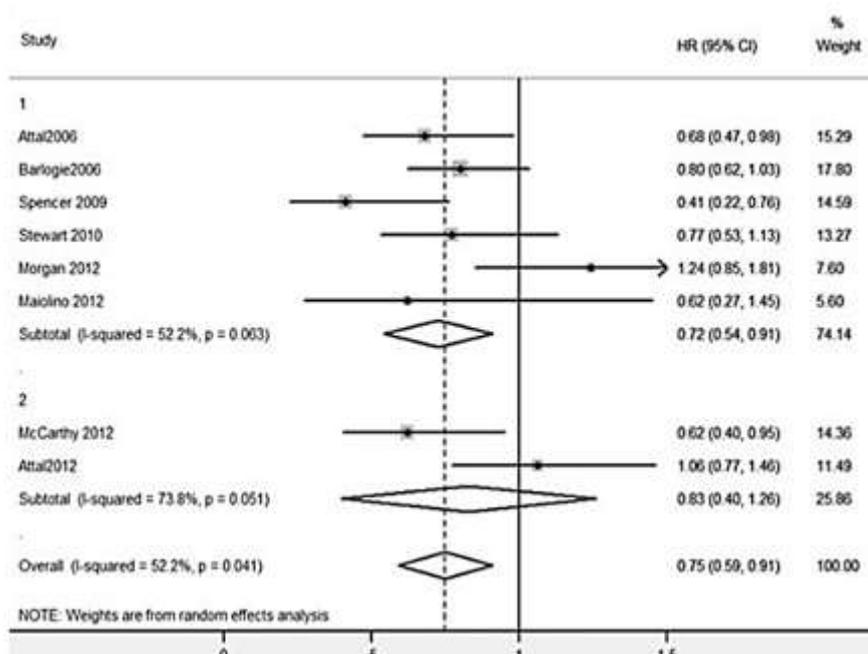
Meta-analysis of overall survival (OS) with IMiDs maintenance after ASCT.



³⁹ Ye X, Huang J, Pan Q, Li W (2013) Maintenance Therapy with Immunomodulatory Drugs after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 8(8): e72635. doi:10.1371/journal.pone.0072635

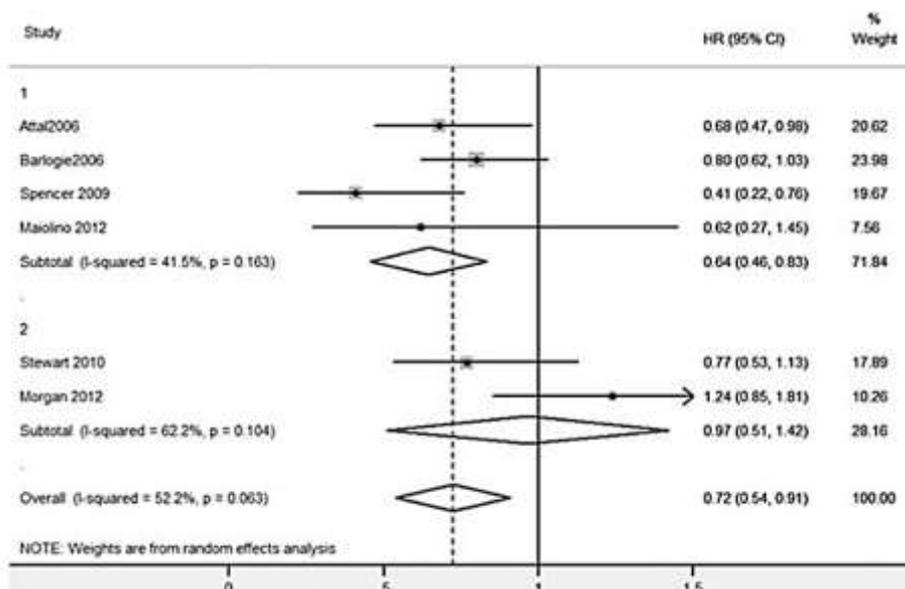


- En el análisis de subgrupos se observó lo siguiente:
 - o El mantenimiento con talidomida después del ASCT mostró un beneficio significativo en la OS (HR 0,72, IC del 95%: 0,54-0,91).
 - o El mantenimiento con lenalidomida después del ASCT no mostró ningún beneficio en la OS (HR 0,83, IC del 95%: 0,40-1,26).



