

# LENALIDOMIDA

## en combinación con dexametasona para el tratamiento de recaída del mieloma múltiple

Informe para el Comité de Actualización de la  
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
25/6/2008

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Lenalidomida (Revlimid®) capsulas de 5, 10, 15 y 25 mg.

**Indicación clínica solicitada:**

Revlimid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

**Autores / Revisores:**

Rocío Asensi Díez. Servicio de Farmacia. Área Gestión Sanitaria Osuna. Sevilla.  
Rosalía Ruano Camps. Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.  
Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Lenalidomida

**Nombre comercial:** Revlimid®

**Laboratorio:** Celgene Europe Ltd.

**Grupo terapéutico.** Inmunomodulador.

**Código ATC:** L04 AX04.

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico hospitalario.

**Vía de registro:** EMEA. Registro centralizado.

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de 21 unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Revlimid® 5 mg caps	5.328,35 €	659385	253,71 €
Revlimid® 10 mg caps	5.641,80 €	659386	268,66 €
Revlimid® 15 mg caps	5.923,88 €	659387	282,10 €
Revlimid® 25 mg caps	6.519,40 €	659388	310,45 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Basado en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe 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 *natural killer* (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**AEM y PS:** Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. (02/07/2007)

**EMA:** Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. (14/06/2007)

**FDA:** Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo (29/06/2006).

Revlimid® está indicado también para el tratamiento de anemias dependientes de transfusión debido a síndrome mielodisplásico asociado a una anomalía en la delección del cromosoma 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. (28/12/2005).

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

##### **Administración**

Las cápsulas de Revlimid® deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $< 1,0 \times 10^9/l$ , y/o si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/l$  o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $< 30 \times 10^9/l$ .

Son necesarios ajustes de dosis en caso de aparición de neutropenia o trombocitopenia (consultar la ficha técnica del medicamento).

##### **Pacientes pediátricos**

Revlimid® no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal. En pacientes con insuficiencia renal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

FUNCIÓN RENAL	AJUSTES DE DOSIS
Insuficiencia renal leve (CLcr $\geq$ 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 $\leq$ CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis

\*La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

#### **4.4 Farmacocinética.**

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

#### **Absorción**

En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

#### **Distribución**

La unión *in vitro* de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22,7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29,2% en voluntarios sanos.

#### **Metabolismo y excreción**

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

La mayor parte de lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o t<sub>1/2</sub>). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La Cmax fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares</b>			
Nombre	<b>Talidomida (Talidomida Pharmion)</b>	<b>Bortezomib (Velcade®)</b>	<b>Lenalidomida (Revlimid®)</b>
Presentación	Capsulas de 50 mg	Ampollas 3,5 mg	Capsulas 5, 10, 15 y 25 mg
Posología	50- 100 mg/día	Inducción: 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2 veces en semana durante 2 semanas (días 1,4,8 y 11)+ dexametasona 40 mg v.o. Mantenimiento: 2 ciclos adicionales (máximo 8 ciclos) +dexametasona 40 mg v.o	25 mg/día días 1-21 en ciclos de 28 días + dexametasona 40 mg v.o los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo.

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares</b>			
Nombre	<b>VAD Vincristina + Doxorubicina + Dexametasona</b>	<b>Prednisona + Melfalan</b>	<b>Dexametasona dosis altas</b>
Presentación	Vincristina 2 mg vial Farmiblastina 50 mg vial Dexametasona 40 mg iv	Melfalan 2 mg comp Prednisona 50 mg comp	Cápsulas de 40 mg
Posología	Vincristina 0,4 mg (4 días) Farmiblastina 9 mg/m <sup>2</sup> (4 días) Dexametasona 40 mg iv (4 días)  4-6 ciclos	Melfalan 2 mg comp (9 mg/m <sup>2</sup> ) → 4 días Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> → 4 días c/4-6 semanas hasta 12 ciclos	20 mg/m <sup>2</sup> 40 mg v.o los días 1-4, 9-12 y 17-20 (8-12 ciclos)

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos de bibliografía aportada por el CADIME y búsqueda bibliográfica en MEDLINE.

La lenalidomida ha sido ensayada y está siendo ensayada para un gran número de indicaciones, y aunque no son el motivo del presente informe, merece la pena destacarlas:

Leucemia linfocítica crónica, Insuficiencia cardíaca congestiva, Inflamación, Melanoma maligno, Esclerosis lateral amiotrófica, Síndrome mielodisplásico, Mielofibrosis, Linfoma no Hodgkin's

La eficacia clínica y seguridad en el tratamiento del MM refractario o recidivado ha sido evaluada en los EC pivotaes:

- Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America: MM-009.
- Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: MM-010.

Además, para la evaluación de la eficacia y de la seguridad se dispone de 1 EC en fase II.

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### a) Ensayos pivotaes: MM-009 y MM-010.

