LENALIDOMIDA para 2ª línea en Mieloma Múltiple (en pacientes no candidatos a trasplante)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
DICIEMBRE 2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO 2
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA 2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA 5
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 5
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 6
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 12
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones 13
5.4 Evaluación de fuentes secundarias 13
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD 14
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad). Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos. 14
6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad 18
6.3. Precauciones de empleo en casos especiales 18
6.4. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco 25
7. ÁREA ECONÓMICA 25
7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales 25
7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios 26
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados 27
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales 27
7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción en Atención Primaria. 28
7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal 28
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES 28
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta 28
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. 30
8.3 Indicaciones y servicios aprobados. 31
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. 32
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico). 32
9.- BIBLIOGRAFÍA. 32
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 34
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base 35
ANEXO APARTADO 5.2.b 36

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lenalidomida
Indicación clínica solicitada: tratamiento en 2ª línea del Mieloma Múltiple (MM) en pacientes no candidatos a trasplante.
Autores / Revisores: José Francisco López Vallejo, Emilio Jesús Alegre del Rey. Hospital Universitario de Puerto Real.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.
Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de una situación en la que el contexto terapéutico ha cambiado desde las evaluaciones anteriores.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: **Lenalidomida**
Nombre comercial: Revlimid®
Laboratorio: Celgene
Grupo terapéutico: agente inmunomodulador Código ATC: L04 AX04
Vía de administración: vía oral
Tipo de dispensación: Medicamento de uso hospitalario. Dispensado a pacientes externos.
Vía de registro: Centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL con IVA
cápsulas duras 5 mg	21	652611	246,96€
cápsulas duras 10 mg	21	652629	260,81€
cápsulas duras 15 mg	21	652645	274,42€
cápsulas duras 25 mg	21	652652	299,46€

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.
Se basa 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-α e IL-6) por los monocitos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: 14/06/2007. AEMyPS: 02/07/2007. En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

FDA: 27/12/2005.
1) en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

2) Pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a un síndrome mielodisplásico de riego bajo o intermedio asociado con una delección anormal del cromosoma 5q con o sin anormalidades citogenéticas adicionales.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg, 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.

El tratamiento no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1×10^9/L y/o si el recuento de plaquetas es inferior a 75×10^9/L o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es inferior a 30b x 10^9/L.

En la ficha técnica del medicamento se describen los ajustes de dosis recomendados de lenalidomida durante el tratamiento y el reinicio del mismo, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3-4, u otra toxicidad de grado 3-4 relacionada con el fármaco (consultar ficha técnica).

Puede tomarse con o sin alimentos. Deben tomarse aproximadamente a la misma hora de cada día. 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, el paciente no debe tomarla y tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual.

4.4 Farmacocinética.

ABSORCIÓN
Lenalidomida se absorbe rápidamente por vía oral en voluntarios sanos en condiciones de ayuno, alcanzándose la $C_{máx}$ entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes sanos como en voluntarios sanos, la $C_{máx}$ y el AUC aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas del fármaco no causa una acumulación marcada del fármaco.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución aproximada del 20% en el AUC y del 50% en la $C_{máx}$. Sin embargo, en los ensayos pivotales de lenalidomida en mieloma múltiple en los que se establecieron la seguridad y la eficacia, se administró en fármaco sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, de ahí que se pueda administrar con o sin alimentos.

DISTRIBUCIÓN
La unión *in vitro* de lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue de un 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

Lenalidomida está presenta en el semen humano (<0,01% de los dosis) después de la administración de 25 mg/día y es indetectable en el semen de sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN
La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal (90%), mientas que un 4% se elimina en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso, ya que un 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina, un 4,59% en forma de hidroxi-lenalidomida y un 1,83% en forma de N-acetil-lenalidomida. A las dosis recomendadas (5-25 mg/día), la t½ es aproximadamente de 3 horas, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con mieloma múltiple.

POBLACIONES ESPECIALES
Insuficiencia renal: A medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando un aumento del AUC. La t½ de lenalidomida en los pacientes con aclaramiento de creatinina superior > 50 ml/min es de 3,5 horas aproximadamente, y aumenta a más de 9 horas en los pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/mín. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los pacientes sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

En insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajuste de dosis. En ficha técnica se recomiendan los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave o terminal (diálisis).

Ancianos: No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de 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, y no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el fármaco en este grupo de pacientes.

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia en niños de 0 a 17 años.

Interacciones farmacocinéticas: Los estudios de interacción *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración del fármaco con medicamentos que inhiben dicha enzima de lugar a interacciones medicamentosas. Lenalidomida no tiene ningun efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

4.5. Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	**LENALIDOMIDA Revlimid®**	**BORTEZOMIB Velcade®**	**BENDAMUSTINA Levact®**	**TALIDOMIDA Thalidomide Celgene®**
Presentación	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 25 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Viales de 25 y 100 mg polvo para solución inyectable	Cáps duras 50 mg
Vías de administración	Oral	IV / SC	IV	Oral
Posología	*25 mg/día* días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	*1,3 mg/m²* días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	*120-150 mg/m²* días 1y 2 de cada ciclo de 28 días	*200 mg/día* durante ciclo de 6 semanas
Protocolos de tratamiento (2ª linea)	Combinado con dexametasona vía oral	Monoterapia o combinado con dexametasona vía oral	Combinado con dexametasona vía IV o prednisona vía oral.	Combinado con dexametasona vía oral.

Indicaciones aprobadas en mieloma múltiple	2ª línea	1ª y 2ª línea	1ª línea en pacientes con neuropatía clínica de base que impide el tratamiento con bortezomib o talidomida.	1ª línea

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

A continuación se enumeran los estudios disponibles para lenalidomida y sus alternativas terapéuticas (bendamustina, talidomida y bortezomib) en segunda línea en Mieloma Múltiple.

Lenalidomida

La mayoría de datos sobre eficacia y seguridad se encuentran en dos ensayos clínicos pivotales fase III:

- MM-009[5] estudio multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado frente a placebo, donde se compara Lenalidomida-Dexametasona vs Placebo-Dexametasona, en pacientes de Norteamérica previamente tratados para MM con Talidomida y/o Bortezomib y/o trasplante de células madre.

