



## INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	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

<b>Medicamento solicitado:</b>	Lenalidomida tableta
<b>Indicación específica:</b>	Pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio-1, con requerimiento transfusional y asociado a deleción 5q(-) (con prueba citogenética o cuadro clínico compatible)
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	No especifica

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Lenalidomida tableta
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Lenalidomida tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Lenalidomida 5mg: 07 RS Lenalidomida 10mg: 08 RS Lenalidomida 15mg: 01 RS Lenalidomida 25mg: 08 RS
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### **a. Pregunta Clínica**

¿En pacientes adultos con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio-1, con requerimiento transfusional y asociado a deleción 5q (-) (con prueba citogenética o cuadro clínico compatible) el tratamiento con lenalidomida es más eficaz y seguro que el tratamiento con mejor terapia de soporte?

P	Pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio-1, con requerimiento transfusional y asociado a deleción 5q(-) (con prueba citogenética o cuadro clínico compatible)
I	Lenalidomida
C	Mejor terapia de soporte
O	Dependencia transfusional Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

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

<sup>2</sup> 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 Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

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

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

### 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:

Base de datos	Periodo de búsqueda	Término de búsqueda	N° de artículos obtenidos	N° de artículos seleccionado
PubMed	Hasta la fecha (Marzo 2017)	((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q)" AND lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Hospice Care"[Mesh]) AND "Blood Transfusion"[Mesh]	0	
		"Low risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q" AND lenalidomide AND " supportive care " AND "Blood transfusion independence "	0	
		("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) AND "lenalidomide" [Supplementary Concept] Filters activated: Randomized Controlled Trial	7	Revicki DA (2013) Fenau (2011)
		myelodysplastic syndromes del(5q) AND lenalidomide	33	Lian XY(2016) Komrokji RS (2016)

<sup>3</sup> 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	Periodo de búsqueda	Término de búsqueda	N° de artículos obtenidos	N° de artículos seleccionado
		therapy AND Thalidomide therapy AND survival		Sánchez García J (2014) List AF (2014) Kuendgen A (2013) Adès L (2009)
		Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q	2	
		Myelodysplastic Syndromes AND lenalidomide	40	Revicki DA (2013) Fenaux (2011) Adès L (2009) List A (2006)
		Myelodysplastic Syndromes AND lenalidomide AND supportive care	46	

#### **IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son condiciones hematológicas caracterizadas por citopenias crónicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia) acompañadas de maduración celular anormal. Los pacientes con SMD están en riesgo de anemia sintomática, infección, sangrado y progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), que a menudo es refractaria al tratamiento.<sup>4</sup>

##### Clasificación

La OMS clasifica a los SMD basado en una combinación de morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas<sup>5</sup>. Esta clasificación distingue seis entidades generales como se puede observar en la siguiente tabla<sup>6</sup>:

<sup>4</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.

<sup>5</sup> Aster J, Stone R, Larson R, Rosmarin A. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Uptodate Mar 2017

<sup>6</sup> Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405



**Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS**

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
<b>MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)</b>					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
<b>MDS with excess blasts (MDS-EB)</b>					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
<b>MDS, unclassifiable (MDS-U)</b>					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

\*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10<sup>9</sup>/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10<sup>9</sup>/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10<sup>9</sup>/L.

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) clasifica a los SMD en relación al riesgo de desarrollar Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Esta clasificación se basa en establecer un puntaje en función al número de blástos en la médula ósea, hallazgos cromosomales y la gravedad de las citopenias. De acuerdo a este puntaje se clasifican en muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo<sup>7</sup>.

En la tabla siguiente se muestra la clasificación de los síndromes mielodisplásicos de acuerdo IPSS actualizado<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines). Myelodysplastic syndromes (MDS). Last reviewed as Uptodate 21.1.2014

<sup>8</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.

**Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in myelodysplastic syndrome**

Prognostic variable	Score						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
Cytogenetics*	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
Bone marrow blast (percent)	≤2		>2 to <5		5 to 10	>10	
Hemoglobin (g/dL)	≥10		8 to <10	<8			
Platelets (cells/microL)	≥100	50 to 100	<50				
Absolute neutrophil count (cells/microL)	≥0.8	<0.8					
This scoring system was applied to an initial group of 7012 patients with primary MDS by the French-American-British classification who had at least two months of stable blood counts, ≤30 percent bone marrow blasts and ≤19 percent peripheral blood blasts, and who were observed until progression to AML transformation or death (did not receive disease-modifying agents for MDS). Patients could be stratified into five groups with the following estimated overall survival and progression to AML.							
Risk group	IPSS-R score	Median overall survival (years)		Median time to 25 percent AML evolution (years)			
Very low	≤1.5	8.8		>14.5			
Low	>1.5 to 3.0	5.3		10.8			
Intermediate	>3 to 4.5	3.0		3.2			
High	>4.5 to 6	1.6		1.4			
Very high	>6	0.8		0.7			
The prognostic value of the IPSS-R was validated in an external cohort of 200 patients with MDS							

AML: acute myeloid leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome.

\* Cytogenetic definitions:

Very good: -Y, del(11q).

Good: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q).

Intermediate: del(7q), +8, +19, i(17q), any other single, double not including del(5q) or -7/del(7q), or independent clones.

Poor: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities.

Very poor: Complex: >3 abnormalities.

*This research was originally published in Blood. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. Blood 2012. Copyright © 2012 the American Society of Hematology.*

Graphic 85832 Version 2.0

©2017 UpToDate®

**Curso clínico<sup>9</sup>**

En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los SMD se presentan bajo las formas de bajo riesgo (baja probabilidad de evolución a LMA y una supervivencia esperada superior a 30 meses). El problema más habitual en estos pacientes es la presencia de anemia, la cual está presente en un 90% de los casos y es subsidiaria de soporte transfusional en un 40% de los pacientes a los 3 años siguientes al diagnóstico

En la enfermedad de bajo riesgo (70% de los pacientes) la esperanza de vida es de 3-12 años. El síndrome 5q- tiene el mejor pronóstico. Los principales problemas son anemia, infecciones y hemorragias.

Las monosomías y deleciones cromosómicas se observan comúnmente en MDS. Las anomalías citogenéticas están presentes en aproximadamente el 50% de los MDS de novo y en el 80% de los casos MDS relacionados con la terapia. La deleción intersticial dentro del brazo largo del cromosoma 5 [del (5q)] es una de las anomalías cariotípicas más comunes reportadas en los SMD de novo, que ocurren en aproximadamente en el 10-20% de los pacientes con este trastorno.

<sup>9</sup> Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH). Spanish guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD) 2013.



### Síndrome Mielodisplásico (SMD) del (5q) aislado

Esta forma de SMD se define por la presencia de delección en el brazo largo del cromosoma 5 (del (5q)) como la única anomalía citogenética.

En la mayoría de las personas con síndrome del 5q les falta una secuencia de aproximadamente 1,5 millones de pares de bases de ADN, también descritos como 1,5 megabases (Mb). Esta región de ADN contiene 40 genes. La investigación sugiere que la pérdida de una copia de múltiples genes en esta región contribuye a las características de síndrome 5q(-). En particular, la pérdida del gen RPS14 conduce a los problemas con el desarrollo de glóbulos rojos característicos del síndrome 5q, y la pérdida de MIR145 o MIR146A contribuye a las anomalías de los megacariocitos.<sup>10</sup>

Los pacientes afectados típicamente presentan anemia macrocítica refractaria, recuento normal o elevado de plaquetas y ausencia de neutropenia significativa. Debido a la ausencia típica de trombocitopenia y neutropenia significativa, existe una baja incidencia de sangrado e infección, pero frecuentemente se requieren transfusiones de glóbulos rojos.<sup>11</sup>

Este síndrome puede seguir un curso relativamente benigno que se extiende durante varios años. La progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) es menos común que en otras formas de SMD.<sup>12</sup>

Es una de las anomalías más frecuentes dentro los SMD, están asociados con quimioterapia previa o con otras anomalías citogenéticas. En los casos en los que el paciente ha recibido quimioterapia previa, los SMD en los que la delección del (5q) es la única anomalía deben clasificarse como un síndrome mielodisplásico asociado a la terapia (t-MDS).<sup>13</sup>

El SMD del (5q) aislado es un tipo distintivo de SMD primario<sup>14</sup> que predomina en personas mayores siendo la mediana de edad en el momento de la presentación entre 65 y 70 años y es más común en las mujeres.<sup>15</sup>