#### Ensayo MM-009

#### Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America.

El estudio MM-009 fue llevado a cabo en EEUU y Canadá. Se trata de un EC en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo en el que se randomizaron 353 pacientes (177 grupo lenalidomida/dexametasona, len/dex y 176 grupo placebo/dexametasona, placebo/dex). En este EC se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente.

Los pacientes del grupo tratado con **(len/dex)** tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1-21, y una cápsula de placebo/día, en los días 22-28 de cada ciclo de 28 días.

Los pacientes del grupo tratado con **(placebo/dex)** tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1-28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1-4, 9-12, y 17-20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg/día vía oral, en los días 1-4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento.

El tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad permitiendo ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

**Objetivo primario:** *Tiempo hasta progresión (TaP)* (variable continua) definido como tiempo desde la randomización hasta progresión (aumento de al menos 25% el nivel basal de proteína M; aumento > 500 mg/dl el nivel basal de proteína M; aumento >200 mg/24 horas el nivel basal de proteína M; aparición o aumento del tamaño de lesiones óseas o plasmocitoma o niveles séricos de calcio >11,5 mg/dl) ó *muerte por cualquier causa*. Se excluyeron del dato de TaP los pacientes que fallecieron.

**Objetivo secundario,** medidos según los criterios de respuesta al mieloma descritos por Blade & col. *Supervivencia Global* (tiempo desde randomización hasta muerte por cualquier causa), *tasa de respuesta al mieloma* (Respuesta parcial, RP, se definió como: reducción de proteína M sérica de al menos el 50%, 90% en orina o ambas. Respuesta completa, RC, se definió como la desaparición de proteína M sérica y urinaria y la presencia de menos del 5% de células medulares. Respuesta casi completa, RC, era idéntico al de respuesta completa pero sin la confirmación de menos del 5% o la desaparición de la proteína M) (variable continúa).

**Pérdidas:** Comentado en validez del ensayo.

**Criterios de inclusión para MM-009:** Pacientes con edad  $\geq 18$  años con MM en estadio II o III, que tuvieran progresión a la enfermedad después de al menos un tratamiento previo y enfermedad medible no resistente a dexametasona.

Se consideró que un paciente era resistente a dexametasona si tenían progresión a la enfermedad durante una terapia que contuviera altas dosis de dexametasona (dosis mensual total > 200 mg). Esto se consideró un **criterio de exclusión** de los pacientes.

Enfermedad medible se definió como: Niveles de proteína M de al menos 0,5 g/dl o proteína urinaria de Bence-Jones de al menos 0,2 g/día.

**Otros criterios de inclusión adicionales** fueron un estado del "Eastern Cooperative Oncology Group" de 0,1 ó 2, niveles de Alanino aminotransferasa o asparatato transferasa no superior a 3 veces el limite superior de rango normal, nivel de bilirrubina serica de no más de 2 veces el limite superior, niveles de Cr menores a 2,5 mg/dl, un recuento de neutrófilos absolutos de al menos 1000/ml, un recuento de plaquetas de al menos 75.000/ml para pacientes con menos del 50% de células plasmáticas en médula y de más de 30.000/ml para pacientes con más del 50% o más de células plasmáticas en médula.

Mujeres en edad fértil fueron incluidas si estaban de acuerdo en usar medidas contraceptivas, tenían un test de embarazo negativo antes de empezar el ensayo y se comprometían a no quedarse embarazadas al menos hasta semanas después de finalizar el tratamiento.

<b>Resultados de MM-009.</b>					
<b>Variables</b>	<b>Grupo len/dex N= 177</b>	<b>Grupo placebo/dex N= 176</b>	<b>HR/OR [IC95%], RAR (IC95%) o diferencia neta</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>Objetivo principal</b> (mediana TaP)	11,1 meses	4,7 meses	HR: 0,35 (0,27-0,47)	<0,001	-
TaP con talidomida <sup>1</sup> N= nºpacientes	8,5 meses N=74	4,1 meses N=80	diferencia: 4,4	<0,001	-
TaP con bortezomib N= nºpacientes	10,3 meses N=19	3,3 meses N=20	diferencia: 7	<0,001	-
<b>Objetivos secundarios</b>					
Supervivencia global (mediana)	29,6 meses	20,2 meses	HR: 0,44 (0,30-0,65)	P<0.001	-
Respuesta global (RC+RCC+RP)	108 (61%)	35(19,9%)	RAR: 41,1% (31,8-50,4)	P<0,001	3 (2-4)
RC	25 (14,1%)	1 (0,6%)	RAR:13,5% (8,3-18,8)	P<0.001	8 (6-13)
RCC	18 (10,2%)	2 (1,1%)	RAR:9,1% (4,3-13,8)	P<0,001	11 (8-24)
Duración media de la respuesta	15, 8 meses	5,1 meses	diferencia: 10,7	P<0,001	-
Muertes <sup>2</sup>	49 (27,7%)	63(35,8%)	ver supervivencia		
<b>Efectos adversos (EA)</b>					
Infecciones	67,8%	44%	RAR: 23,8%	P<0,001	NNH: 4
Eventos tromboembolicos venosos	14,7%	3,4%	RAR: 11,3%	P<0,001	NNH: 9
Neutropenia grado 3 ó 4	41,2%	4,6%	RAR: 36,6%	P<0,001	NNH: 3
Trombocitopenia grado 3 ó 4	14,7%	6,9%	RAR: 7,8%	P=0,02	NNH: 13
<b>Abandonos por</b>					
a) EA	19,8%	10,2%	RAR: 9,6%	no calculada	-
b) Progresión de la enfermedad	38,4%	71,6%	RAR: 33,2%	no calculada	-