OS with post-ASCT IMiDs maintenance, subgroup analysis according to thalidomide (Group 1) or lenalidomide (Group 2) as maintenance therapy.

- El análisis de la terapia de mantenimiento de cuatro ECAs que compararon talidomida con controles diferentes a los IMiDs mostró un beneficio significativo de OS (HR= 0.64, IC del 95%: 0,46-0,83), mientras que en otros dos ensayos sin terapia de mantenimiento en el brazo de control no mostraron mejoría de OS (HR 0,97, IC del 95%: 0,51 - 1,42,).



OS with thalidomide maintenance, subgroup analysis according to non-IMiDs maintenance (Group 1) or no maintenance (Group 2) in the control arm.



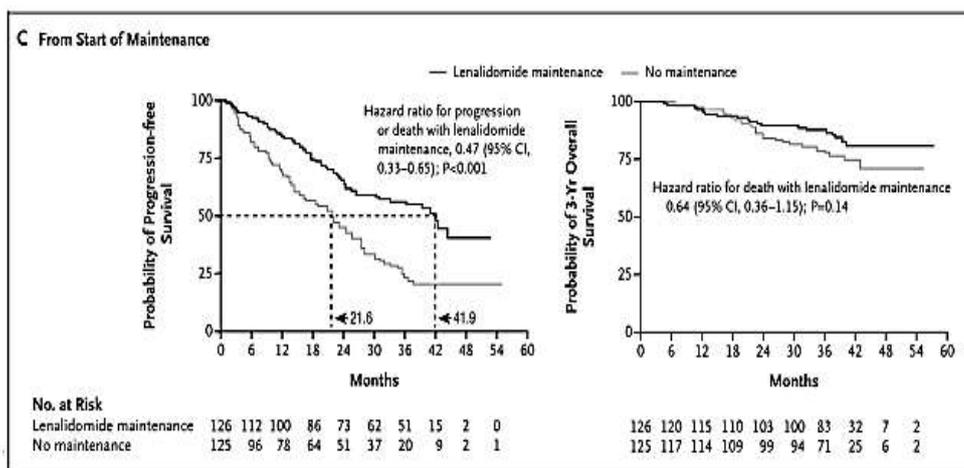
b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAS)

El estudio de Palumbo et al.⁴⁰ se realizó con la finalidad de evaluar la terapia de consolidación y la terapia de mantenimiento en pacientes con MM. La terapia de consolidación evaluó el trasplante autólogo de células madre vs no trasplante y la terapia de mantenimiento Lenalidomida vs no tratamiento. Este estudio fue aleatorizado y se realizó en 62 centros de Italia e Israel. Los pacientes fueron enrolados de noviembre de 2007 a julio de 2009. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con lenalidomida más dexametasona. Lenalidomida en la terapia de mantenimiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos adversos inaceptables. La medida de respuesta primaria fue sobrevida libre de progresión y las medidas de respuesta secundarias fueron sobrevida global, tasa de respuesta global, tiempo hasta la respuesta y seguridad. Los resultados fueron los siguientes:

- Se enrolaron 402 pacientes que fueron asignados a uno de los 4 grupos de estudio (trasplante + mantenimiento con lenalidomida, trasplante sin mantenimiento, sin trasplante+ mantenimiento con lenalidomida y sin trasplante sin mantenimiento) como se muestra en la siguiente tabla

inducción	Lenalidomida+ dexametasona			
consolidación	Alta dosis de melfalan + Trasplante		MPR (mel/prednisona/ lena)	
mantenimiento	Lenalidomida	sin mantenimiento	Lenalidomida	sin mantenimiento

- En la comparación entre el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y ninguna terapia de mantenimiento se observó lo siguiente:
 - La supervivencia libre de progresión media fue significativamente mayor con el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida que sin terapia de mantenimiento 41.9 meses vs.21.6 meses HR= 0,47, IC del 95%, 0,33 a 0,65, P <0,001)
 - La tasa de supervivencia global a los 3 años en el grupo que recibió terapia de mantenimiento con lenalidomida, en comparación a al grupo que no recibió tratamiento de mantenimiento fue de 88,0% vs. 79,2%, siendo la diferencia entre estos dos grupos no estadísticamente significativa (HR= 0,64; IC del 95%: 0,36 a 1,15; p = 0,14).

