

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LENALIDOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

IP-11-011-017



Mayo 2012



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **Lenalidomida (Revlimid®)** para el tratamiento del mieloma múltiple al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Mayo 2012

Expediente de solicitud de incorporación: 2003/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Elena Villamil	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Revisor clínico:	Lilián Díaz	
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Villamil E, Alemán A, Díaz L, Pérez-Galán A. *Eficacia y seguridad del uso de lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple.* IP-11-011-017, Mayo 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

CONTENIDO	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.....	4
DESCRIPCIÓN DE FÁRMACO EN EVALUACIÓN	4
Fármaco en evaluación	4
Descripción de la tecnología alternativa (Myeloma-Euronet, 2011).....	5
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	7
Criterios de búsqueda	7
Selección de estudios.....	7
Evaluación de calidad.....	7
Extracción de datos	8
Estudios incluidos.....	8
Informes de agencias de evaluación de tecnología y autoridades regulatorias.....	9
Costo del tratamiento con Lenalidomida	9
Discusión	10
Conclusión	10
Bibliografía	11
Anexos	12
CONTENIDO	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.....	5
DESCRIPCIÓN DE FÁRMACO EN EVALUACIÓN	5
Fármaco en evaluación	5
Descripción de la tecnología alternativa (Myeloma-Euronet, 2011).....	6
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	8
Criterios de búsqueda	8

Selección de estudios.....	8
Evaluación de calidad.....	8
Extracción de datos.....	9
Estudios incluidos.....	9
Informes de agencias de evaluación de tecnología y autoridades regulatorias.....	10
Costo del tratamiento con Lenalidomida.....	10
Discusión.....	11
Conclusión.....	11
Bibliografía.....	12
Anexos.....	13

RESUMEN

Introducción. El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad hematológica maligna que afecta las células plasmáticas produciendo su proliferación en la médula ósea produciendo inmunoglobulina monoclonal. Es una enfermedad incurable. La vida del paciente se puede prolongar con quimioterapia y altas dosis de células madres autólogas.

Objetivos. El objetivo del presente reporte es evaluar la eficacia y seguridad de Lenalidomida (REVLIMID®) en el tratamiento del MM, para su posible incorporación al FTM. De ser necesario se realizará un análisis fármaco económico de la Lenalidomida.

Método. La metodología empleada fue la búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis en las publicaciones científicas Medline/Pubmed y la Colaboración Cochrane, así también como en las publicaciones de organizaciones científicas internacionales (NICE, INESSS, EMA, FDA).

Resultados. Se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados principales de alta calidad sobre el tratamiento de Lenalidomida en el mieloma múltiple. Uno de ellos realizado en Norte América mostró que la mitad de los pacientes sobrevivieron aproximadamente 29.6 meses (para el grupo tratado con Lenalidomida + dexametasona) comparado a 20.2 meses (para el grupo tratado con dexametasona + placebo), siendo la diferencia favorable a la Lenalidomida. El segundo ensayo realizado en Europa, Australia e Israel reportó un 51% mayor riesgo de morir en el grupo no tratado comparado con el grupo de Lenalidomida. El avance de la enfermedad se produjo a los 11.3 meses en la mitad de los pacientes tratados con Lenalidomida comparado a 4.7 meses en el grupo no tratado. Los efectos adversos severos en el grupo tratado con Lenalidomida en el ensayo en Norte América fue de 85.3% versus 73.1% en el grupo placebo. El 19.8% de los pacientes tratados con Lenalidomida abandonaron el estudio debido a los eventos adversos comparado a 10.2% en el grupo no tratado. En el otro estudio el 76.1% de los pacientes en Lenalidomida tuvieron que reducir la dosis o abandonar el estudio comparado a 56.9% en el grupo no tratado.

Discusión. La evidencia obtenida a partir de la búsqueda bibliográfica de la literatura científica de Lenalidomida para el tratamiento de Mieloma Múltiple indica beneficio de Lenalidomida en pacientes que han tenido terapias previas con otros fármacos. Existen agencias de evaluación y organismos regulatorios que recomiendan su uso en pacientes que hayan recibido otros tratamientos anteriores.