No existe consenso con respecto a un enfoque de tratamiento estándar para los pacientes con SMD sintomático, y se debe alentar a los pacientes a inscribirse en los ensayos clínicos siempre que estén disponibles. El enfoque de tratamiento debe estar basado en el estado de funcionalidad, la clasificación de riesgo de SMD revisada y otras características de la enfermedad (es decir, síntomas, citopenias presentes, nivel de eritropoyetina sérica) para ayudar a guiar las decisiones de manejo. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad creciente de las GPC del tratamiento, es importante individualizar la atención para el paciente con SMD.<sup>16</sup>

En general las opciones de tratamiento para los pacientes con SMD suelen clasificarse en una de tres categorías<sup>17</sup>:

- Cuidado de soporte incluye el uso de antibióticos para la infección y transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en casos de anemia sintomática y

<sup>10</sup> Pellagatti A and Boulwood J. Recent Advances in the 5q- Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015, 7(1): e2015037

<sup>11</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.

<sup>12</sup> Hunt J, Dunphy Ch. Pathology of Myelodysplastic Syndromes Associated With Isolated Del (5q). Medscape. Updated: Dec 02, 2015

<sup>13</sup> Hunt J, Dunphy Ch. Pathology of Myelodysplastic Syndromes Associated With Isolated Del (5q). Medscape. Updated: Dec 02, 2015

<sup>14</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.

<sup>15</sup> Hunt J, Dunphy Ch. Pathology of Myelodysplastic Syndromes Associated With Isolated Del (5q). Medscape. Updated: Dec 02, 2015

<sup>16</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.

<sup>17</sup> Schrier S, Estey E, Larson R. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate. Feb 2017.



trombocitopenia, respectivamente. Los antibióticos profilácticos generalmente no son útiles y esta estrategia puede seleccionar resistencia a los antibióticos. El cuidado de soporte es un complemento importante para el manejo de todos los pacientes con SMD y puede ser considerado como la única modalidad de tratamiento para un subconjunto de pacientes asintomáticos con SMD de menor riesgo.

- Las terapias de baja intensidad incluyen factores de crecimiento hematopoyético, azacitidina, decitabina, lenalidomida, terapia inmunosupresora y quimioterapia. Estos pueden ser administrados en el contexto de pacientes ambulatorios y tienen un bajo riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento. Los tratamientos de baja intensidad pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida, pero no son curativos.
- Las terapias de alta intensidad incluyen la quimioterapia combinada y trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT). Requieren hospitalización y conllevan un riesgo significativo de mortalidad relacionada con el tratamiento. Sin embargo, estos tratamientos pueden mejorar los recuentos sanguíneos más rápidamente que la terapia menos intensiva, y aunque usualmente no son curativos pueden alargar la supervivencia.

## **V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO**

### Características farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>18</sup>

#### *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- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.
- Los efectos citotóxicos e inmunomoduladores se producen al unirse directamente a cereblón, esta unión permite que cereblón actúe sobre las proteínas sustrato de los factores de transcripción linfoides degradándolos.<sup>19</sup>

#### *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 C<sub>max</sub> 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<sub>máx</sub>. En los ensayos en los que se estableció la eficacia y

<sup>18</sup> Food and Drug Administration. Lenalidomide capsules, for oral use. Feb-2017

<sup>19</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Lenalidomida. Ficha Técnica. Fecha de la última renovación: 16/febrero/2017



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 Hidroxi-lenalidomida 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 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**

DynaMed<sup>20</sup>

- Anemia sintomática

Con delección del cromosoma 5 (del [5q]) con o sin otra anormalidad citogenética considerar lenalidomida, a menos que el paciente tenga neutropenia o trombocitopenia (NCCN Categoría 2A)

<sup>20</sup> Dyna Med. Myelodysplastic syndrome (MDS). Updated 2017 Jan 13





- Anemia dependiente

Si no hay respuesta o intolerancia al tratamiento de primera línea usando los criterios del IWG, considere el HSCT alogénico para pacientes seleccionados (riesgo intermedio 1 en IPSS, riesgo intermedio en IPSSR o WPSS)

#### Best practice<sup>21</sup>

- Los pacientes con SMD con delección del cromosoma 5q31 deben ser considerados para el tratamiento con lenalidomida.
- Si este tratamiento no es efectivo y los síntomas de las citopenias persisten, su curso terapéutico puede continuar a través de las opciones para los pacientes no cromosomas 5q31.
- La minoría de pacientes que son candidatos para el trasplante de células madre debe ser identificada y referidos para ser evaluados. Para aquellos que están a la espera de un trasplante y para todos los demás pacientes, el tratamiento es en gran medida de apoyo y paliativo con transfusiones, factor de crecimiento y quimioterapia de baja intensidad.