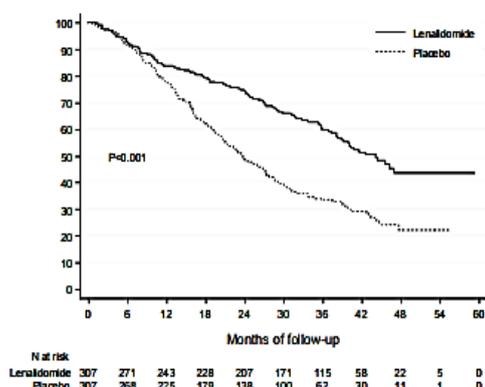


⁴⁰ Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Yehuda D.B. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2014;371:895-905

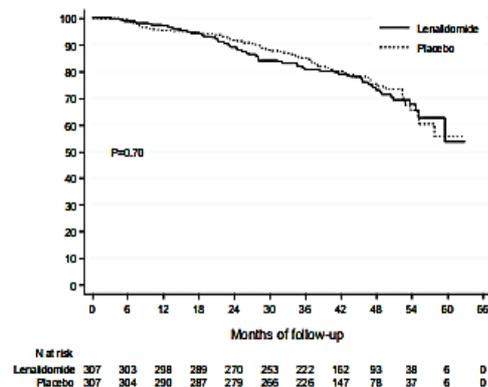
El estudio de Attal et al⁴¹, se realizó con la finalidad de comparar el tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida vs placebo en pacientes con mieloma múltiple que fueron sometidos a trasplante. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3, realizado en 77 centros en Francia, Bélgica y Suiza. Durante el periodo de julio de 2006 a agosto de 2008, se reclutaron 614 pacientes menores de 65 años con mieloma múltiple que no habían progresado luego del trasplante de células madre autólogo, empleado como terapia de primera línea. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 para recibir tratamiento de mantenimiento con lenalidomida durante los primeros 3 meses, o con placebo. El tratamiento se continuó hasta que el paciente retiró el consentimiento o progresión de la enfermedad o se presentaron efectos tóxicos intolerables. La medida de respuesta primaria fue supervivencia libre de progresión. Las medidas de respuesta secundarias incluyeron tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Los resultados fueron los siguientes

- De los 614 pacientes enrolados, 307 fueron randomizados y asignados a mantenimiento con lenalidomida y 307 a placebo
 - A los 4 años después de la asignación al azar
- La sobrevida libre de progresión en el grupo que recibió lenalidomida como terapia de mantenimiento fue del 43%, en comparación con el 22% en el grupo que recibió placebo (HR = 0,50; p <0,001).
- 79 pacientes (26%) en el grupo lenalidomida y 73 pacientes (24%) en el grupo placebo habían fallecido en octubre de 2011 (HR =1,06; p = 0,70).
- La tasa de supervivencia global fue similar en los dos grupos (73% en el grupo lenalidomida y 75% en el grupo placebo)

Kaplan-Meier Curves for the Progression-free Survival according to Treatment Group (Intention-to treat population) as of October 2011.



Kaplan-Meier Curves for Overall Survival according to Treatment Group (Intention-to treat population) as of October 2011.