- MM-010[6] diseño idéntico al MM-009, pero en pacientes europeos, de Australia y de Israel.

- También se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA[7] que son tratados con terapia basada en Lenalidomida en segunda línea tras primera línea con Bortezomib-Melfalán-Prednisona.

Bendamustina

- La mejor evidencia disponible del uso de Bendamustina en 2ª línea de tratamiento es una serie de casos (estudio francés[8]) con 110 pacientes recidivantes/refractarios que reciben Bendamustina-Prednisona.

- También se dispone de otra serie de casos[9] con 39 pacientes que reciben Bendamustina en monoterapia o en combinación con corticoides en 2ª línea de tratamiento.

Bortezomib

- Estudio del grupo Nórdico[10]: fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, donde se compara Bortezomib-Dexametasona vs. Talidomida-Dexametasona, en 2ª línea de tratamiento tras primera línea de tratamiento basada en Melfalán.

- También se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA[7], que son tratados con terapia basada en Bortezomib en segunda línea tras primera línea con Bortezomib-Melfalán-Prednisona.

- Estudio APEX[11]: fase III, multicéntrico, randomizado, abierto donde se compara Bortezomib en monoterapia vs. Dexametasona en pacientes pretratados con mieloma múltiple (1 a 3 tratamientos previos).

Talidomida

- Estudio del grupo Nórdico[10]: fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, donde se compara Bortezomib-Dexametasona vs. Talidomida Dexametasona, en 2ª línea de tratamiento tras primera línea de tratamiento basada en Melfalán.

- También se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA[7], que son tratados con terapia basada en Talidomida en segunda línea tras primera línea con Bortezomib-Melfalán-Prednisona.

5.2.a. Resultados de los ensayos clínicos

ECA pivotales de Lenalidomida en 2ª línea.

MM-009: *Weber D A et al.* Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med 2007, 357;21 2133-42*

-Diseño: Estudio aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, controlado frente a placebo. De Superioridad. Realizado en 48 centros de **EE.UU. y Canadá**. En este EC se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida/dexametasona (len/dex) en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados previamente.
-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 353 pacientes, 177 en el grupo len/dex y 176 grupo placebo/dexametasona (placebo/dex).
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Recibieron tratamiento oral con Lenalidomida (25 mg) o placebo, más Dexametasona (40 mg). El tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad permitiendo ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.
-Esquema de tratamiento: Reciben tratamiento con 1 comprimido/día de Lenalidomida o placebo los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. También los pacientes reciben 1 comprimido de Dexametasona los dias 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de los 4 primeros ciclos. A partir del 5º ciclo reciben Dexametasona solo los dias 1 a 4 de cada ciclo.
-Criterios de inclusión/exclusión: Pacientes mayores de 18 años con estadio II-III de la enfermedad, que tuvieran progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo, y con enfermedad medible que no es resistente a Dexametasona. Se consideró que un paciente era resistente a dexametasona si tenía 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 adiciones fueron un estado de ECOG (Performance status) de 0, 1 ó 2; niveles de Transaminasas hepáticas (ALT/AST) que no sobrepase 3 veces el límite superior normal; niveles de Bilirrubina sérica que no sobrepase 2 veces el límite superior normal; niveles de Creatinina sérica a 2,5 mg/dl; recuento absoluto de neutrófilos superior a 1000/ml; recuento absoluto de plaquetas superior a 75000/mm^3 (en pacientes con menos de un 50% de células plasmáticas en médula ósea) ó superior a 30000/ mm^3 (en pacientes con un 50% o más de células plasmáticas en médula ósea). Las mujeres en edad fértil podían incluirse en el estudio si usaban métodos anticonceptivos, tenían una prueba negativa de embarazo antes de la inscripción en el estudio y accedían a realizarse pruebas de embarazo mensualmente hasta 4 semanas después de la interrupción del fármaco.
-Variable principal: La variable principal es el *Tiempo hasta la Progresión* (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) o muerte por cualquier causa. Se excluyeron del dato de tiempo hasta la progresión los pacientes que fallecieron.
-Variables secundarias: La variables secundarias son la *Supervivencia Global* y la *Tasa de Respuesta*. Estas variables fueron medidas según los criterios de respuesta al mieloma descritos por Blade & col.
-*Supervivencia Global* (SG): tiempo desde randomización hasta muerte por cualquier causa.
-*Tasa de respuesta:* Respuesta parcial (RP) se definió como la 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 (RCC) era idéntico al de respuesta completa pero sin la confirmación de menos del 5% o la desaparición de la proteína M.
-Tipo de análisis: Estudio de superioridad. Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Lenalidomida-Dexametasona N=177***	***Placebo-Dexametasona N=176***	***Diferencia (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Variable principal ***-Tiempo hasta la progresión (mediana)*** *Resultados por subgrupos (1)*	11,1 meses	4,7 meses	6,4 meses HR=0,35 (0,27-0,47)	< 0,001	

- Con Talidomida previa	8,5 meses (**N=74**)	4,1 meses (**N=80**)	4,4 meses	< 0,001	
-Con Bortezomib previo	10,3 meses (**N=19**)	3,3 meses (**N=20**)	7,0 meses	< 0,001	
Variables secundarias					
- Supervivencia Global SG (mediana)	29,6 meses	20,2 meses	9,4 meses HR=0,44 (0,30-0,65)	< 0,001	
- Respuesta Completa (RC)	25 (14,1%)	1 (0,6%)	RAR=13.5% (8,3-18,8)	< 0,001	8 (6-13)
- Respuesta Global (RP+RCC+RC)	108 (61%)	35 (19,9%)	RAR=41,1% (31,8-50,4)	< 0,001	3 (2-4)

(1) El tiempo hasta la progresión no alcanzó una diferencia significativa entre los pacientes que habían recibido talidomida y los que no (p<0,08), si bien el resultado y el poder estadístico son insuficientes para descartar una diferencia.

El tratamiento previo con talidomida no afectó a la tasa de respuesta con lenalidomida, ya que el 56,8% de los pacientes que recibieren previamente talidomida obtuvieron algún tipo de respuesta, mientas que esta respuesta fue del 64,1% en los pacientes que no habían recibido talidomida (p<0,33).