#### Uptodate<sup>22</sup>

- Con la probable excepción de la lenalidomida en pacientes dependientes de transfusiones de glóbulos rojos con delección 5q y SMD de bajo o intermedio 1 riesgo, no hay un enfoque de tratamiento estándar acordado para pacientes con síndrome mielodisplásico sintomático (SMD) y se debe alentar a los pacientes a inscribirse en ensayos clínicos siempre que esté disponible.
- El enfoque de tratamiento debe incorporar el conocimiento del estado funcional del paciente, la clasificación de riesgo según IPSS-R y otras enfermedades (es decir, citopenias presentes, nivel de eritropoyetina sérica) para ayudar a guiar las decisiones de manejo.

### **b. Guías de Práctica Clínicas**

La GPC del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención de Reino Unido (NICE) "Lenalidomida para tratar síndromes mielodisplásicos asociados con una anomalía citogenética de delección aislada 5q" (2014)<sup>23</sup> recomienda a Lenalidomida como una opción, dentro de la indicaciones de su autorización de comercialización, para tratar la anemia dependiente de transfusión causada por síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados con una anomalía citogenética de delección 5q aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas, con la siguiente condición:

*"El costo del fármaco lenalidomida (excluyendo los costos relacionados) para las personas que permanecen en tratamiento por más de 26 ciclos (cada uno de 28 días, normalmente un período de 2 años) debe ser cubierto por la empresa".*

La GPC de Medicina basada en la Evidencia (EBM Guidelines) "Síndromes mielodisplásicos (2014)<sup>24</sup> establece la siguiente recomendación para paciente de menor riesgo con síntomas

- Eritropoyetina

Un tratamiento de prueba de 3-4 meses, si la eritropoyetina sérica es menor de 500 U / l y el porcentaje de blastos de médula ósea es menor del 10%

<sup>21</sup> BMJ Best practice. Myelodysplastic syndrome. Last updated: Nov 21, 2016

<sup>22</sup> Uptodate. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Feb 2017

<sup>23</sup> National Institute for Health and Care Excellence. (NICE). Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. 2014

<sup>24</sup> Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines). Myelodysplastic syndromes (MDS). Last reviewed as uptodate 21.1.2014

- La adición de factor de crecimiento de granulocitos a la terapia con eritropoyetina puede mejorar la respuesta del tratamiento, especialmente en anemia de sideroblasta anillada.
- Terapia inmunosupresora  
Para los pacientes menores de 60 años con una enfermedad refractaria a la terapia con eritropoyetina, en los que la citopenia grave se asocia con hipoplasia de la médula ósea, pero sin cambios cromosómicos que indiquen un mayor riesgo de la enfermedad.
- Lenalidomida puede considerarse en el síndrome 5q refractario a la eritropoyetina y la azacitidina.

La GPC Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) 2012<sup>25</sup> establece:

- Lenalidomida debería considerarse de elección en pacientes con SMD con deleción del 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) o en los que haya fracasado este tratamiento.
- La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días.
- El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos.
- La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida, hasta fallo de respuesta o progresión.
- Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente las hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas.
- En caso de pérdida de respuesta, se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