1-La mediana de Tap no varió significativamente entre los pacientes que habían recibido previamente talidomida con respecto a los que no (p<0,08). No lo especifica en pacientes que recibieron previamente bortezomib.  
El tratamiento previo con talidomida no afectó la tasa de respuesta a lenalidomida, es más, 56,8% de pacientes obtuvieron algún tipo de respuesta vs 64,1% que no habían recibido talidomida (p<0,33). De nuevo no aparece especificado para bortezomib.  
2- En el análisis estadístico se especifica que cuando 111 pacientes entre ambos grupos alcanzaran progresión de la enfermedad (definida antes) se evaluaría la eficacia y seguridad del fármaco. El número de muertes se determina a fecha mayo 2006, cuando se había desvelado el ciego del ensayo y por lo tanto ya había pacientes que habían pasado de grupo placebo a tratamiento (lenalidomida).

**Ensayo MM-010  
Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.**

El estudio MM-010 fue llevado a cabo en Europa, Israel y Australia.

Se trata de un EC en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo en el que se randomizaron 351 pacientes (176 grupo lenalidomida/dexametasona, len/dex y 175 grupo placebo/dexametasona, placebo/dex). En este EC se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente.

La pauta posológica, criterios de inclusión, objetivos primarios y secundarios fueron los mismos que en el ensayo MM-009.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron los pacientes si habían tenido hipersensibilidad o efectos adversos incontrolables asociados al uso previo de talidomida o dexametasona.

**Resultados de MM-010.**

Variables	Grupo len/dex N= 176	Grupo placebo/dex N= 175	HR/OR [IC95%] RAR	p	NNT
<b>Objetivo principal</b> (mediana TaP)	11,3 meses	4,7 meses	2,85 (2,16-3,76)	<0,001	NP
TaP con talidomida <sup>1</sup> N= nºpacientes	8,4 meses N=53	4,6 meses N=67	RAR: 3,8	<0,001	NP
TaP sin talidomida <sup>1</sup> N= nºpacientes	13,5 meses N=123	4,7 meses N=73	RAR: 8,8	<0,001	NP
<b>Objetivos secundarios</b>					
Supervivencia global (mediana)	-- meses	20,6 meses	--		
Respuesta global (RC+RCC+RP)	106 (60,2%)	42 (24%)	RAR: 36,2 (26,6-45,8)	<0,001	3 (3-4)
RC	28 (15,9%)	6 (3,4%)	12,5 (6,4-18,5)	<0,001	9 (6-16)
RCC	15 (8,5%)	3 (7,1%)	6,8 (2,3-11,4)	<0,001	15 (9-14)
Duración media de la respuesta	16,5 meses	7,9 meses	RAR: 8,6 meses	<0,02	NP
Muertes <sup>2</sup>	47 (26,7%)	60 (34,3%)	RAR: 7,6%		
<b>Efectos adversos (EA)</b>					
Neutropenia grado 3	25%	2,3%	22,7%		
Trombocitopenia grado 3	11,4%	5,7%	5,7%		
Reducción de dosis o interrupción debido a EA	76,1%	56,9%	19,2%	<0,001	

<sup>1</sup>En el grupo lenalidomida la mediana de tiempo hasta progresión no fue estadísticamente significativa respecto a la exposición previa o no a talidomida, aunque a la vista de los resultados expuestos en la tabla pueda parecer lo contrario. Sin embargo respecto a la respuesta global en el grupo de lenalidomida fue mayor en los pacientes que no habían recibido previamente talidomida respecto a los que si (65% vs 49% p=0,07)

<sup>2</sup>En el análisis estadístico se especifica que cuando 111 pacientes entre ambos grupos alcanzaran progresión de la enfermedad (definida antes) se evaluaría la eficacia y seguridad del fármaco. El número de muertes a fecha mayo 2006, cuando se había desvelado el ciego del ensayo y por lo tanto ya había pacientes que habían pasado de grupo placebo a tratamiento (lenalidomida).