MM-010 *Dimopoulos M et al.* Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med 2007, 357;21 2123-32*

-Diseño: mismo diseño que el estudio MM-009, pero llevado a cabo en 41 centros de **Europa**, **Israel** y **Australia**.
-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 351 pacientes, 176 en el grupo de lenalidomida-dexametasona y 175 en el grupo de placebo-dexametasona.

Los tratamientos del grupo activo y control, la pauta posológica, los criterios de inclusión y las variables principal y secundaria fueron los mismos que en el estudio MM-009.

Este ensayo difiere del MM-009 en los **criterios de exclusión**, ya que en este ensayo se excluyeron los pacientes que habían tenido hipersensibilidad o efectos adversos incontrolables asociados al uso previo de talidomida o dexametasona.

-Tipo de análisis: Estudio de superioridad. Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Lenalidomida-Dexametasona N=176***	***Placebo-Dexametasona N=175***	***Diferencia (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Variable principal					
-Tiempo hasta la progresión (mediana)	11,3 meses	4,7 meses	6,6 meses HR=2,85 (2,16-3,76)	< 0,001	
Resultados por subgrupos (1)					
- Con Talidomida previa	8,4 meses (**N=53**)	4,6 meses (**N=67**)	3,8 meses	<0.001	
- Sin Talidomida previa	13,5 meses (**N=123**)	4,7 meses (**N=73**)	10,0 meses	<0.001	
Variables secundarias					
- Supervivencia Global SG (mediana)	--	20,6 meses	--		
- Respuesta Completa (RC)	28 (15,9%)	6 (3,4%)	RAR=12,5% (6,4-18,5)	< 0,001	9 (6-16)
- Respuesta Global (RP+RCC+RC)	106 (60,2%)	42 (24%)	RAR=36,2% (26,6-45,8)	< 0,001	3 (3-4)

(1) El tiempo hasta la progresión en los pacientes del grupo Lenalidomida-Dexametasona no alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con exposición previa a talidomida o no.

En la discusión científica del Informe EPAR de la EMA se presentan resultados combinados de los ECA MM-009 y MM-010:

Informe EPAR (MM-009 + MM-010)					
Variables	***Lenalidomida-Dexametasona N=353***	***Placebo-Dexametasona N=351***	***Diferencia (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Variable principal					
-Tiempo hasta la progresión (mediana) (IC95%)	48,3 semanas (41,1-60,1)	20,1 semanas (19,9-20,7)	28,2 sem. (6,6 meses) HR=0,35 (0,29-0,43)	< 0,001	
- Supervivencia Libre de Progresión SLP (mediana) (IC95%)	47,3 semanas (36,9-58,4)	20,1 semanas (18,1-20,3)	27,2 sem. (6,3 meses) HR=0,38 (0,32-0,46)	< 0,001	
Variables secundarias					
- Supervivencia Global SG al año	82%	75%	HR=0,75 (0,59-0,95)	0,015	
- Respuesta Completa (RC)	53 (15%)	7 (2%)	RAR= 13% OR=0,12 (0,05-0,26)	< 0,001	8 (6-12)
- Respuesta Global (RP+RCC+RC)	214 (60,6%)	77 (21,9%)	RAR=38,7% OR=0,18 (0,13-0,25)	< 0,001	3 (3-4)

ECA de Bortezomib en monoterapia vs. Dexametasona en pacientes pretratados (NO con Bortezomib).

APEX. *Richardson PG et al.* Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med 2005, 352;24 2487-98*

-Diseño: Estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase III. De superioridad. Realizado en 93 centros de EE.UU., Canadá, Europa e Israel. En este EC se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con bortezomib en monoterapia, en comparación con dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados previamente, pero no con bortezomib (corticoides, agentes alquilantes, antraciclinas, talidomida, alcaloides de la vinca, trasplante células madre u otras terapias).
-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 669 pacientes, 333 en el grupo de bortezomib y 336 en el de dexametasona.
-Esquema de tratamiento: Los pacientes del grupo de **bortezomib** reciben tratamiento IV con bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m^2 los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días. Esta pauta la mantendrán los 8 primeros ciclos. Los ciclos 9 a 11 se administrará la misma dosis los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo de 35 días. El máximo periodo de tratamiento para este grupo fue de 273 días.
Los pacientes del grupo de **dexametasona** reciben una dosis de 40 mg/día los dias 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de los 4 primeros ciclos de 35 días. Los ciclo 5 a 9 reciben la misma dosis los dias 1 a 4 (ciclos de 28 días). El máximo periodo de tratamiento para este grupo fue 280 días. Los pacientes en el grupo de dexametasona que tenian progresión de la enfermedad durante el estudio se les permitió el cruzamiento al grupo de bortezomib.
-Criterios de inclusión: Pacientes con progresión de la enfermedad medible tras 1 a 3 tratamientos previos, Índice de Karnofsky inferior a 60, recuento de plaquetas de al menos 50000/mm^3 , Hb igual o superior a 7,5 g/dl, recuento de neutrófilos igual a superior a 750/mm^3, ClCr igual o superior a 20 ml/min. -
-**Criterios de exclusión:** Haber recibido previamente bortezomib o haber tenido enfermedad refractaria tras recibir dosis altas de dexametasona, Haber tenido neuropatía periférica grado 2 o superior, y no haber tenido enfermedad relacionada clínicamente con el mieloma.
-Variable principal: La variable principal es el *Tiempo hasta la Progresión* en ambas ramas de tratamiento.
-Variables secundarias: La variables secundarias son la *Supervivencia Global* y la *Supervivencia a un*

año, la *Tasa de Respuesta (Respuesta Completa y Respuesta Parcial),* la Duración de la Respuesta, y toxicidad.
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Bortezomib N=333***	***Dexametasona N=336***	***Diferencia (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Variable principal					
-Tiempo hasta la progresión*(1)* ***(mediana)***	6,2 meses	3,5 meses	HR=0,55	<0,001	
Variable secundarias					
- Tasa Respuesta Global *(2)* ***(RC+RP)***	121 (38%)	56 (18%)		<0,001	
- Respuesta Parcial	101 (32%)	54 (17%)		<0,001	
- Supervivencia Global al año	80%	66%	RAR=14% HR=0.57	0,003 0,001	

1) La mediana del tiempo hasta la progresión en los pacientes que solo han recibido un tratamiento previo, es decir, que reciben bortezomib o dexametasona en 2ª línea, fue de 7 meses para el grupo de bortezomib y de 5,6 meses para el grupo de dexametasona (HR=0,56; p=0,002).
2) La tasa de respuesta global en los pacientes que recibieron bortezomib en segunda línea fue del 45%, frente al 26% en el grupo de dexametasona (p=0,004).