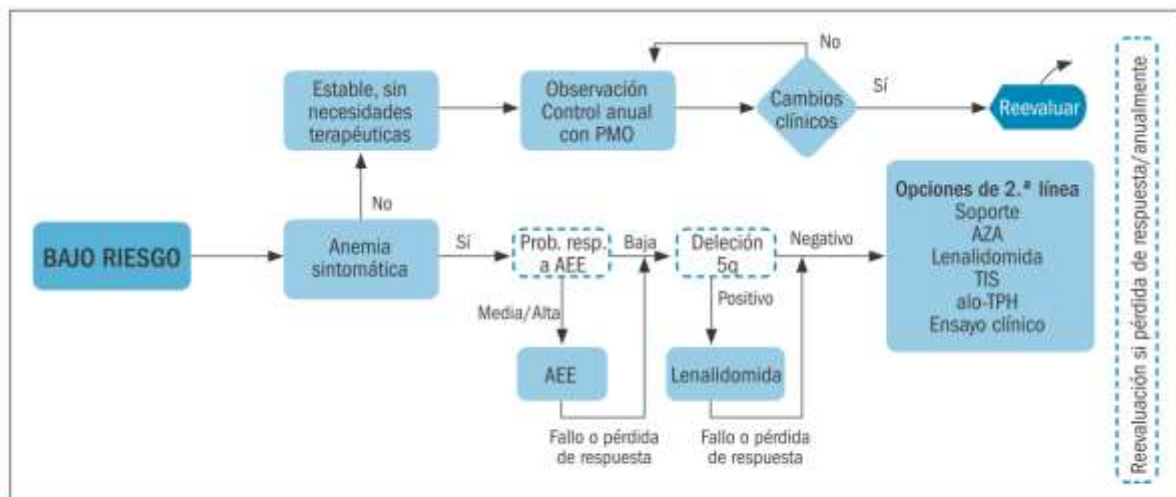


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para SMD de bajo riesgo. AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis; alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AZA: azacitidina; PMO: punción de médula ósea; Prob. resp.: probabilidad de respuesta; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

<sup>25</sup> Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH). Spanish guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD) 2013.



La GPC del Comité Británico de Estándares en Hematología Guía para el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en adultos (2014),<sup>26</sup> establece:

- Los pacientes con SMD de bajo riesgo o intermedio-1 con delección del (5q), anemia sintomática y que cumplan los criterios de una puntuación predictiva alta o intermedia para la respuesta deben ser considerados en primer lugar en un ensayo de terapia con agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA) (Grado 1B)
- Para los pacientes dependientes de la transfusión no aptos para un ensayo de ESA, o para los no respondedores / pacientes que pierden su respuesta a ESA, con riesgo según IPSS de bajo o intermedio-1, con delección del (5q), se debe considerar el tratamiento con lenalidomida 10mg diarios durante 21 días repetidos cada 28 días (Grado 1B). Es necesario brindarle a los pacientes información cuidadosa sobre el riesgo y el beneficio del tratamiento.
- Los pacientes SMD con delección del (5q) y IPSS bajo / intermedio-1 pueden ser candidatos para el trasplante alogénico de células madre. Estos incluyen pacientes tratados con lenalidomida que no logran la independencia de la transfusión, los que pierden su respuesta, o los pacientes con dependencia transfusional que no se consideran adecuados para la lenalidomida (Grado 2B).
- Lenalidomida no se recomienda actualmente para pacientes con delección del (5q) y blastos de médula ósea > 5%, anomalías citogenéticas múltiples (complejas) además del (5q), pacientes con riesgo según IPSS de alto/intermedio-2 o con Gen TP53 mutado (Grado 2B).

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron estudios que respondan la pregunta clínica.

### b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAS)

El estudio **MDS-004** realizado por **Fenaux et al**, (2011)<sup>27</sup> fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que los pacientes con SMD de bajo o intermedio riesgo según IPSS con delección del 5q31, dependientes de transfusiones de glóbulos rojos fueron asignados aleatoriamente 1: 1: 1 para recibir 10 mg de lenalidomida en los días 1-21 en ciclos de 28 días, 5 mg de lenalidomida diariamente o placebo en dosis diarias. El diseño del estudio incluyó el tratamiento doble ciego y fases de extensión abierta, en las cuales los pacientes sin respuesta eritroide mínima a la semana 16 fueron suspendidos de la fase doble ciego y elegibles para el tratamiento abierto. De igual modo los pacientes que completaron la fase de doble ciego sin progresión de la enfermedad o presentaron recaída eritroide no se cegaron y podría continuar con la fase abierta con su actual dosis de lenalidomida. Los pacientes del grupo placebo o lenalidomida 5 mg sin respuesta eritroide mínima en la semana 16 o aquellos que tenían una recaída eritroide podría cruzar a Lenalidomida 5 mg o 10 mg, respectivamente, en la fase de extensión abierta. La medida de respuesta primaria fue independencia de trasfusión del glóbulos rojos (RBC-TI) durante 26 o más semanas. Las medidas de respuestas secundarias incluyeron: respuesta eritroidea, duración de RBC-TI, respuesta citogenética, OS, progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), seguridad y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

<sup>26</sup> The National Guideline Clearinghouse (NGC).AHRQ. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. This NGC summary was completed by ECRI Institute on April 30, 2014. The information was verified by the guideline developer on May 28, 2014.