A partir de la Discusión Científica del Informe EPAR se obtienen los resultados combinados de ambos EC, tras desvele del ciego.

Resultados combinados de MM-009 y MM-010					
Variables	Grupo len/dex N= 353	Grupo placebo/dex N= 351	HR/OR <sup>a</sup> [IC95%]	p	NNT (IC95%)
<b>Objetivo principal</b>					
Tiempo a progresión (TaP) Semanas (mediana) [IC 95%]	48,3 [41,1-60,1]	20,1 [19,9-20,7]	0,35 [ 0,29-0,43 ]	<0,001 <sub>b</sub>	NP
Supervivencia libre de progresión (SLP) Semanas (mediana) [IC 95%]	47,3 [36,9-58,4]	20,1 [18,1-20,3]	0,38 [0,32-0,46]	<0,001 <sub>b</sub>	NP
<b>Objetivos secundarios</b>					
Respuesta Global(n %)	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13-0,25]	<0,001 <sub>c</sub>	3 (3-4)
RC (n %)	53 (15)	7 (2,0)	0,12 [0,05-0,26]	<0,001 <sub>c</sub>	8 (6-12)
RP (n %)	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21-0,42]	<0,001 <sub>c</sub>	4 (4-6)
Supervivencia global al año*	82%	75%	0,75 [0,59-0,95]	<0,001 <sub>c</sub>  =0,015 <sub>b</sub>	15 (8-112)

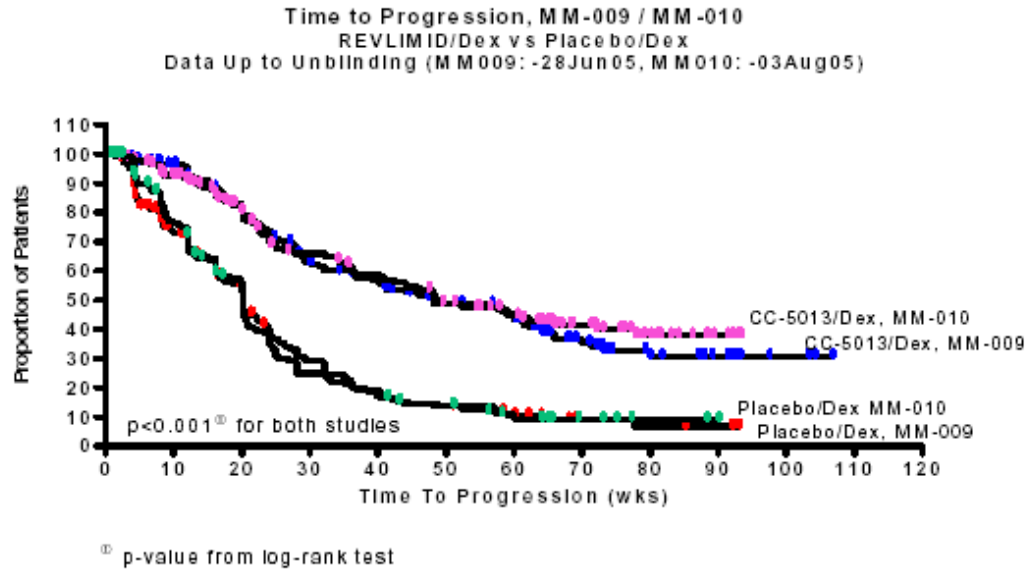
**a** La razón de riesgo (*hazard ratio*) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (*odds ratio*) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dex

**b**: Prueba de rangos logarítmicos (*log rank*) unilateral

**c**: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad

\*Resultados no corresponden con el final del estudio.





En el ensayo MM-009 hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre el brazo LEN+DEX vs PLAC+DEX mientras que en el MM-010 no hubo diferencias significativas en la supervivencia global.

**Ensayo clínico fase II: Referencia:**  
**Richardson PG, Blood E, Mitsiades C, Jagannath S, Zeldenrust SR et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple mieloma. Blood 2006; 108: 3458-64.**

Nº pacientes: 102; 70 pacientes fueron incluidos en la cohorte 1 con 35 pacientes randomizados a recibir 15 mg de lenalidomida (LEN) 2 veces al día y otros 35 randomizados a recibir 30 mg de LEN una vez al día. Un análisis interno de la cohorte 1 incluyó los datos de toxicidad de los primeros 57 pacientes (27 en el brazo de LEN 15 mg dos veces al día y 30 pacientes en el brazo de LEN 30 mg una vez al día) y mostró mielosupresión de grado 3/4 (neutropenia o trombocitopenia) de 41% vs. 13% P=0.03. (LEN dos veces al día vs. una vez al día)

Por este motivo en la cohorte 2 se incluyeron 32 pacientes que recibieron 30 mg de LEN una vez al día.