ECA de Bortezomib-Dexametasona vs. Talidomida-Dexametasona tras 1ª línea con terapia basada en Melfalán.

*Hjort M et al (**Nordic Myeloma Study Group NMSG**).* Thalidomide and dexamethasone vs. Bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *European Journal of Haematology 2012, 88 (485-496).*

-Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, fase III, multicéntrico, de grupos paralelos. Realizado en 29 centros de Suecia, Dinamarca y Noruega. En este EC se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Talidomida-dexametasona en comparación con Bortezomib-dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple tratados previamente con terapia a base de melfalán.
-Nº de pacientes: fueron aleatorizados 131 pacientes , 67 en el grupo de talidomida-dexametasona (Tali-Dexa) y 64 en el grupo de bortezomib-dexametasona (Borte-Dexa).
-Esquemas de tratamiento: Los pacientes del grupo **Tali-Dexa** recibieron una dosis oral de 50 mg al día. Esta dosis se aumentó en 50 mg cada 3 semanas hasta llegar a una dosis máxima de 200mg/día, a menos que la respuesta fuera suficiente con una dosis más baja. La dosis oral dexametasona fue de 40 mg los días 1 a 4, cada 3 semanas. Los pacientes del grupo **Borte-Dexa** recibieron una dosis IV de 1,3 mg/m^2 los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 3 semanas. La dosis oral de dexametasona fue de 20 mg los días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 de cada ciclo.
En caso de neurotoxicidad u otros efectos secundarios se redujo la dosis de Bortezomib y Talidomida. Hubo cruzamiento de pacientes entre ambos brazos de tratamiento cuando fracasó un régimen terapéutico.
-Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad que habían recibido tratamiento para el mieloma con melfalán y fueron refractarios a este tratamiento. Esto se definió como: 1) ausencia de respuesta o progresión de la enfermedad con el tratamiento inicial basado en melfalán (enfermedad primaria refractaria), 2) ausencia de respuesta o progresión de la enfermedad con el tratamiento con melfalán después de una respuesta inicial a dicho tratamiento (enfermedad en recaída y refractaría), y 3) tratamiento de recaída después de una respuesta anterior a melfalán, si ocurre esta recaída en los 12 meses siguientes a la terapia de altas dosis o en los 6 meses siguientes tras tratamiento oral con melfalán (enfermedad recividante). Pero incluso los pacientes con recaída más tardía podían incluirse en el estudio si el médico consideraba que el tratamiento con melfalán no era el adecuado.
-**Criterios de exclusión:** 1) Tratamiento anterior con talidomida, bortezomib o lenalidomida. 2) Neuropatía sensorial grado 3 o superior ó Dolor Neurópatico grado 2 o superior. 3) Recuento plaquetas inferior a $25x10^9$/L. 4) Comorbilidad grave. 5) Transformación de la enfermedad a Leucemia de células plasmáticas o Linfoma agresivo. 6) Mieloma no secretor con relación anormal de cadenas libres.

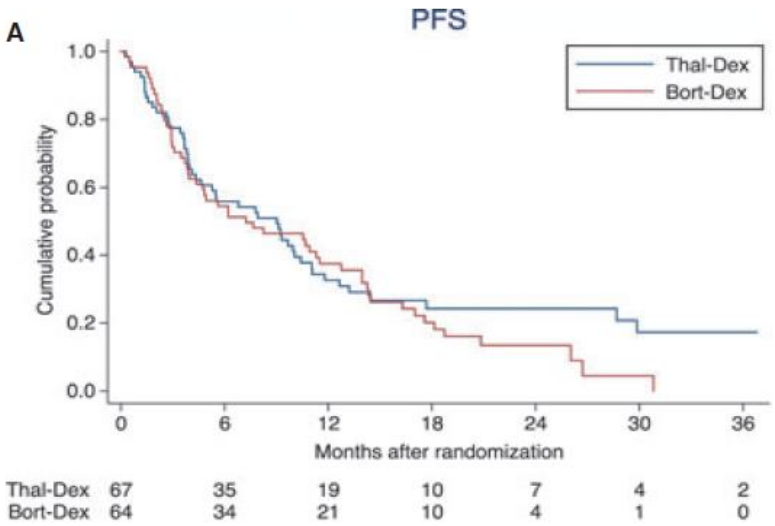
-Variable principal: La variable principal es la mediana de *Supervivencia Libre de Progresión* (SLP).
-Variables secundarias: La variables secundarias son la *Supervivencia Global* (SG), la Tasa de Respuesta, la Duración de la Respuesta, Calidad de vida y tiempo hasta el próximo tratamiento.
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar, excepto en el análisis de la duración de la respuesta.