<sup>27</sup> Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del 5q. Blood, 6 October 2011 -Volume 118, Number 14



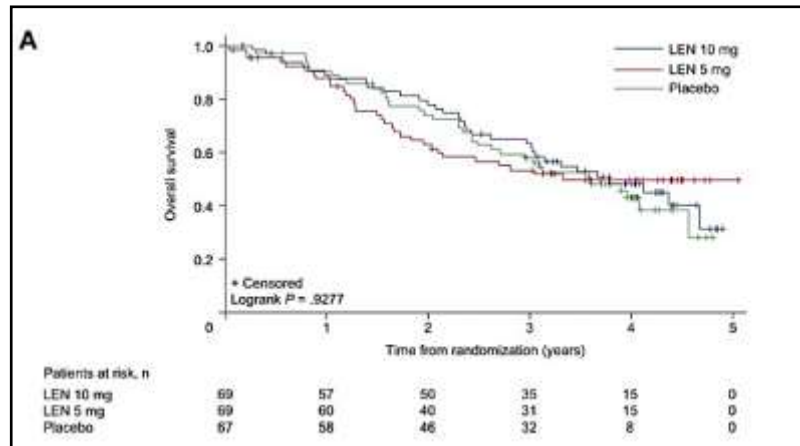
- Los resultados fueron los siguientes:
  - 205 pacientes fueron asignados al azar a recibir lenalidomida 10mg (n = 69), lenalidomida 5mg (n = 69) o placebo (n = 67) y constituyeron la población por Intención a tratar (ITT). Después de la aleatorización se realizó la confirmación del estado de delección del 5q31 y la morfología de las células de la médula ósea mediante revisión hematológica central excluyéndose 66 pacientes quedando 139 pacientes que fueron asignados a recibir lenalidomida 10 mg (n= 41), lenalidomida 5 mg (n= 47) y placebo (n=51) y conformaron la población por Intención a tratar modificada (mITT).
  - Independencia de transfusión de glóbulos rojos (RBC-TI) y respuesta eritroide
    - La respuesta eritroide fue evaluada en función a la RBC-TI
    - La RBC-TI después de 26 semanas fue en mayor proporción en los pacientes asignados a lenalidomida 10mg y lenalidomida 5mg en comparación a placebo.

Table 3. Erythroid response, as assessed by RBC-TI for  $\geq 26$  weeks or  $\geq 8$  weeks (double-blind phase; mITT and ITT populations)

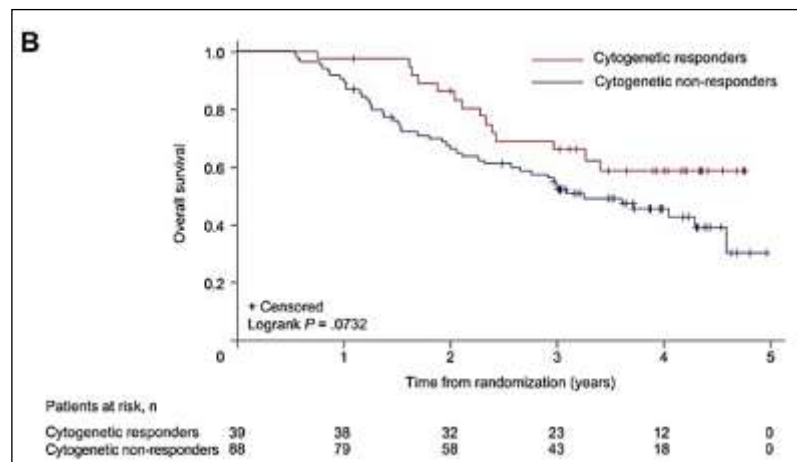
	RBC-TI, n (%) [95% CI]		
	Placebo	Lenalidomide 5 mg	Lenalidomide 10 mg
<b>mITT population</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 47</b>	<b>n = 41</b>
Protocol defined ( $\geq 26$ wk)	3 (5.9) [1.2-16.2]	20 (42.6) [28.3-57.8]*	23 (56.1) [39.7-71.5]*
IWG 2000 <sup>13</sup> ( $\geq 8$ wk)	4 (7.8) [2.2-18.9]	24 (51.1) [36.1-65.9]*	25 (61.0) [44.5-75.8]*
IWG 2006 <sup>14</sup> ( $\geq 8$ wk)	3 (5.9) [1.2-16.2]	24 (51.1) [36.1-65.9]*	25 (61.0) [44.5-75.8]*
<b>ITT population</b>	<b>n = 67</b>	<b>n = 69</b>	<b>n = 69</b>
Protocol defined ( $\geq 26$ wk)	4 (6.0) [1.7-14.6]	24 (34.8) [23.7-47.2]*	38 (55.1) [42.6-67.1]*
IWG 2000 <sup>13</sup> ( $\geq 8$ wk)	5 (7.5) [2.5-16.6]	33 (47.8) [35.6-60.2]*	42 (60.9) [48.4-72.4]*
IWG 2006 <sup>14</sup> ( $\geq 8$ wk)	4 (6.0) [1.7-14.6]	33 (47.8) [35.6-60.2]*	42 (60.9) [48.4-72.4]*