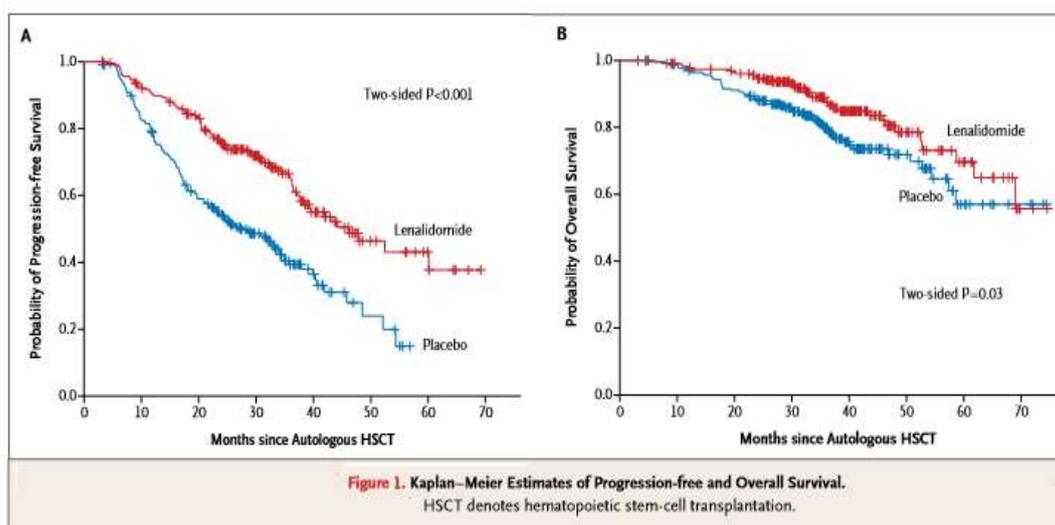
El estudio de McCarthy P et al,⁴² se realizó con el objetivo de evaluar si la terapia con lenalidomida prolongaría el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple que habían sido sometidos a terapia de inducción y un solo trasplante de células madre. Los criterios de valoración secundarios incluyeron sobrevida global, respuesta después del trasplante y la viabilidad de la administración a largo plazo. Los resultados fueron los siguientes:

- Entre abril de 2005 y julio de 2009, se enrolaron 460 pacientes menores de 71 años de edad que fueron sometidos a trasplante de células madre y luego de los 100 días del trasplante presentaron enfermedad estable o respuesta marginal o parcial o completa.

⁴¹ Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1782-91.

⁴² McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, Hurd D, Hassoun H. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1770-81.

- Los pacientes fueron asignados al azar para recibir lenalidomida (231) o placebo (229), que se les administró hasta la progresión de la enfermedad.
- La mayoría de los pacientes recibieron terapia de inducción con un régimen que contenía lenalidomida, talidomida o bortezomib, o una combinación de los tres.
 - Después de un seguimiento de 18 semanas dejaron de cegarse las asignaciones de fármacos de estudio, debido a que un análisis provisional planificado mostró un tiempo significativamente más prolongado para la progresión de la enfermedad en el grupo lenalidomida y a los pacientes del grupo placebo que no presentaban progresión de la enfermedad se les permitió recibir Lenalidomida
 - A los 3 años de seguimiento, los resultados fueron los siguientes:
 - La tasa de ausencia de progresión de enfermedad o muerte fue de 66% (95% IC, 59 a 73) entre los pacientes del grupo con lenalidomida y 39% (IC del 95%, 33 a 48) entre los pacientes del grupo placebo.
 - La tasa de supervivencia global fue 88% (IC del 95%, 84 a 93) entre los pacientes del grupo con lenalidomida y 80% (IC del 95%, 74 a 86) entre los pacientes del grupo placebo (HR = 0,62; IC del 95%, 0,40 - 0,95)