Los pacientes con enfermedad estable o progresión tras 2 ciclos de tratamiento continuaron con LEN más dexametasona (DEX) 40 mg c/24 h durante 4 días cada 14 días. 87 (67%) pacientes en total → 27 en el grupo de LEN dos veces al día y 41 en el grupo de LEN una vez al día recibieron DEX.

Diseño: fase 2, controlado, doble ciego, multicentrico

Pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivado

**Variable principal del estudio:** MEJOR RESPUESTA GLOBAL: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), respuesta menor (RM) para cada régimen de LEN sola.

**Variable secundarias:** Duración de respuesta con LEN, Respuesta con LEN + DEX, seguridad, supervivencia libre de progresión de la enfermedad y supervivencia global.

Variables	Grupo len 15 mg 2 veces al día N= 35	Grupo len 30 mg una vez al día N= 67	Datos combinados N=102	p	NNT
<b>Resultado principal</b>					
Remisión completa	N (%) 0 (0%)	4 (6%)	4 (4%)	-	Np
RC+RP	N (%) 5(14%)	12(18%)	17(17%)		
RC+RP+RM	N (%) 10(29%)	16(24%)	26(25%)		

<b>Resultados secundarios de interés</b>					
Duración media de respuesta a LEN sin DEX (meses)	19 (2-22)	23 (2-25)			
Supervivencia libre de progresión (meses)	3.9 (IC95%: 2,8-7,5)	7.7 (IC95%:3,8-11,5)	4.6	0,17	
Supervivencia global (meses)	27	28	27	0,8	
Supervivencia libre de progresión sin DEX (meses)	3.5 (IC95%:2,8-5,4)	8.3 (IC95%:3,2-12,8)	4.1	0,4	
Supervivencia libre de progresión con DEX (meses)	2.8 (IC95%:2,5-3,9)	3.0 (IC95%:2,7-4,7)	3.0	0,7	
Neutropenia grado 4	4(11%)	8(12%)	(-)1%		
Trombocitopenia grado 4	6(17%)	11(16%)	1%		

No se encontraron diferencias en la respuesta cuando se valoró separadamente a los pacientes que habían recibido previamente talidomida respecto a los que no lo habían recibido tanto en el grupo de LEN 15 mg como en el de 30 mg.

Igualmente no se encontraron diferencias en la respuesta entre los pacientes que habían recibido o no bortezomib.

**Ensayo clínico fase II: Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer M, Kabat B. Combination therapy with lenalidomide plus dexametasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood 2005; 106 (13): 4050-53.**

Ensayo clínico fase II para pacientes recién diagnosticados de mieloma múltiple. Se incluyeron 34 pacientes a los que se les administró lenalidomida 25 mg los días 1-21 en ciclos de 28 días más dexametasona 40 mg diarios los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días. Tras 4 meses de tratamiento la dosis de dexametasona se redujo a 40 mg los días 1-4 de cada ciclo. De los 34 pacientes 31 (91%) IC95%: 79%-98% alcanzaron una respuesta objetiva al tratamiento. 2 alcanzaron una respuesta completa, 11 una respuesta casi completa o muy buena respuesta parcial y 18 respuesta parcial. De los otros 3 pacientes, 2 obtuvieron respuesta menor y uno tuvo la enfermedad estable. La media de tiempo hasta la respuesta fue de un mes. Respecto a los efectos adversos 47% de los pacientes experimentaron efectos adversos grado III no hematológicos: fatiga, debilidad muscular, ansiedad, neumonitis y rash.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

Referencia del ensayo evaluado: La validez interna y la aplicabilidad se realiza sobre los EC combinados (Discusión Científica Informe EPAR).

**A) MM-009 y MM-010**

\*El los EC pivotaes no queda muy claro en qué fecha se desvela el ciego. No sabemos cuántos pacientes, en qué situación (de respuesta) y en qué momento del desarrollo del EC pasan de placebo a grupo lenalidomida. Por ello es difícil establecer conclusiones fiables sobre los resultados de las variables medidas en el análisis combinado de los EC.

Hay un alto número de ceses de tratamiento en ambos ensayos clínicos:

114 pacientes en brazo LEN+DEX y 163 en brazo DEX+PLACEBO en MM-009 abandonaron el estudio. 121 pacientes en brazo LEN+DEX y 156 en brazo DEX+PLACEBO en MM-010 abandonaron el estudio.

**B) Richardson PG, Blood E, Mitsiades C, Jagannath S, Zeldenrust SR et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple mieloma. Blood 2006; 108: 3458-64.**

El numero de pacientes que participa es demasiado bajo.

No parece razonable que haya tantas diferencias en las variables medidas por el simple hecho de fraccionar la dosis cuando la dosis total administrada es la misma.