Conclusiones. Lenalidomida en combinación con dexametasona como segunda línea de tratamiento mostró ser más efectiva que dexametasona en dosis altas en los dos estudios de alta calidad realizados. Es necesario realizar un análisis costo efectividad de esta droga antes de decidir su ingreso al FTM.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad hematológica maligna que afecta las células plasmáticas (National Comprehensive Cancer Network 2011). Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea produciendo inmunoglobulina monoclonal (paraproteína o proteína M). Sus síntomas y características clínicas incluyen dolor óseo, osteoporosis, falla renal, susceptibilidad a las infecciones, anemia e hipercalcemia. La detección de la proteína M se realiza por análisis de orina o de suero. La infiltración plasmocitaria se evalúa en médula ósea. Es una enfermedad incurable. La vida del paciente se puede prolongar con quimioterapia en altas dosis y rescate con células madres autólogas. Debido a que la mayoría de las células plasmáticas no se dividen, los agentes citotóxicos dependientes del ciclo celular son de efectividad limitada. Las células producidas en el MM tienden a desarrollar resistencia a la medicación (Instituto Nacional de Cancer de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU).

Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.

La enfermedad MM representa el 0.8% de todos los cánceres a nivel mundial equivalente a 86.000 casos anuales. La incidencia aumenta con la edad, siendo el 99% de los casos diagnosticados en personas mayores de 40 años. (Langston, y otros, 2009).

DESCRIPCIÓN DE FÁRMACO EN EVALUACIÓN

Fármaco en evaluación

La Lenalidomida ((*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-3*H*-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione) es un derivado de la Talidomida donde se ha introducido un grupo amino.

Se indica asociado a dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple en aquellos pacientes a los que no se les puede realizar trasplante de médula ósea o no responden, presentan intolerancia o contraindicaciones a otros medicamentos que se emplean habitualmente en esta enfermedad, como la Talidomida.

En el momento actual, existen algunas guías clínicas como el NCCN del 2012 que plantean Lenalidomida-dexametasona como tratamiento en primera línea en MM candidato a Trasplante de Médula Ósea (categoría 1) y Lenalidomida-bajas dosis de dexametasona en no candidatos (categoría 1) Los efectos secundarios son frecuentes, los principales son: neutropenia (39%), cansancio (18%), estreñimiento (23%), calambres musculares (20%), anemia (17%), trombocitopenia (18%) y diarrea (14%). También han aparecido algunas complicaciones graves como trombosis venosa, embolismo pulmonar, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

La Lenalidomida pertenece a la clase de sustancias IMiDs®(immunomodulatory drugs), agentes activos que puedan modular el sistema inmunológico. Las IMiDs® son compuestos derivados de la Talidomida que con una eficacia igual o mayor tienen muchos menos efectos secundarios.

El mecanismo de acción de la Lenalidomida aún presenta algunos aspectos por aclarar. Sin embargo se sabe que la sustancia actúa en diferentes áreas. Las propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas, impiden la formación de vasos sanguíneos en el tumor, lo cual redundaría en una

reducción en la disponibilidad de nutrientes para las células cancerosas. La Lenalidomida también actúa de forma y manera directas contra las células tumorales retrasando su crecimiento. La terapia con Lenalidomida puede producir neutropenia y trombocitopenia.

Paradójicamente la Lenalidomida puede producir tendencia a la trombosis y embolias pulmonares así como son diarreas, exantemas y pruritos.

Nombre comercial:	Revlimid®
Forma farmacéutica:	Tabletas de 5mg, 10mg, 15mg y 25mg
Vía de administración:	Oral
Laboratorio:	Laboratorios Nolver S.A.
Indicaciones terapéuticas:	Mieloma múltiple
Nº de registro:	42320 (5mg), 42321 (10mg), 42322 (15mg), 42323 (25mg)

Descripción de la tecnología alternativa (Myeloma-Euronet, 2011)

QUIMIOTERAPIA

El diagnóstico de mieloma múltiple no justifica necesariamente quimioterapia inmediata, excepto cuando aparecen síntomas como disminución de la capacidad de rendimiento físico, cansancio, pérdida de peso o dolor de huesos, disminución de la función renal, hipercalcemia (aumento del nivel de calcio en la sangre) o aparece anemia cada vez más acusada.

Para el tratamiento del mieloma múltiple son particularmente eficaces los agentes alquilantes. En algunos casos se combinan agentes alquilantes como el melfalán o la ciclofosfamida con corticoides.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE SANGUÍNEAS PERIFÉRICAS AUTÓLOGAS

Es el tratamiento de elección en pacientes menores de 65 años luego del tratamiento con alta dosis de melfalán (como régimen preparatorio del trasplante).

Algunos estudios han mostrado que con dosis muy altas de melfalán se ha podido alcanzar una remisión completa en muchos pacientes. No obstante, el tratamiento con dosis altas conlleva una afectación de la médula ósea. La consecuencia es un marcado déficit de glóbulos blancos, unido a un mayor peligro de infecciones. Los procedimientos seguidos en este tipo de terapia son: (a) Administración de factores de crecimiento, que aceleran la producción de glóbulos blancos. Estos factores de crecimiento se llaman factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF). (b) Re-transfusión de células madre de la médula ósea, obtenida antes de la terapia con dosis altas. A este procedimiento se le llama también trasplante de células madre autólogo.