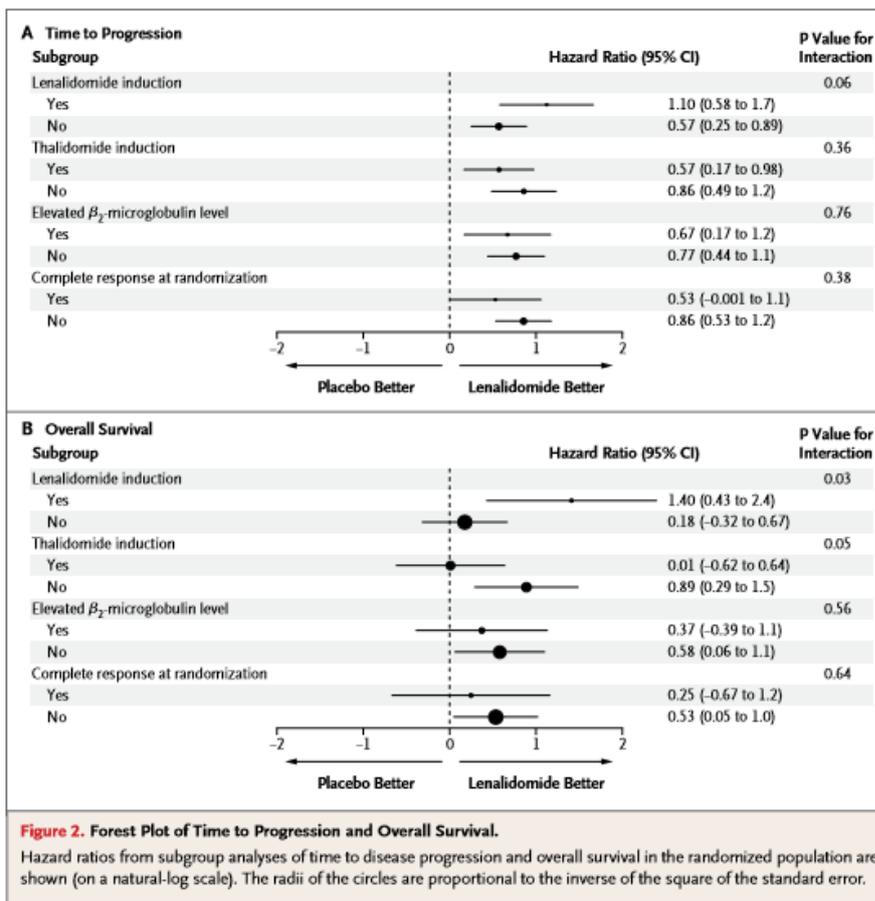


Figure 2. Forest Plot of Time to Progression and Overall Survival.

Hazard ratios from subgroup analyses of time to disease progression and overall survival in the randomized population are shown (on a natural-log scale). The radii of the circles are proportional to the inverse of the square of the standard error.

Con respecto a las diferencias en la sobrevida global entre los estudios de McCarthy (2012) y Attal (2012) en la **reunión anual de la sociedad de Hematología del 2014**⁴³ los investigadores responsables de estos estudios y otros investigadores manifestaron las siguientes opiniones:

- Philip McCarthy, MD, de Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, Nueva York, investigador principal de CALGB 100104, propuso algunas teorías para los diferentes hallazgos.
 - Existen varias diferencias entre el IFM 2005-02 (Attal 2012) y el CALGB 100104 (McCarthy), incluyendo la duración de la lenalidomida, diferentes regímenes de inducción, el uso de consolidación o no, el uso de DCEP (dexametasona, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino) o no, y el uso de doble transplante o no.
 - Existe suficiente heterogeneidad y la diferencia más importante es una mediana de 2 años de mantenimiento en el ensayo IFM y el mantenimiento hasta la progresión en el estudio CALGB.
 - La mitad de los pacientes del estudio IFM recibieron VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona), que ya no es un régimen estándar, mientras que la mayoría de los pacientes del estudio CALGB recibieron un fármaco inmunomodulador (talidomida [Thalomid] o lenalidomida) o bortezomib
- Michel Attal del Centro Hospitalario Regional Universitario Hospital de Purpan en Toulouse, Francia sostuvo
 - La heterogeneidad interestudio no es la causa de la diferencia en los resultados. El estudio CALGB no demostró que las diferencias en los regímenes de inducción,

⁴³ Helwick C. IFM 2005-02 Update Differs From CALGB 100104: Why? January 15, 2014. <http://www.ascopost.com/issues/january-15-2014/ifm-2005-02-update-differs-from-calgb-100104-why/>



- DCEP, o doble trasplante se asociaron independientemente con la supervivencia global.
- Con respecto a la consolidación sugirió que más de 2 meses de terapia de consolidación no evita un beneficio en la supervivencia global de 3 años de mantenimiento.
 - La carencia del crossover en el IFM, y la composición del brazo placebo, podría influir en los resultados ya que la principal diferencia no es entre los brazos lenalidomida, sino en brazos placebo. "El brazo de placebo IFM es probablemente mejor que el de la CALGB".
- Los investigadores del ensayo y otros que participaron en la reunión estuvieron de acuerdo con el Dr. Gareth Morgan, quien calificó de "un problema complejo" el mantenimiento con lenalidomida e indicaron que el estudio de mantenimiento de lenalidomida del Consejo de Investigación Médica (MRC), que aleatoriza a 2.500 pacientes al mantenimiento o no mantenimiento, "Resolvería este problema". El Dr. Morgan también resaltó el hecho de que en el ensayo IFM la terapia con lenalidomida se interrumpió a los 2 años frente a los otros estudios que lo hicieron hasta la progresión de la enfermedad, considerando una diferencia clave en las estrategias de mantenimiento que podrían explicar los resultados divergentes.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