La lenalidomida es comparada frente a si misma, aunque se trata de un ensayo clínico fase 2, no se ha hecho escalado de dosis.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

#### **-Guías de Práctica clínica.**

UK guidance NICE-Improving Outcomes in Haematological Cancer (Published 2003) and the British Committee for standars in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma (published 2001).

#### **-Evaluaciones previas por organismos independientes**

##### **A nivel nacional**

Santos Ramos B. Lenalidomida. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Disponible en:

[http://genesis.sefh.es/Documents/LENALIDOMIDA\\_huvr\\_03\\_07.doc](http://genesis.sefh.es/Documents/LENALIDOMIDA_huvr_03_07.doc).

##### **Otros países**

##### **-Opiniones de expertos:**

-Shah SR, Tran TM. Lenalidomide in myelodysplastic Síndrome and multiple Myeloma. Drugs 2007; 67(13): 1869-1881.

-Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T & Anderson KC. Lenalidomide in multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6(8): 1165-1173.

- Hideshima T, richardson PG, Anderson K. Current uses of lenalidomide in multiple myeloma. Expert Opin. Investig Drugs 2006; 15(2): 171-179.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### **6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%).

325 (92%) pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona, fueron

Neutropenia (39,4%),  
Fatiga (27,2%),  
Astenia (17,6%),  
Estreñimiento (23,5%),  
Calambres musculares (20,1%),  
Trombocitopenia (18,4%),  
Anemia (17,0%),  
Diarrea (14,2%) y  
Erupción cutánea (10,2%).

En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con \* se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona.

Reacciones adversas al medicamento (RAMs) observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona:

**Trastornos cardiacos:** Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Muy frecuentes: Neutropenia\*, trombocitopenia\*, anemia\*  
Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia\*, linfopenia\*

**Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía sensitiva periférica, mareos, ageusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores\*, hipoestesia\*, somnolencia, trastornos de la memoria

**Trastornos oculares:** Frecuentes: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo

**Trastornos del oído y del laberinto:** Frecuentes: Vértigo

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: Embolia pulmonar, disnea\*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo

**Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución del peso

**Trastornos renales y urinarios:** Frecuentes: Insuficiencia renal

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes: Erupción cutánea\*  
Frecuentes: Edema facial, sequedad de piel, prurito\*, eritema, foliculitis, hiperpigmentación de la piel, exantema, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, alopecia

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy frecuentes: Calambre muscular\*, debilidad muscular  
Frecuentes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica

**Trastornos endocrinos:** Frecuentes: Síntomas de tipo cushingoide

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación, Hipomagnesemia, retención de líquidos

**Infecciones e infestaciones:** Frecuentes: Neumonía\*, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, *Herpes simplex*, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral

**Trastornos vasculares:** Frecuentes: Trombosis venosa profunda\*, trombosis de las venas de las extremidades, hipotensión\*, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: Fatiga\*, astenia\*, edema periférico  
Frecuentes: Pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Frecuentes: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones

**Trastornos psiquiátricos:** Muy frecuentes: Insomnio  
Frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo.

## **6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

-Sviggum HP et al. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. Arch Dermatol 2006; 142(10): 1298-1302.

Se trata de un artículo de revisión cuyo objetivo es examinar los efectos adversos dermatológicos en pacientes con amiloidosis y mieloma múltiple (MM). Se trata de un estudio retrospectivo donde examinan los historiales médicos de los pacientes que participaron en 6 ensayos clínico con lenalidomida (LEN) en la Clínica Mayo desde 2002. Centrándonos en el MM, indicación objetivo de este informe, los autores encuentran que de los 75 pacientes con MM, 24 han sido tratados con LEN sola y 51 con LEN+DEX. De los 24 pacientes tratados solo con LEN 7 (29%) experimentaron efectos adversos dermatológicos. De los 7, 5 tuvieron rash morbiliforme, y en los otros 2 urticaria. Con respecto a la severidad fue pequeña en 5, moderada en 1 y grave en otro. Respecto a los 51 pacientes que recibieron LEN + DEX, 15 (29%) experimentaron efectos adversos dermatológicos. 10/15 presentaron rash morbiliformes, en 2 rash tipo dermatitis y acneiforme, indefinido y tipo urticaria en los 3 restantes. Respecto a la severidad fue pequeña en 11, moderada en 3 y grave en 1. La frecuencia y severidad del rash cutáneo es menor en los pacientes que reciben LEN que en aquellos que han sido tratados con Talidomida (TAL). Este estudio sin embargo presenta limitaciones, solo unos pocos de estos rash fueron realmente evaluados por dermatólogos, mieloma múltiple "per se" se asocia con desordenes dermatológicos y dexametasona ocasionalmente se asocia con erupciones cutáneas como erupciones acneiformes, por lo que en conclusión los médicos que prescriban LEN deberán monitorizar a sus pacientes y estar alertas ante posibles efectos adversos dermatológicos.

- Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J and Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. Blood. 2006 Jul 1; 108(1):403.

- Bennet CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW and Richardson P. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. JAMA. 2006 Dec 6; 296(21):2558-60.

## **6.3. Precauciones de empleo en casos especiales**

Las advertencias y precauciones especiales de empleo según la ficha técnica son:

**- Contraindicaciones:**

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los pacientes no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

Existe un documento "Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz de lenalidomida a implantar por los estados miembros" en el que se describen una serie de normativas para los pacientes según si es paciente en edad de gestación y sus parejas, pacientes que no tienen capacidad de gestación y pacientes varones.

#### Precauciones adicionales

Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día.

#### **Otras advertencias y precauciones especiales de empleo**

Tromboembolismo venoso: En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 13 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Neutropenia y trombocitopenia: La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis.

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

**Insuficiencia renal:** Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

**Función tiroidea:** Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea.

**Neuropatía periférica :** La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

**Intolerancia a la lactosa:** Las cápsulas de Revlimid® contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

**- Interacciones:**

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

**Anticonceptivos orales:** No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

**Warfarina:** La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

**Digoxina:** La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida resultó en un aumento de la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

**Sobredosis:** No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**  
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Talidomida*	Bortezomib	Dexametasona dosis altas	Prednisona+ Melfalan
Precio unitario (PVL + IVA)	12,064 €	1.164,95 €	0,394 €	Prednisona 50 mg → 0,3534 € Melfalan → 0,1018€
<b>Posología</b>	50-100 mg/día	Inducción: 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2 veces en semana durante 2 semanas (días 1,4,8 y11)= 1 ciclo + Mantenimiento: 2 ciclos adicionales (máximo 8 ciclos).	40 mg v.o los días 1-4 9-12 17-20  8-12 ciclos	100 mg prednisona + 16 mg de melfalan aprox para una SC de 1,7.  6-12 ciclos
<b>Coste día</b>	12,064 €-24,13 €	735,58 €	0,394 €	0,7068 + 0,8144= 1,5212 €
<b>Coste ciclo</b>	-----	1 ciclo 2.942,33 € **	4,728 €	6,08 €
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	4.403,36€ - 8.806,72 €	8.827 € - 23.538,64 €	Coste 12 ciclos= 56,73 €	Coste 12 ciclos= 72,96 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	73.830,07 €- 69.426,68	69.406,4 €- 54.694,76 €	78.176,67 €	78.160,44 €

	VAD	Lenalidomida*
Precio unitario (PVL + IVA)	Vincristina 1 mg vial= 3,47 € Farmiblastina 50 mg vial= 7,906 € Dexametasona 40 mg iv =2.63 €	Lenalidomida 25 mg 310,45 €/cápsula
<b>Posología</b>	(Vcr 0,4 mg + doxorubicina 9 mg/m <sup>2</sup> + dexametasona 40 mg)* 4 días ( 6 ciclos) /28 días	25 mg/día
<b>Coste día</b>	4,31 €	310,45 €/cápsula
<b>Coste ciclo</b>	Ciclo → 17,23 €	Ciclo 21 días → 6519,45 €
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	Coste 6 ciclos= 103,37 €	1 año 78.233,4 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	78.130,02 €	-----

\*Para los cálculos económicos no se ha tenido en cuenta en la evaluación de lenalidomida y talidomida el coste de dexametasona.

\*\*Calculado para SC= 1,7 m<sup>2</sup> y considerando que se agruparían los pacientes para aprovechar las ampollas.



**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

<b>Coste eficacia incremental en variables CONTINUAS</b>						
Referencia	Variable evaluada primaria	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Datos combinados de MM-009 y MM-010	Tap	48,3 sem	20,1 sem	28,2 sem	78.233,4 €	2774,23 € por semana adicional hasta la progresión y 130.389 € por año adicional hasta la progresión.
<b>Coste eficacia incremental en variables BINARIAS</b>						
Referencia	variable evaluada secundaria	Medicamento con el que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC 95%)	
Datos combinados de MM-009 y MM-010	Supervivencia global al año	Placebo	15 (8-112)	78.233,4 €	1.173.501 € (625.867,2 €- 8.762.140,2 €)	

<b>Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales</b>				
Nº anual de pacientes 5 pacientes (A)	Coste incremental por paciente (B)	D	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
a) <i>TaP</i>	78.233,4 €	28,2 semanas (0,6 años)	391.167 €	a) 141
b) <i>SLP</i>		27,2 semanas		b) 136

## **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

**Eficacia:** Respecto a la eficacia la combinación lenalidomida+dexametasona ha demostrado ser superior en términos de respuesta global y tiempo medio hasta la progresión teniendo en cuenta que se compara frente a placebo + dexametasona.