RADIOTERAPIA

Se aplica la radioterapia sobre todo para el tratamiento del dolor de huesos y para evitar fracturas en segmentos óseos. Las fracturas ya existentes pueden ser estabilizadas mediante la radiación.

INTERFERÓN

El alfa-interferón es una sustancia activa propia del organismo que actúa sobre las células del sistema inmunológico. Entre otras cosas, el interferón inhibe el crecimiento de las células plasmáticas. En base

a las experiencias existentes se recomienda la aplicación de interferón en aquellos pacientes, en los que la quimioterapia ha conducido a una remisión o al menos a una estabilización del cuadro clínico. Especialmente está indicado en pacientes luego de la terapia con dosis altas y trasplante de células madre. El objetivo de un tratamiento con interferón es mantener la remisión conseguida con la quimioterapia.

TALIDOMIDA

Con la aplicación de Talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple se persigue un nuevo enfoque terapéutico. La Talidomida puede inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos y podría actuar también sobre el sistema inmunológico. Los datos existentes hasta el momento indican una respuesta al tratamiento con Talidomida en hasta un 40% de los pacientes tratados previamente. En pacientes recién diagnosticados, la combinación de Talidomida y dexametasona conduce a remisiones en alrededor de un 60% de los pacientes, y la combinación de Talidomida, dexametasona y melfalán en hasta un 80% (Srkalovic y cols, 2002).

No obstante, el tratamiento con Talidomida puede conllevar efectos secundarios que a menudo obligan a la interrupción del tratamiento. Pueden aparecer alteraciones nerviosas periféricas, estreñimiento, cansancio, sensación de debilidad y erupciones cutáneas.

Actualmente se administra Talidomida tanto para el tratamiento de pacientes a quienes se les acaba de diagnosticar la enfermedad, con recidivas o con patologías primariamente refractarias, como en pacientes que acaban de ser sometidos con éxito a un primer tratamiento como tratamiento de mantenimiento.

BORTEZOMIB

El Bortezomib inhibe los proteosomas, lo que provoca que en la célula tumoral haya muchas señales que se anulan mutuamente o bien que no se produzcan estas señales. Esto a su vez conduce a una inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de nuevos vasos sanguíneos, a la muerte (apoptosis) de las células tumorales y a la inhibición de la interacción con las células del tejido conjuntivo de la médula ósea.

Los efectos secundarios más frecuentes en los estudios clínicos con Velcade® fueron, de forma moderada, cansancio, malestar, debilidad, náuseas, diarrea, pérdida de apetito y estreñimiento.

BIFOSFONATOS

El tratamiento con bifosfonatos persigue inhibir la hiperactividad de los osteoclastos. Los pacientes tratados notaron a menudo una clara reducción de los dolores de huesos

Los bifosfonatos son medicamentos relativamente seguros. No obstante, pueden provocar síntomas parecidos a los de la gripe y en el primer tratamiento incluso pueden acrecentar de manera transitoria el dolor de huesos.

TRATAMIENTO EN CASO DE RECAÍDA

La sobrevida de pacientes con MM luego de haber recibido trasplante de células madre autólogas ha aumentado de 1 a dos años luego de la recaída, por la incorporación de los agentes Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida, utilizados como agente único o en combinación. Algunos de los problemas que se presentan para estudiar la superioridad de un agente sobre otro son la heterogeneidad de los pacientes, la falta de ensayos clínicos aleatorizados y el bajo número de pacientes. La Talidomida es considerada uno de los tratamientos de salvataje en la recaída.

OBJETIVOS

Asesorar sobre la eficacia y la seguridad de Lenalidomida (REVLIMID®) en el tratamiento del MM, para su posible incorporación al FTM.

Determinar la eficacia y la seguridad de Lenalidomida en el tratamiento de segunda línea en la recaída del MM, para su posible incorporación al FTM.

Realizar un análisis fármaco económico de la Lenalidomida cuando sea pertinente.

METODOLOGÍA

Crterios de búsqueda

La búsqueda de información comenzó con una búsqueda de información de ECA en Medline, la universidad de York (Database HTA), la Colaboración Cochrane y en publicaciones derivadas de las publicaciones encontradas mediante estos medios. Posteriormente, se buscó información en la base de datos de organizaciones científicas internacionales: NICE, EMA, INESSS, FDA, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) La fecha de la última revisión bibliográfica de la literatura fue hecha fue 25/1/2012.