Resultados

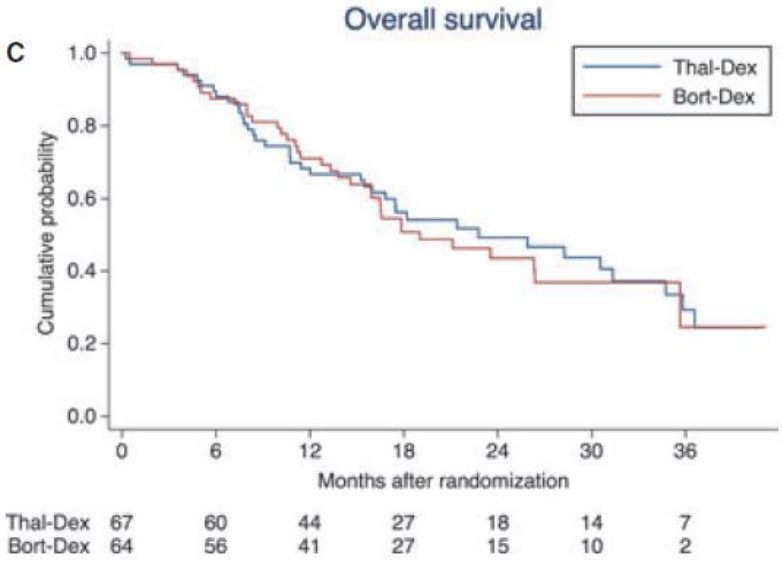
Variable evaluada en el estudio	***Talidomida-Dexametasona N=67***	***Bortezomib-Dexametasona N=64***	***Diferencia (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Variable principal					
-Supervivencia Libre de Progresión (SLP) (mediana)	9 meses (4,3-10,4)	7,2 meses (3,9-11,5)	1,8 meses	*NS*	
Variables secundarias					
- Supervivencia Global SG (mediana)	22,8 meses (16-34,7)	19 meses (15,9-35,6)	3,8 meses	*NS*	
- Respuesta Parcial (1)	37 (55%)	40 (63%)	RAR=8%	*NS*	

NS= Diferencia estadísticamente no significativa.

(1) Tras el cruce de pacientes entre ambos grupos de tratamiento, la RP al tratar a los pacientes de la rama Tali-Dexa con bortezomib-dexametasona fue del 46% (18/39), mientras que la RP al tratar a los pacientes de la rama Borte-Dexa con talidomida-dexametasona fue del 30% (10/33).



Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global. Hjort M et al. (NMSG). Thalidomide and Dexamethasone vs. Bortezomib and Dexamethasone for Melfalan refractory Myeloma: a randomized study. European Journal of Haematology 2012, 88 (485-486).



Estudio de seguimiento del ensayo VISTA

Mateos MV et al. Bortezomib and Melphalan and Prednisone compared with Melphalan and Prednisone in previously untreated Multiple Myeloma: **Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial**. *Journal of Clinical Oncology 2010, 28: 2259-2266.*

Para este análisis nos centramos en el estudio de cohortes prospectivo y no ajustado, llevado a cabo en los pacientes que reciben tratamiento en segunda línea posterior al tratamiento que reciben en primera línea dentro del ensayo clínico VISTA: Bortezomib-Melfalán-Prednisona (VMP) vs. Melfalán-Prednisona (MP). Las tres cohortes de pacientes estudiadas reciben tratamiento a base de Talidomida, Bortezomib o Lenalidomida

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Bortezomib***	***Talidomida***	***Lenalidomida***	***Diferencia L vs B RAR (IC95%)****	***Diferencia L vs T RAR (IC95%)****
- Respuesta Completa (RC)					
- Previo VMP	2 (9%) **N=22**	2 (3%) **N=63**	2 (9%) **N=22**	0% (-17 a 17%)	*6% (-7 a 19%)*
- Previo MP	6 (8%) **N=76**	1 (1%) **N=73**	1 (11%) **N=9**	3% (-18 a 25%)	*10% (-30 a 11%)*
- Respuesta Parcial (RP)+RC					
- Previo VMP	9 (41%) **N=22**	23 (37%) **N=63**	16 (73%) **N=22**	32% (4 a 60%)	*36% (14 a 58%)*
- Previo MP	45 (59%) **N=76**	34 (47%) **N=73**	6 (67%) **N=9**	7% (-25 a 40%)	*20% (-13 a 53%)*

* Datos calculados por los autores del presente informe.

Serie de casos de Bendamustina en mieloma refractario/recidivante a otros tratamientos previos.

Damaj G et al. Efficacy of Bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leukemia & Lymphoma 2012, 53(4): 632-634.*

-Diseño: Serie de casos con pacientes de 33 centros en Francia que reciben Bendamustina-Prednisona mediante uso compasivo en mieloma refractario/recidivante.
-Nº de pacientes: 110.
-Esquemas de tratamiento: Los pacientes reciben una dosis de Bendamustina IV de 120-150 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días, más Prednisona oral los 28 días del ciclo.
Los pacientes habían recibido previamente uno o varios tratamiento con agentes alquilantes,

corticosteroides, antraciclinas, bortezomib, talidomida y/o lenalidomida.
-**Criterios de exclusión:** 1) Niveles de bilirrubina sérica 1,5 veces superior al límite superior normal. 2) niveles de transaminasas 5 veces superior al límite superior normal. 3) Recuento de plaquetas inferior a $100x10^9$/L y de neutrófilos inferior a $1x10^9$/L. 4) Recibir Bendamustina para mieloma o cualquier otra patología previamente.
-Variables: Supervivencia Libre de Progresión (SLP), Supervivencia Global (SG), Tasa de respuesta, Duración de la Respuesta.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Bendamustina-Prednisona N=110***
- Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	9,3 meses
- Supervivencia Global (SG)	12,4 meses
- Respuesta Completa (RC)	2 (2%)
- Respuesta Completa (RP)	31 (28%)

Michael M et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory Multiple Myeloma. *Eur J Med Res. 2010, 15: 13-19.*

-Diseño: Serie de casos con 39 pacientes de centros de Alemania que reciben Bendamustina en monoterapia, como segunda o posterior línea de tratamiento tras radioterapia, talidomida y/u otras terapias.
-Esquemas de tratamiento: Los pacientes reciben una dosis de Bendamustina IV de 80-150 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días, con la adición o no de corticoides al ciclo (Prednisolona días 1-5 o Dexametasona días 1-2).
-Variables: Tasa de Respuesta Global (Respuesta Completa + Respuesta Parcial).

Resultados:
No hubo respuesta completa en ninguno de los pacientes, y sólo hubo respuesta parcial al tratamiento en un 36% de los pacientes (14/39). No hubo diferencias estadísticamente significativas en RP entre los pacientes tratados con una mayor o menor dosis de Bendamustina, ni tampoco entre los pacientes que recibieron Bendamustina en monoterapia o en combinación con corticoides.

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

→ Los ECA pivotales de Lenalidomida en segunda línea **(MM-009[5] y MM-010[6])** son los únicos estudios que hemos analizado que utilizan un fármaco en segunda línea tras una primera línea de las consideradas estándar para el tratamiento del mieloma múltiple en la actualidad.