Sin embargo los tiempos medios hasta la progresión de la enfermedad son más cortos en aquellos pacientes que habían sido tratados previamente con talidomida lo que sugiere algún tipo de resistencia cruzada con lenalidomida.

En ambos ensayos las diferencias de los tiempos medios hasta la progresión entre los pacientes que habían recibido previamente talidomida no fueron significativas con respecto a los que no la habían recibido.

Respecto a las tasas de respuesta global, en el MM-009 el tratamiento previo con talidomida no afectó la respuesta a lenalidomida, mientras que en el MM-010, la respuesta global a lenalidomida fue mayor en aquellos pacientes que no habían recibido previamente talidomida.

Todo esto nos lleva a concluir que serán necesarios futuros ensayos en los que se evalúe la actividad clínica de lenalidomida en pacientes con resistencia a talidomida y que puedan clarificar la incógnita de esta resistencia cruzada y si realmente los pacientes que hayan estado en tratamiento con talidomida se beneficiarían de una segunda línea de tratamiento con lenalidomida.

- **Seguridad:** Respecto a la seguridad hay un alto número de abandonos de tratamiento en ambos ensayos 114 pacientes en brazo LEN+DEX y 163 en brazo DEX+PLACEBO en MM-009 abandonaron el estudio y 121 pacientes en brazo LEN+DEX y 156 en brazo DEX+PLACEBO en MM-010 abandonaron el estudio. En general los efectos adversos fueron similares en ambos ensayos. Presenta ventaja frente a talidomida de no tener marcados efectos a nivel neurológico.

- **Coste:** El coste de un tratamiento es bastante elevado en comparación con sus alternativas disponibles.

### **8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

#### **EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

Fecha de evaluación por el Comité: 25/6/2008

Decisión adoptada por el Comité: **Categoría D-1: El fármaco se incluye con recomendaciones específicas.**

- **En pacientes con mieloma múltiple refractario que no responden, presentan progresión, intolerancia o contraindicación tanto a talidomida como a bortezomib.**

### **8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

Ver punto anterior. Servicio Hematología (adultos).

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1-Ficha técnica de Lenalidomida. Disponible en:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Consulta Abril 2008.
- 2-Informe CEDER de la FDA. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/cder/>. Consulta Abril 2008.
- 3-Informe EPAR de la EMEA. Disponible en:  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm>. Consulta Abril 2008.
- 4-Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in north america. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2133-2142.
- 5-Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357 (21): 2123-2132.
- 6-Richardson PG, Blood E, Mitsiades C, Jagannath S, Zeldenrust SR et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple mieloma. *Blood* 2006; 108: 3458-64.
- 7-Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer M, Kabat B .Combination therapy with lenalidomide plus dexametasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma.. *Blood* 2005; 106 (13): 4050-53.
- 8-UK guidance NICE-Improving Outcomes in Haematological Cancer (Published 2003) and the British Committee for standars in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma (published 2001).
- 9-Santos Ramos B. Lenalidomida. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Disponible en:  
[http://genesis.sefh.es/Documents/LLENALIDOMIDA\\_huvr\\_03\\_07.doc](http://genesis.sefh.es/Documents/LLENALIDOMIDA_huvr_03_07.doc).  
Consulta Abril 2008.
- Shah SR, Tran TM. Lenalidomide in myelodysplastic Síndrome and multiple Myeloma. *Drugs* 2007; 67(13): 1869-1881.
- 10-Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T & Anderson KC. Lenalidomide in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(8): 1165-1173.
- 11-Hideshima T, Richardson PG, Anderson K. Current uses of lenalidomide in multiple myeloma. *Expert Opin. Investig Drugs* 2006; 15(2): 171-179.
- 12-Sviggum HP et al. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. *Arch Dermatol* 2006; 142(10): 1298-1302.
- 13-Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J and Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*. 2006 Jul 1; 108(1):403.
- 14-Bennet CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW and Richardson P. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA*. 2006 Dec 6; 296(21):2558-60.

## ANEXO I

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe,

**Rocío Asensi Díez,**  
**Rosalía Ruano Camps,**

declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

## ANEXO II

Se realiza sobre los EC combinados (Discusión Científica Informe EPAR).

### a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1*
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 <b>Rango de puntuación: 0-5</b> <b>Estudio de baja calidad: Puntuación &lt; 3</b>	

\* Inicialmente sí, pero en los ensayos clínicos se produce apertura del ciego.

### b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	El comparador es placebo cuando existen alternativas utilizadas en la práctica clínica con la que debería haberse comparado (talidomida, bortezomib, VAD...)
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	El TaP y la SLP ya que hay diferencia entre ambos grupos de unas 28 semanas, pero comparando frente a placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	Son variables utilizadas en la práctica clínica habitual.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Sólo aparecen descritos los criterios de exclusión en el MM010. Los criterios de inclusión sí son adecuados.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		