CRITERIO DE SELECCIÓN EN MEDLINE, HTA Y COCHRANE

("lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields]) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myeloma"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])). En Cochrane se incluyeron los términos lenalidomide AND multiple AND mieloma AND Revlimid, actualizada hasta enero 2012

Los estudios incluidos en la revisión fueron ensayos clínicos aleatorizados donde se utiliza Lenalidomida en el mieloma múltiple. Adicionalmente, se incluyó el límite "meta-análisis" y "humans".

Selección de estudios

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Los criterios de inclusión son estudios que incluyan pacientes que hayan recibido un tratamiento previo y que hayan tenido una recaída (segunda línea). Se incluyeron tratamientos que evalúen la Lenalidomida vs placebo y comparaciones con los otros tratamientos estándar usados como segunda línea en el MM. En el FTM están incluidos para este tratamiento la talidomida y el bortezomib (por lo tanto las comparaciones se realizarán con estos fármacos)

Evaluación de calidad

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing risk of bias, considerando particularmente el

enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins JP, 2008). Se utilizó además la Escala de Jadad (Jadad, 2005).

Extracción de datos

Se realizó la elaboración de una tabla de evidencia incluyendo características de la población, intervención y resultados. Cuando fuera posible se plantea la realización de actualizaciones o elaboraciones a novo de meta-análisis.

Estudios incluidos

Los estudios de mayor calidad encontrados en la literatura científica basados en el criterio de selección se presentan en el texto, mientras que los estudios publicando análisis secundarios a partir de los estudios primarios más importantes se presentan en Tabla II del Anexo I.

Las resoluciones adoptadas por grupos científicos internacionales se presentan en Tabla III del Anexo I. Adicionalmente se presenta una tabla final Tabla IV en Anexo I, con un listado de los ensayos clínicos planificados o activos en el presente.

Se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados principales de alta calidad sobre el tratamiento de Lenalidomida en el mieloma múltiple. Estos mismos estudios fueron en los que se basaron los organismos científicos internacionales para la aprobación de Lenalidomida como línea de tratamiento/ segunda línea de tratamiento en Mieloma Múltiple.

Uno de dichos estudios, realizado en Norte América, reveló una media de supervivencia total de 29.6 meses (Lenalidomida + dexametasona) comparando con 20.2 meses en la rama dexametasona-placebo ($p < 0.001$). El otro ensayo de alta calidad sobre el tratamiento del Mieloma Múltiple fue un ensayo realizado en Europa, Australia e Israel reportando un Hazard Ratio (HR) de tiempo de supervivencia de 0.66 ($p = 0.03$) para la Lenalidomida, con una media de progresión de la enfermedad de 11.3 meses en el grupo de Lenalidomida + dexametasona comparado a 4.7 meses en el grupo de dexametasona + placebo ($p < 0.001$).

Los efectos adversos grado 3-4 en el grupo tratado con Lenalidomida fueron mayores que en los grupos placebo en ambos estudios. En el ensayo en Norte América estos fueron de 85.3% versus 73.1% en el grupo placebo. Neutropenia, el evento adverso grado 3-4 más frecuente fue mayor en el grupo de Lenalidomida comparado al placebo (29.5%, versus 2.3% respectivamente). En el segundo ensayo clínico aleatorizado (Europa, Australia, Israel) la neutropenia ocurrió en 29.5% del grupo Lenalidomida versus 2.3% en el grupo placebo, trombocitopenia 11.4% versus 5.7% y tromboembolismo 11.4% versus 4.5%, respectivamente.

Adicionalmente a los ensayos previos originales (MM-009 y MM-010), se publicaron otros estudios con análisis secundarios a partir de los resultados de los ensayos iniciales (Tabla II, Anexo 1). Se incluyen estudios que compararon en una rama Lenalidomida combinada o no con otros fármacos y en la otra rama los mismos componentes excluyendo la Lenalidomida.

Asimismo, existen en el momento una serie de estudios que compara la Lenalidomida con otras alternativas terapéuticas que arrojarán mayor evidencia para la toma de decisiones cuando reporten resultados en un plazo de dos años aproximadamente.

Informes de agencias de evaluación de tecnología y autoridades regulatorias

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó en Junio del 2006 el uso de Lenalidomida en forma oral (Revlimid®) para el uso en combinación con dexametasona en pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido por lo menos una terapia previa. Asimismo, Lenalidomida está en un programa de distribución restringido llamado RevAssistSM (National Cancer Institute, 2011).