Como variables utilizadas, en ambos estudios miden la SG, que es la variable clínica final más importante y determinante en los pacientes con mieloma múltiple, por el carácter crónico y no curativo de la patología. Además, aunque con menos relevancia clínica en estos pacientes, en el informa EPAR de la EMA, donde se combinan los resultados de ambos estudios, se mide la SLP. La aplicabilidad del estudio es buena.

Por el contrario, cabe destacar que el fármaco se compara con placebo, no con un comparador activo como pudiera ser Bortezomib. Además, hay un alto número de ceses de tratamiento en ambos ensayos clínicos: 114 pacientes en el brazo lenalidomida-dexametasona y 163 en el brazo de placebo-dexametasona en el estudio MM-009 abandonaron el estudio. En el estudio MM-010 abandonaron el estudio 121 pacientes en el brazo lenalidomida-dexametasona y 156 en el brazo de placebo-dexametasona.

→ El estudio **APEX**[11] compara Bortezomib en monoterapia vs. Dexametasona en pacientes con mieloma que han recibido de uno a tres tratamientos previos, si bien ninguno de estos tratamientos previos fue a base de Bortezomib, que es uno de los tratamientos autorizados en 1ª línea en pacientes con mieloma múltiple. En el subgrupo de pacientes que reciben bortezomib o dexametasona en segunda línea, es decir, con sólo un tratamiento previo,

bortezomib aportó aumento estadísticamente significativo en la mediana de tiempo hasta la progresión y en tasa de respuesta global.

También cabe destacar el número de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento con bortezomib por reacciones adversas, que fue un 37% (121 pacientes).

→ El estudio del **grupo Noruego**[10] que compara Talidomida y Bortezomib en segunda Línea de tratamiento tras primera línea de tratamiento con Melfalán, tiene la limitación de que utiliza ambos fármacos en segunda línea tras una primera línea cada vez menos utilizada en los pacientes con mieloma, sobre todo desde la aparición en el arsenal terapéutico de Bortezomib. Lo ideal hubiera sido ver el resultado de estos fármacos tras una primera línea con los fármacos estándar actualmente. Es decir, ver cuál de los dos fármacos es mejor utilizar antes y cuál reservar para una segunda línea (1ª línea con Talidomida y 2ª con Bortezomib o viceversa). Estos datos tan aclaratorios se consiguen en parte con el cruzamiento de pacientes entre ambas ramas que se produce en el estudio cuando hay progresión de la enfermedad, si bien se dan resultados tras el cruzamiento sólo en términos de respuesta parcial, y no en variables más relevantes clínicamente como la SLP.

También cabe destacar que en dicho estudio se dan datos comparativos de SG y SLP entre talidomida y bortezomib, limitándose a decir que son resultados similares y que no difieren.

La falta de diferencia en SG tras el cruzamiento es indicio de que la alternativa de usar talidomida en segunda línea tras M+P y bortezomib en tercera no ha sido realmente superada. Queda la gran incógnita de si estos resultados se reproducirían en primera línea: ¿sería tan eficaz usar talidomida en primera y bortezomib en segunda línea como la opción inversa?

→ El estudio de **seguimiento del ensayo VISTA**[7], es el único estudio que hemos encontrado,donde vemos que se compara tres fármacos potencialmente utilizados en segunda línea (Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida), en una cohorte de pacientes que ha recibido una primera línea estándar de tratamiento (Bortezomib). Este estudio también permite comparar a estos tres fármacos tras una primera línea con Melfalán.

Las variables clínicas del estudio, sin embargo, no son variables finales, sino que se limita a datos de respuesta parcial y completa. De todos modos, en pacientes pretratados con Bortezomib-Melfalán-Prednisona, Lenalidomida consigue más respuestas (parciales) que bortezomib, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También reseñar que el número de pacientes en estas cohortes del estudio de seguimiento del ensayo VISTA es muy reducido. Esto influye en la poca aplicabilidad del estudio.

→ No hemos encontrado ECA que sustenten el uso de Bendamustina en 2ª línea, indicación no aprobada. La mejor evidencia disponible son dos series de casos[8,9]. La aplicabilidad de los mismos es muy baja, ya que estos estudios no presentan grupo comparador. Además en dichos estudios no separa los pacientes que reciben realmente Bendamustina en 2ª línea de tratamiento de los que la reciben en líneas posteriores.

5.3. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Toda la evidencia disponible se incluye en el apartado 5.2.a

5.4. Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica:

Las guías de práctica clínica consultadas[13-16] se basan en evidencia científica, con EC aleatorizados, y en opiniones de expertos:
- Lenalidomida en combinación con dexametasona es el estándar de tratamiento en 2ª línea de tratamiento, y la opción más aceptada.

- Bortezomib es la opción más aceptada cuando el paciente está en disposición de utilizar quimioterapia a altas dosis, en combinación, por ejemplo, con Doxorrubicina Liposomal Pegilada.
- Talidomida es otra alternativa a Bortezomib en segunda línea, y el uso de un fármaco u otro queda a criterio clínico según las comorbilidades de paciente (edad, reacciones adversas, etc.).
- Bendamustina no es considerada una opción de tratamiento en segunda línea en las guías consultadas.

- Evaluaciones por organismos independientes:

→ *Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de la Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria sobre el uso de lenalidomida en combinación con dexametasona en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario*. Servicio Catalán de Salud (CatSalut)[17].

Este informe concluye que no existen comparaciones directas de lenalidomida con bortezomib en la indicación en segunda línea. En una comparación indirecta naive (no ajustada) de los estudios pivotales de lenalidomida (MM-009 y MM-010) con el estudio APEX de bortezomib, se determina que no existen diferencias entre ambos fármacos en términos de supervivencia global, pero que sí hay diferencias en términos de respuesta global a favor de lenalidomida.

También se recomienda evaluar la respuesta después de cada ciclo de tratamiento con lenamidomida y valorar la suspensión del tratamiento en ausencia de respuesta después de 4 ciclos.

Referimos aquí otros dos estudios recientes que pueden ser de interés para la evaluación:

→ Oriol A et al. *Efficacy and Safety of Bortezomib-based retreatment in Multiple Myeloma patients relapsing after Bortezomib-containing first-line therapy: a retrospective study*[18].