\*P < .001 versus placebo.

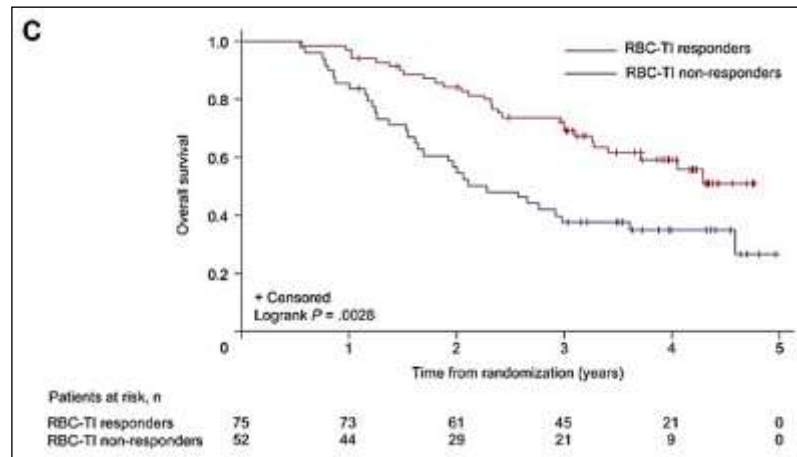
- No se alcanzó la mediana de la duración de RBC-TI (mediana de seguimiento, 1,55 años), con 60% a 67% de las respuestas en curso en los pacientes sin progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).
- Sobrevida global (OS)
  - La mediana de OS para el grupo que recibió placebo fue 42,4 meses (IC del 95%, 31,9 - no alcanzado), para el grupo que recibió lenalidomida 5 mg 35,5 meses (IC del 95%, 24,6 - no alcanzado) y para el grupo que recibió lenalidomida 44,5 meses (IC del 95%, 35,5 - no alcanzado), sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.9277)
  - La OS a tres años para los grupos de lenalidomida combinados fue de 56,5% (IC del 95%, 49,5% -63,4%).
  - OS fue similar entre los pacientes incluidos y excluidos de la población mITT (p = 0,9218).  
A continuación se muestran las curvas de Kaplan Meier de OS análisis históricos (6 meses), OS por respuesta citogenética y OS por RBC-TI para  $> 0 = 8$  semanas



(A) OS by randomized treatment group, by 6-month landmark analyses of OS



(B) OS by cytogetic response (complete + partial)



(C) OS by RBC-TI ( $\geq 8$  weeks)

- Al corte de los datos, 101 pacientes habían fallecido, incluyendo 10 pacientes dentro de los 30 días de su última dosis: 4 de 67 pacientes (6,0%) en el grupo placebo (infección, progresión de la enfermedad, infarto de miocardio), 4 de 69 pacientes (5,8%) en el grupo que recibió Lenalidomida 10mg (hemorragia cerebral por evolución del SMD, shock séptico [2 casos], LMA) y 2 de 69 pacientes (2,9%) en el grupo de lenalidomida 5 mg (embolia pulmonar [EP], neumonía). En el caso de EP fue considerado por el investigador estar relacionados con la lenalidomida; el paciente tenía antecedentes de EP,



desarrolló leucemia y tuvo trombosis venosa profunda (TVP) y EP en el contexto de leucemia aguda.