En el estudio de Attal et al⁴⁴, se reportaron los siguientes eventos adversos:

- En el momento del desenmascaramiento (julio de 2010), 83 pacientes (27%) en el grupo lenalidomida y 44 pacientes (15%) en el grupo placebo habían suspendido el fármaco del estudio debido a eventos adversos.
- La tasa de neuropatía periférica de grado 3 o 4 fue similar en los dos grupos de estudio.
- Los eventos tromboembólicos se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de lenalidomida (6% versus 2% en el grupo placebo, $p = 0,01$), así como eventos hematológicos de grado 3 o 4 (58% vs 23%, $p < 0,001$).

⁴⁴ Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1782-91.



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)

* In the lenalidomide group, 1 patient did not receive the study drug (as consolidation and maintenance therapy) owing to grade 4 thrombocytopenia; in the placebo group, 5 patients did not receive the study drug: 3 because of disease progression and 2 because consent was withdrawn.

† In the lenalidomide group, treatment was discontinued in 83 patients (27.1%) for the following reasons: blood disorders (10), gastrointestinal disorders (13), general disorders (13), neoplasms (8), nervous system disorders (11), skin and subcutaneous tissue disorders (12), vascular disorders (6), infections (4), or other events (17). A patient could have more than one adverse event.

‡ In the placebo group, treatment was discontinued in 44 patients (14.6%) for the following reasons: blood disorders (7), gastrointestinal disorders (3), general disorders (3), neoplasms (2), nervous system disorders (6), skin and subcutaneous tissue disorders (8), vascular disorders (3), infections (4), or other events (17). A patient could have more than one adverse event.

- En este estudio el comité independiente de monitoreo de datos y seguridad al observar una mayor incidencia de segundos cánceres en el grupo lenalidomida recomendó suspender la terapia de mantenimiento con lenalidomida y continuar el seguimiento cada mes para determinar la supervivencia y detectar segundos cánceres primarios.
- Se reportaron 32 cánceres secundarios primarios en 26 pacientes en el grupo de lenalidomida frente a 12 segundos cánceres primarios en 11 pacientes en el grupo placebo.
- La incidencia de los segundos cánceres primarios fue de 3,1 por 100 pacientes-año en el grupo de lenalidomida frente a 1,2 por 100 pacientes-año en el grupo placebo ($p = 0,002$).
- En el análisis multivariado, la incidencia de los segundos cánceres primarios se relacionó significativamente con la asignación del grupo de estudio, edad, sexo y estadio.

- En la siguiente tabla se muestran los tipos de cáncer secundarios que se reportaron en el estudio.

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.

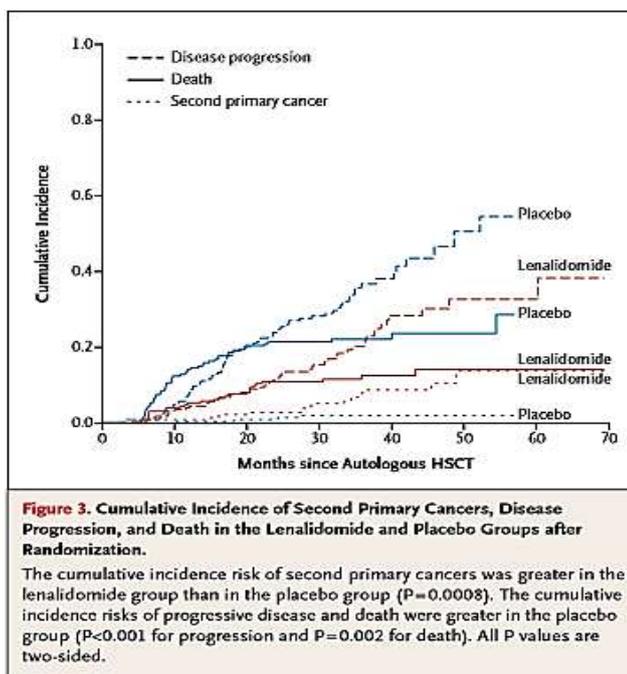
- La supervivencia libre de eventos a los 4 años fue del 39% en el grupo lenalidomida y del 20% en el grupo placebo ($p < 0,001$).