El National Institute for Clinical Excellence (NICE) (National Institute for Clinical Excellence, 2009) del Reino Unido recomendó Lenalidomida (usada junto con dexametasona) como un posible tratamiento para pacientes con mieloma múltiple que han tenido por lo menos dos tratamientos previos para la enfermedad. Asimismo, el fabricante de Lenalidomida ha aceptado cubrir los costos del fármaco en pacientes que permanecen en tratamiento durante más de 26 ciclos (normalmente un período de 2 años).

En setiembre del 2011, el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) concluyó, luego de la revisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que la razón de beneficio/riesgo de Lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de Mieloma Múltiple es positiva en pacientes que hayan recibido por lo menos otra terapia para la enfermedad (National Electronic Library for medicine, 2011).

Un informe más detallado sobre la situación de las distintas agencias y organismos regulatorios se presenta en la Tabla III de los Anexos.

COSTO DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA

Al solicitar los costos actualizados para 2011, Nolver S.A. presentó los mismos costos de años anteriores, en comparación con VELCADE:

VELCADE				
PRESENTACIÓN	PRECIO POR AMPOLLA	DOSIS	DOSIS POR CICLO	CICLOS
1 ampolla de 3,5mg	\$38.000	1,3mg/m ² bisemanal	4 dosis en ciclos de 21 días	De 4 a 8
		1 ampolla por dosis	4 ampolla por ciclo	16 a 32 ampolla por tratamiento
Resumen de costo en Pesos		\$38.000	\$152.000	\$ 608.000/ \$1.216.000
Resumen de costo en Dólares		U\$S 1.809	U\$S 7.236	U\$S 28.944/ U\$S 57.888
Costo de Velcade por ampolla referencia de cuatro instituciones de plaza (tres de Montevideo y una del Interior); se tomó de referencia la más baja				

REVLIMID 25				
PRESENTACIÓN	PRECIO POR CAJA	DOSIS	DOSIS POR CICLO	CICLOS
Caja 25mg x 21 capsulas	U\$S 7.555	25mg/día	21 capsulas	De 4 a 5
Resumen de Costo en Dólares			U\$S 7.555	U\$S 30.220/ U\$S 37.775
Costo de Revlimid se tomó la presentación de 25mg que es la de mayor uso en Mieloma Múltiple				

DISCUSIÓN

La evidencia obtenida a partir de la búsqueda bibliográfica de la literatura científica de Lenalidomida para el tratamiento de Mieloma Múltiple proviene principalmente de dos ensayos clínicos aleatorizados fase III, indicando beneficio de Lenalidomida en pacientes que han tenido terapias previas con otros fármacos. Otra información proviene de ensayos clínicos en pacientes recientemente diagnosticados (intervención temprana con Lenalidomida) mostrando resultados positivos. Estudios fase I y II también aportaron evidencia de eficacia y de los eventos vasculares adversos del uso de Lenalidomida, principalmente en altas dosis.

Agencias de evaluación y organismos regulatorios tales como NICE (Inglaterra), FDA (USA) y EMA (Europa) recomiendan su uso en pacientes que hayan recibido otros tratamientos anteriores. Específicamente, NICE recomiendan la evaluación de tratamientos de pacientes terminales en drogas que satisfacen los siguientes criterios: a) el tratamiento es indicado en pacientes con una expectativa de vida de normalmente menos de 24 meses; b) existe suficiente evidencia indicando que el tratamiento ofrece una extensión de vida de por lo menos 3 meses adicionales, comparados a los tratamientos del Sistema Nacional de Salud; c) no existe un tratamiento alternativo en el Sistema Nacional de Salud con beneficios comparables y d) el tratamiento está registrado o es indicado para una población pequeña de pacientes. El tratamiento debe caer por debajo de las 30.000 libras (~45.000 dólares americanos) para ser recomendado sin objeción. En el caso de la Lenalidomida, se hizo una excepción ya que fue aprobada en el grupo de pacientes con MM que han tenido por lo menos dos terapias previas, a pesar de su costo ser £43.800 (~65.700 dólares americanos).

Del costo presentado por el laboratorio Nolver S.A. no se observa una diferencia en el límite inferior de costo (4 ciclos de tratamiento) y solo se aprecia una diferencia en caso de requerir un mayor número de ciclos de tratamiento (8 para Velcada y 5 para Revlimid).

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente informe apoyarían la eficacia y seguridad del uso de Lenalidomida como tratamiento de segunda línea en mieloma múltiple. Dado el alto costo consignado es necesario realizar un estudio de costo efectividad antes de poder recomendar su ingreso al FTM.