- Calidad de vida

- La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fue reportado por el paciente y se evaluó mediante la escala evaluación funcional de anemia en la terapia de cáncer (FACT-An). Fue aplicado en el basal y en las semanas 12, 24, 36 y 48. Los cambios desde la línea basal de 7 puntos para FACT-An están asociados con mejoras clínicamente importantes en la HRQoL.
- En el basal y en la semana 12 (antes del cruce de los pacientes) las puntuaciones FACT-A estuvieron disponibles para el 71% de los pacientes asignados al azar (lenalidomida 10 mg [n = 48], 5 mg [n = 45], placebo [n = 52]).
- Las puntuaciones basales (media  $\pm$  desviación estándar) fueron  $121 \pm 21.3$ ,  $124.8 \pm 25.0$  y  $121,5 \pm 28,0$  entre los grupos de lenalidomida 10 mg, 5 mg y placebo, respectivamente.
- El cambio medio respecto a la línea basal a la semana 12 fue significativamente mayor para la lenalidomida 10 mg (5,8 vs -2,5, F = 4,25, p<0,05) y 5 mg (5,9 frente a 2,5, F = 4,18; p<0,05) en relación a placebo.
- El cambio absoluto desde el basal superó la puntuación FACT de 7 puntos (es decir, diferencia mínima clínicamente importante) entre respondedores RBC-TI a las 26 semanas en las semanas 12, 24, 36 y 48 en ambos grupos lenalidomida.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

En el estudio realizado por **Fenux et al.** (2014)<sup>28</sup> los eventos adversos (EA) más comunes de grado 3 o 4 durante la fase doble ciego fueron mielosupresión y trombosis venosa profunda (DVT) como se puede observar en la siguiente tabla:

**Table 5. Grade 3 or 4 AEs reported in  $\geq$  5% of patients (double-blind phase; safety population)**

Grade 3 or 4 AEs,* n (%)	Placebo (n = 67)	Lenalidomide 5 mg (n = 69)	Lenalidomide 10 mg (n = 69)
Patients with $\geq$ 1 AE	29 (43.3)	62 (89.9)	65 (94.2)
Neutropenia	10 (14.9)	51 (73.9)	52 (75.4)
Thrombocytopenia	1 (1.5)	23 (33.3)	28 (40.6)
Leukopenia	0	9 (13.0)	6 (8.7)
Anemia	6 (9.0)	4 (5.8)	2 (2.9)
DVT	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (5.8)

\*Graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0.

- Neutropenia trombocitopenia de grado 3 ó 4 generalmente ocurrieron dentro de los dos primeros ciclos y posteriormente disminuyeron.
- Otras infecciones de grado 3 o 4 incluyeron infección (lenalidomida 10mg: 16%, lenalidomida 5mg: 9%) y neutropenia febril (lenalidomida 10mg: 1%; lenalidomida 5mg: 3%); No se informó hemorragia de grado 3 o 4.

<sup>28</sup>Fenux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del 5q. Blood, 6 October 2011 -Volume 118, Number 14



## Advertencias en la caja negra de la ficha técnica<sup>29</sup>

### 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

## **IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

Dado que aún no hay suficiente evidencia para la terapia de síndrome mielodisplásicos con delección 5q31 no se consideró pertinente realizar el estudio comparativo de costos.

## **X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**

- Agencias Reguladoras de alta vigilancia Sanitaria

Lenalidomida tableta está autorizado para el tratamiento para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas por las siguientes Agencias Reguladoras de Medicamentos

- Agencia de Medicamentos de la Unión Europea (EMA),
- Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios de España (AEMPS),
- Agencia Canadiense (Health Canadá).

La administración de medicamentos y alimentos de Estados Unidos (FDA) lo ha aprobado para su uso sin considerar que previamente haya fallado a otras opciones terapéuticas

- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>30</sup>

Lenalidomida no se encuentra incluido en la 20 th Lista modelo de Medicamentos Esenciales (2017)

<sup>29</sup> Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. Ficha técnica. REVLIMID®. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

<sup>30</sup> WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)



## **XI. CONCLUSIONES**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Lenalidomida tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria para el tratamiento del síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio-1, con requerimiento transfusional y asociado a delección 5q(-) (con prueba citogenética o cuadro clínico compatible), debido que no se cuenta con suficiente evidencia científica que sustente su uso en la indicación solicitada.