Concluye que el retratamiento con bortezomib, tras una recaída en primera línea con bortezomib, consigue una SLP de 14,5 meses y una tasa respuesta completa del 27% (5/18). La aplicabilidad del estudio es muy limitada por tratarse de un estudio retrospectivo, no tener grupo comparador, y el escaso número de pacientes (N=18).

→ Durie BG et al. *Regional differences in the treatment approaches for relapsed: IMF study*[19].

Este estudio concluye que, en segunda línea de tratamiento en mieloma múltiple, las terapias más utilizadas y eficaces son bortezomib y lenalidomida, ya que ambos proporcionan aproximadamente 1 año de supervivencia. Sin embargo, no se comparan ambos fármacos, aunque sí descarta otros fármacos como estándar de tratamiento en segunda línea.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad). Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Carecemos de una comparación directa de seguridad entre lenalidomida y sus alternativas en segunda línea, en particular bortezomib.

Lenalidomida

En los ECA pivotales, MM-009 Y MM-010, un total de 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 fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida-dexametasona, que en el grupo tratado con placebo/dexametasona (23,1 semanas). Esta 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%). Un 92% (N=325) de los pacientes

del grupo tratado con lenalidomida-dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con un 82% (N=288) del grupo tratado con placebo-dexametasona.

Las reacciones adversas *más graves* en ambos estudios fueron el **tromboembolismo venoso** (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y la **neutropenia 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
-Fatiga
-Astenia
-Estreñimiento
-Calambres musculares
-Trombocitopenia
-Anemia
-Diarrea
-Erupción cutánea

En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento.

Análisis combinado de resultados de toxicidad más frecuentes en el grupo de Lenalidomida/ Dexametasona (MM-009 y MM010)

Reacciones adversas más frecuentes	Len/Dex N=353		Plac/Dex N=350	
	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 1-2	Grado 3-4
Hematológicas				
Neutropenia	43,1%	35,4%	6,6%	3,4%
Anemia	33,7%	10,8%	23,7%	6,0%
Trombocitopenia	22,7%	13,0%	10,6%	6,3%
Gastrointestinales				
Constipación	42,2%	2,3%	21,7%	0,6%
Diarrea	22,7%	3,1%	28,0%	1,1%
Alteraciones generales				
Fatiga	45,6%	6,5%	37,4%	4,9%
Astenia	29,2%	4,8%	24,9%	5,1%
Alteraciones musculares				
Calambres musculares	34,3%	0,9%	21,7%	0,3%
Infecciones				
Neumonía	13,9%	9,1%	8,6%	5,4%
Alteraciones metabólicas				
Pérdida de peso	19,3%	0,9%	15,1%	0,3%
Hipocalcemia	16,1%	7,6%	14,3%	7,7%
Hipokalemia	14,7%	5,7%	6,0%	1,4%
Alterac. Dermatológicas				
Rash	21,5%	0,6%	10,0%	0,0%
Alteraciones vasculares				
TVP	9,1%		4,3%	
TEV	4,0%		0,9%	

Las Reacciones adversas al medicamento (RAM) *frecuentes o muy frecuentes* observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, según ficha técnica son:

Trastornos cardiacos: Fibrilación auricular, palpitaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia, trombocitopenia, anemia Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia, linfopenia.

Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía sensitiva periférica, mareos, ageusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores, hipoestesia, somnolencia, trastornos de la memoria.
Trastornos oculares: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Embolia pulmonar, disnea, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo.
Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución de peso.
Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Insuficiencia renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, 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: Calambre muscular, debilidad muscular, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica.
Trastornos endocrinos: Síntomas de tipo cushingoide.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación, Hipomagnesemia, retención de líquidos.
Infecciones e infestaciones: Neumonía, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, herpes simple, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral.
Trastornos vasculares: Trombosis venosa profunda, trombosis de las venas de las extremidades, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones.
Trastornos psiquiátricos: Insomnio, estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo.

Bortezomib

Las reacciones adversas *más frecuentes* durante el tratamiento con Bortezomib son:

- Náuseas.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Vómito.
- Fátiga.
- Pirexia.
- Trombocitopenia.
- Anemia.
- Neutropenia.
- Neuropatía periférica (incluida sensitiva).
- Dolor Neuropático
- Cefalea.
- Parestesia.
- Pérdida de apetito.
- Disnea.
- Exantema.
- Herpes zóster.
- Mialgia.

Las reacciones adversas *graves poco frecuentes* incluyen:

- Insuficiencia cardiaca
- Hipertensión pulmonar.

- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda.
- Neuropatía autónoma.

En los ensayos clínicos de Bortezomib en monoterapia en pacientes pretratadas se produjeron discontinuación de tratamiento a causa de **hipercalcemia**.

Talidomida

Las reacciones adversas *clínicamente importantes* asociadas con el uso de talidomida en combinación con dexametasona incluyen: **trombosis venosa profunda** y **embolia pulmonar**, **neuropatía periférica**, **reacciones cutáneas graves** (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica), **síncope**, **bradicardia** y **mareos**.

Además de estas reacciones adversas importantes, la talidomida en combinación con dexametasona produjo, en ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas:

- **muy frecuentes**: fatiga.
- **frecuentes**: episodio isquémico transitorio, síncope, vértigo, hipotensión, cambios de humor, ansiedad, visión borrosa, náuseas y dispepsia.
- **poco frecuentes**: accidente cerebrovascular, perforación diverticular, peritonitis, hipotensión ortostática y bronquitis.

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales: Se ha experimentado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con talidomida. El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses del tratamiento.
La administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros fármacos como la terapia hormonal sustitutiva también podrían aumentar el riesgo de tromboembolismo en estos pacientes. Se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Los pacientes deben ser instruidos en solicitar atención médica si sufren síntomas como falta de aliento, dolor torácico o hinchazón de brazos o piernas.