ANEXOS

TABLA I: Resultados de los dos ensayos clínicos más importantes de Lenalidomida para el tratamiento del Mieloma Múltiple

ENSAYO CLÍNICO/ REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	ECA MM-009 (Norte América) Ref: Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2133-42 PMID: 18032763	ECA MM-010 (Europa, Australia e Israel) Ref: Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2123-32. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):544. PMID: 18032762
DESCRIPCIÓN	354 pacientes de USA y Canadá Diagnóstico recaída o refractario con 1 o más terapias previas Tratamiento continuo hasta progresión de MM o toxicidad no aceptable Mediana duración: 17.6 meses Análisis intermedio cuando 111 pacientes mostraron progresión de MM: ensayo abierto al alcanzar superioridad de Lenalidomida sobre placebo. RESULTADOS ANALIZADOS ANTES DEL ANALISIS INTERMEDIO	351 pacientes de Europa, Australia e Israel Diagnóstico MM recaída o refractario con 1 o más terapias previas Mediana duración: 16.4 meses
REGIMEN DE TRATAMIENTO	Lenalidomida (25mg)+ dexametasona (40mg) [177 pacientes] Vs dexametasona (40mg)+ placebo (25mg) [176 pacientes] (Lenalidomida o placebo en días 1-21 de un ciclo de 28 días, Dexametasona en días 1-4, 9-12, 17-20 durante 4 ciclos hasta progresión de enfermedad) Después del 4to ciclo: dexametasona solo los días 1-4	Lenalidomida (25mg)+ dexametasona (40mg) [176 pacientes] vs dexametasona (40mg)+ placebo (25mg) [175 pacientes] (Lenalidomida o placebo en días 1-21 de un ciclo de 28 días, Dexametasona en días 1-4, 9-12, 17-20 durante 4 ciclos hasta progresión de enfermedad) Después del 4to ciclo: dexametasona solo los días 1-4
RESPUESTA GLOBAL (ANÁLISIS CON INTENCIÓN DE TRATAR) (COMPLETA + CASI COMPLETA + PARCIAL)	61.0 vs 19.9% (p<0.001) Respuesta total: Lenalidomida 108 (61.0%) Placebo 35 (19.9%); p<0.001 Respuesta completa: Lenalidomida 25 (14.1%) Placebo 1 (0.6%); p<0.001 Respuesta casi completa: Lenalidomida 18 (10.2%) Placebo 2 (1.1%) Respuesta parcial: Lenalidomida 65 (36.7%) Placebo 32 (18.2%) Tratamiento previo con Talidomida: Si: Lenalidomida 42/74 (56.8%) Placebo 10/80 (12.5%); p<0.001 No: Lenalidomida: 66/103 (64.1%) Placebo: 5/96 (26.0%); p<0.001 HR en expuestos a Talidomida: 0.56, IC95% 0.34-0.95, P<0.03 Tratamiento previo con Bortezomib: Si: Lenalidomida: 13/19 (68.4%) Placebo: 2/20 (10.0%); p<0.001 No: Lenalidomida: 95/158 (60.1%) Placebo: 33/156 (21.2%); p<0.001	60.2 vs 24.0% (p<0.001) Respuesta total: Lenalidomida 106 (60.2%) Placebo 42 (24.0%); p<0.001 Respuesta completa: Lenalidomida 28 (15.9%) Placebo 6 (3.4%); p<0.001 Respuesta casi completa: Lenalidomida 15 (8.5%) Placebo 3 (1.7%) Respuesta parcial: Lenalidomida 63 (35.8%) Placebo 33 (18.9%) Tratamiento previo con Talidomida: Si: Lenalidomida 26/53 (49.1%) Placebo 11/67 (16.4%); p=0.002 No: Lenalidomida: 80/123 (65.0%) Placebo: 31/108 (28.7%); p<0.001 En grupo Lenalidomida respuesta en grupo sin Talidomida previa 65.0% vs 49.1% con Talidomida previa.
RESPUESTA COMPLETA (EVALUACIÓN SECUNDARIA)	14.1 vs 0.6% (p<0.001)	15.9 vs 3.4% (p<0.001) Mediana a respuesta completa o casi completa: 5.1 vs 6.9 meses