En el estudio de McCarthy⁴⁵, se observaron los siguientes datos de seguridad:

- Se reportó mayor proporción de pacientes con neutropenia de grado 3 ó 4 en el grupo de lenalidomida.
- No se observó eventos adversos hematológicos de grado 5.
- Se reportó más eventos adversos no hematológicos de grado 3 en el grupo lenalidomida que en el grupo placebo ($P < 0,001$)
- Un total de 23 de 231 pacientes en el grupo de lenalidomida discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos y 2 de los 143 pacientes del grupo placebo que no pasaron a la lenalidomida interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos
- Después de la asignación al azar, se diagnosticaron cánceres secundarios primarios:
 - Entre los 231 pacientes del grupo lenalidomida se reportaron 8 (3,5%) nuevos cánceres hematológicos y 10 (4,3%) cánceres de tumores sólidos (excluyendo los cánceres de piel no melanoma). Los nuevos cánceres hematológicos y de tumores sólidos entre los 229 pacientes del grupo placebo fueron 1 (0,4%) y 5 (2,2%).
 - El tiempo medio para el diagnóstico de un cáncer hematológico después de la aleatorización fue de 28 meses (rango, 12 a 46) en pacientes del grupo lenalidomida, y el único cáncer hematológico que ocurrió en un paciente en el grupo placebo fue diagnosticado a los 30 meses.
 - El tiempo medio para el diagnóstico de un cáncer de tumor sólido después de la aleatorización fue de 15 meses (rango, 3 a 51) en el grupo lenalidomida y 21 meses (rango, 6 a 34) en el grupo placebo.

⁴⁵ McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, Hurd D, Hassoun H. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1770-81.

- En un análisis post hoc para evaluar la influencia de los segundos cánceres primarios, tiempo hasta la progresión y la supervivencia global se observó que la incidencia acumulada de un segundo cáncer primario fue mayor entre los pacientes del grupo lenalidomida que entre los pacientes del grupo placebo ($p = 0,008$).



Advertencias en la caja negra de la ficha técnica⁴⁶

TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Lenalidomida, un análogo de la talidomida, causó anomalías de las extremidades en un estudio de mono de desarrollo similar a los defectos de nacimiento causados por la talidomida en humanos. Si la lenalidomida se usa durante el embarazo, puede causar defectos de nacimiento o muerte embrionaria.

El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento. Prevenir el embarazo durante el tratamiento mediante el uso de dos métodos fiables de anticoncepción.

Lenalidomida sólo está disponible a través de un programa de distribución restringida Denominado programa REVLIMID REMS®.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA. Lenalidomida puede causar Neutropenia y trombocitopenia.

Para los pacientes con síndromes mielodisplásicos del 5q, monitoree los recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y después mensualmente.

THROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL

Aumento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, así como riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con mieloma múltiple que reciben Lenalidomida con dexametasona. Se recomienda la profilaxis antitrombótica

⁴⁶ Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. Ficha técnica. REVLIMID®. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

No se encontró estudios farmacoeconómicos que comparen lenalidomida con talidomida o quimioterapia.

Dado que aún se encuentra en desarrollo los estudios para terapia de mantenimiento después del trasplante de células madre autólogo no se consideró pertinente realizar el estudio comparativo de costos.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

- Agencias Regulatoras de Alta Vigilancia Sanitaria
Lenalidomida tableta está autorizado para su comercialización por las Agencia Regulatoras de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Agencia de Medicamentos de la Unión Europea (EMA) para la terapia de mantenimiento en pacientes con MM tras trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud⁴⁷
Lenalidomida no se encuentra incluido en la 20th Lista modelo de Medicamentos Esenciales (Marzo del 2017)

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Lenalidomida tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluir en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades Neoplásica al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que la evidencia que sustenta su eficacia y seguridad para la terapia de mantenimiento después del trasplante de células madre autólogo aún se encuentra en desarrollo.

⁴⁷ WHO Model List of Essential Medicines 20th (March 2017)