TIEMPO SIN PROGRESIÓN (EVALUACIÓN PRIMARIA) PRIMERA EVALUACIÓN: 18 MESES DESPUÉS QUE EL PRIMER PACIENTE FUE ACEPTADO EN ECA	Mediana 11.1 meses vs 4.7 meses (p<0.001) HR 0.35 [IC95% 0.27-0.47, p<0.001]	Mediana 11.3 vs 4.7 meses (p<0.001) HR 2.85 [IC95% 2.16-3.76, p<0.001]
	Número de terapias previas: <u>Pacientes con 1 terapia previa:</u> Mediana en: Lenalidomida: no se alcanzó Rama comparativa: 5.1 meses <u>Pacientes con 2 terapia previa:</u> Mediana en: Lenalidomida: 10.2 Rama comparativa: 4.6 meses	Mediana duración de respuesta completa o casi completa: 16.5 vs 7.9 meses, p=0.02 Número de terapias previas: <u>Pacientes con 1 terapia previa:</u> Mediana en: Lenalidomida: no se alcanzó Rama comparativa: 4.7 meses <u>Pacientes con 2 terapias previas:</u> Mediana en Lenalidomida: 11.1 Rama comparativa: 4.7 meses (p<0.001)
	Pacientes que recibieron bortezomib previamente: 10.3 vs 3.3 meses, p<0.001 Tratamiento previo con Talidomida: <u>Si:</u> Mediana: 8.5 meses <u>No:</u> Mediana: 4.1 meses (p<0.001)	Tratamiento previo con Talidomida: <u>Si:</u> Mediana: 8.4 vs 4.6 meses (p<0.001) <u>No:</u> Mediana: 13.5 vs 4.7 meses (p<0.001)
	Lenalidomida: Mediana: 29.6 meses Rama comparativa: Mediana: 20.2 meses (p<0.001) HR 0.44, IC95% 0.30-0.65, p<0.001	Lenalidomida: Mediana: No se llegó en el tiempo estudiado Rama comparativa: 20.6 meses (p=0.03) HR 0.66, IC95% 0.45-0.96, p=0.03 HR con Talidomida previa 2.07, IC95% 1.02-4.21, p=0.04
SOBREVIDA GLOBAL (EVALUACIÓN SECUNDARIA)	Número de muertes 2 años después de finalizado el ECA: Lenalidomida: no se alcanzó Rama comparativa: 27.7 vs 35.8%	
EVENTOS ADVERSOS GRADO 3/4	Evaluado cuando 111 pacientes mostraron progresión de MM (análisis interino) 85.5 vs 73.1% Abandono ECR debido a eventos adversos: 19.8 vs 10.2% Neutropenia 3 o 4: 41.2 vs 4.6% (p<0.001) Tromboembolismo venoso: 14.7 vs 3.4% (p<0.001) Proporción de pacientes requiriendo por lo menos una reducción de dosis o interrupción del estudio: 76.8 vs 57.7% 3 muertes posiblemente relacionadas al estudio (2 sepsis, 1 accidente cerebrovascular) vs 1 muerte (neumonía) Mediana tiempo hasta primera reducción o interrupción de tratamiento: 2 meses en ambos grupos Valores para análisis total N=177 <u>Neutropenia grado 3:</u> Lenalidomida: 62 (35.0%) Placebo: 6 (3.4%) <u>Neutropenia grado 4:</u> Lenalidomida: 11 (6.2%) Placebo: 2 (1.1%)	Neutropenia grado 3 o 4: 25.0 vs 2.3% Trombocitopenia: 11.4 vs 5.7% Tromboembolismo venoso: 11.4 vs 4.6% Mediana tiempo hasta primera reducción o interrupción de tratamiento: 125 vs 128 días Reducción de dosis o interrupción de tratamiento: 76.1 vs 56.9%, p<0.001 11 muertes posiblemente relacionadas al estudio 5 en grupo de Lenalidomida (1 paro cardíaco, 1 embolismo pulmonar, 1 leucoencefalopatía, 1 neumonía, 1 muerte súbita) vs 6 en grupo placebo (1 sepsis, 1 falla hepática, 1 evento cerebrovascular, 1 hemorragia gastrointestinal) <u>Neutropenia Grado 3:</u> Lenalidomida: 44(25.0%) Placebo: 4 (2.3%) <u>Neutropenia Grado 4:</u> Lenalidomida: 8(4.5%) Placebo: 0

Tabla II: Detalles de análisis secundarios realizados a partir de los dos ensayos clínicos aleatorios MM-009 y MM-010

Referencia	Estudio	Comparación	Evaluación	Resultado
Leukemia. 2009 July 23; 23:2147-2152	Seguimiento de todos los pacientes agrupados participando en estudios MM-009 y MM-010 (ECA control placebo, 704 pacientes) Duración de seguimiento de pacientes 48 meses, mediana edad 63 años	Lenalidomida (25mg)+ dexametasona (40mg) vs dexametasona (40mg)+ placebo (25mg) Lenalidomida o placebo en días 1-21 de un ciclo de 28 días Dexametasona en días 1-4, 9-12, 17-20 durante 4 ciclos hasta progresión de enfermedad	Respuesta completa, respuesta parcial muy buena, respuesta parcial % Tiempo a progresión	Usando datos hasta desenmascaramiento: Respuesta total: 60.6% vs 21.9% (p<0.001) Tasa de respuesta completa: 15.0% vs 2.0% (p<0.001) Tiempo a progresión: mediana 13.4 vs 4.6 meses (p<0.001) Duración de respuesta: 15.8 vs 7 meses (p<0.001)
Oncologist. 2008 Oct;13(10):1120-7. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18922829	Análisis intermedio estudios fase III: MM-009 y MM-010	Lenalidomida (25mg)+ dexametasona (40mg)+ placebo (25mg) Lenalidomida o placebo en días 1-21 de un ciclo de 28 días Dexametasona en días 1-4, 9-12, 17-20 durante 4 ciclos hasta progresión de enfermedad.	Tiempo a progresión	El análisis intermedio de la eficacia reveló un tiempo de progresión de la enfermedad mayor con Lenalidomida que con placebo + dexametasona

Tabla III: Publicaciones de las agencias internacionales acerca del uso de Lenalidomida en el Mieloma Múltiple

Referencia	Tipo de estudio	Comparación	Medidas	Resultados
NICE. Lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido por lo menos una terapia previa. Evaluaciones tecnológicas: 2009, TA171	Guía médica para aplicación en Inglaterra y Gales basada en la evidencia médica y análisis económico considerando la información científica existente hasta el 2009	Lenalidomida/Le nalidomida- Dexametasona versus otras terapias (bortezomib, dexametasona, Talidomida)	Efectividad: tiempo hasta progresión de MM, tasa de respuesta) Seguridad: efectos adversos	NICE recomienda Lenalidomida en pacientes con MM que han recibido por lo menos dos terapias anteriores. El fabricante se hace responsable del costo del tratamiento más allá de 26 ciclos (alrededor de 2 años)
U.S. FDA aprobó Lenalidomida oral (Revlimid®, Celgene Corporation) para su uso en combinación con dexametasona en mieloma múltiple en pacientes con por lo menos una terapia previa.	La eficacia y seguridad fue demostrada en dos estudios clínicos multicentros, multinacionales, randomizados, doble ciego, en pacientes que recibieron por lo menos otra terapia anterior	Lenalidomida + Dexametasona (L+D) versus Dexametasona (D) 692 pacientes en dos ensayos: 341 pacientes en MM-09 y 351 en MM-010.	Medida primaria: tiempo hasta progresión de enfermedad (TTP) a tiempos pre-especificados	Efectividad: Ensayo 1, mediana TTP= 37.1 semanas en L+D comparado a 19.9 semanas en D (HR=0.356; IC95% [0.257, 0.494]; p <0.0001) Ensayo 2, mediana TTP no se alcanzó en L+D comparado a 20 semanas en D (HR=0.392; IC95% [0.274, 0.562]; p <0.0001) Análisis combinado: tasa remisión completa L+D: 15% vs 2% D; NNT: 8, IC95% 6-12. Tasa remisión parcial 45.6% L+D vs 19.9% D; NNT 4, IC95% 4-6. Respuesta global: 60.6% L+D vs 21.9% D; NNT 3, IC95% 3-4. Tasa de supervivencia global al año de tratamiento: 82% L+D vs 75% D Seguridad: Eventos tromboticos o trombolíticos, incluido trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar,

thrombosis y intracranialvenoussinusthrombosis más frecuentes en L+D que en D (12% vs 4%) en análisis conjunto de ensayos 1+2
 92% en L+D sufrieron al menos una reacción adversa comparado a 82% en D
 Otros eventos más frecuentes en L+D fueron: Grado 3 y 4 neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia febril, atrial fibrillation, estreñimiento, diarrea, fatiga, neumonía, hipocalcemia, hipocalcemia, debilidad muscular, neuropatía y depresión
 Lenalidomida es modificación de Talidomida, estudios teratógenos en progreso, se recomienda evitar embarazo
 FDA alertó sobre riesgo de Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica con uso de Lenalidomida

EMA 2003 Designación de droga huérfana (< 5 en 10.000)

EMA 2007 Lenalidomida fue autorizada por la UE en combinación con dexametasona para MM en pacientes que han recibido más de un tratamiento anterior.

INESS 2009 (la última actualización es 2011 pero no se pudo obtener el documento más reciente, solo que fue aprobado por el ministro) Desde 2009 hasta 3/2011 todas las provincias de Canadá han incluido Lenalidomida en la lista de drogas con cobertura económica como segunda línea de tratamiento en MM