Neuropatía periférica: es una reacción adversa muy frecuente y potencialmente grave del tratamiento con talidomida, que puede causar daños irreversibles. La neuropatía periférica aparece, generalmente, después de su uso crónico durante meses. Sin embargo, también se ha notificado esta reacción adversa con el uso a corto plazo. La incidencia de acontecimientos de neuropatía que requieren la interrupción temporal o permanente del tratamiento o a la reducción de la dosis, aumenta con la dosis acumulada y la duración de la terapia. Pueden aparecer síntomas algún tiempo después de la interrupción del tratamiento con talidomida, que pueden resolverse lentamente o no resolverse en absoluto.

En un estudio de fase 3, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de neuropatía fue de 42,3 semanas. Los síntomas incluyen parestesia, disestesia, molestias, coordinación anormal o debilidad. Se recomienda someter a los pacientes a reconocimientos clínicos y neurológicos antes de iniciar el tratamiento con talidomida, además de realizar un seguimiento periódico durante el tratamiento. Los medicamentos que causen neuropatía conocida deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando talidomida. La talidomida también puede agravar potencialmente una neuropatía existente y por lo tanto, no debe usarse con pacientes que presenten signos clínicos o síntomas de neuropatía periférica, a menos que el beneficio clínico supere los riesgos.

Bendamustina

Las reacciones adversas *más frecuentes* con bendamustina son:

-Reacciones hematológicas: leucopenia, trombopenia, neutropenia.
-Trastornos Gastrointestinales: nauseas, vómitos.
-Trastornos generales y en el lugar de administración: inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia.
-***Reacciones dermatológicas:*** Reacciones alérgicas.
-***Infecciones:*** puede disminuir la proporción CD4/CD8. Se ha observado una disminución del recuento de linfocitos. En los pacientes inmunodeprimidos puede aumentar el riesgo de infección (Herpes zoster).
-Reducción de la Hemoglobina, aumento de la creatinina y de la urea.
-Fiebre.

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de necrosis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad

Lenalidomida

→ Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios referente al **posible riesgo de segundas neoplasias primarias por Lenalidomida**[20].

Los resultados procedentes de los estudios clínicos realizados con Lenalidomida fuera de su indicación autorizada muestran una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas de tipo primario en pacientes tratados con lenalidomida.

→ Informe de Seguridad de la European Medicines Agency (EMA) sobre Lenalidomida[21].

El comité (CHMP) concluyó que los beneficios siguen superando a los riesgos en el uso de Lenalidomida en combinación con Dexametasona para pacientes con mieloma múltiple que hayan tenido una terapia previa. También concluye dicho informe que tanto los pacientes como los médicos deben ser informados del aumento de segundas neoplasias malignas primarias antes de prescribir o comenzar un tratamiento y que dicha información deberá incluirse en la ficha técnica del medicamento. Por tanto, el balance beneficio/riesgo de Lenalidomida es positivo en sus condiciones normales de uso.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Lenalidomida

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.

- **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 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. 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.

***Reacciones cutáneas graves**:* Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ o de NET, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

***Segundas Neoplasias Malignas Primarias (SNMP)**:* Se ha observado en los EC un aumento de SNMP en pacientes con mieloma previamente tratados que recibieron lenalidomida-dexametasona (3,98 por 100 años-paciente) en comparación con los controles (1,38 años

paciente). La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos y las no invasivas comprenden carcinoma basocelular o epidermoide.
Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Se debe evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

***Trastornos hepáticos**:* Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida-dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Los factores de riesgo pueden ser una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos.
Se notificaron con lenalidomida resultados anómalos con frecuencia en las pruebas de función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Cuando los parámetros vuelvan a niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.
El laboratorio que comercializa el fármaco ha remitido recientemente una notificación a los profesionales sanitarios alertando de estos trastornos hepáticos en pacientes con factores de riesgo asociados: enfermedades hepáticas víricas preexistentes, niveles basales elevados de enzimas hepáticas y posiblemente el tratamiento con antibióticos.

- 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.

Bortezomib.

- Contraindicaciones:
• Hipersensibilidad a bortezomib, al boro o a alguno de sus excipientes.
• Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda.
• Enfermedad pericárdica.

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.
No se debe utilizar Bortezomib durante el embarazo y la lactancia a menos que la situación clínica de la paciente requiera el tratamiento con Bortezomib.

- Otras advertencias y precauciones especiales de empleo:

***Administración intratecal**:* Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal de Bortezomib. Bortezomib se puede administrar por via intravenosa o subcutánea, nunca por vía intratecal.

***Toxicidad gastrointestinal**:* Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

***Toxicidad hematológica**:* El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia. Por tanto, se deben realizar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib, los recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas.

***Neuropatía periférica**:* El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.
Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.
En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea.
Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del SNA y su contribución a dichos efectos adversos.

***Convulsiones**:* Se requiere especial cuidado al tratar pacientes con riesgo de convulsiones.

***Hipotensión**:* El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

***Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)**:* Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y

neurológicos. Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib

Trastornos Pulmonares: Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales.
Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.
En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes.
Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

Trastornos hepáticos: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y con monitorización de la función hepática.
Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos: Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

- Interacciones:

Los estudios in vitro indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, ritonavir).

El uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos y confirmar que la función hepática es normal.

Talidomida.

- Contraindicaciones:
• Hipersensibilidad a talidomida o a alguno de sus excipientes.
• Mujeres embarazadas.
• Mujeres en edad fértil, a menos que cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
• Pacientes que no puedan seguir o cumplir las medidas anticonceptivas necesarias.

La talidomida es un potente teratógeno en humanos, que provoca muy frecuentemente defectos congénitos graves y con peligro para la vida.
Como la talidomida se encuentra en el semen, los pacientes varones deben usar preservativos durante el tratamiento y en la semana siguiente a la interrupción y/o el cese del tratamiento si

su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está utilizando un método anticonceptivo eficaz.

- Otras advertencias y precauciones especiales de empleo:

Amenorrea: El uso de la talidomida puede asociarse a trastornos de la menstruación, incluida amenorrea. Se deberá asumir que la amenorrea durante el tratamiento con talidomida se debe al embarazo, hasta que se confirme médicamente que la paciente no está embarazada.

Infarto de miocardio: Se han notificado casos de infarto de miocardio (IM) en pacientes que reciben talidomida, en concreto en pacientes con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados y se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para comprobar si existe ***síncope***, ***bradicardia*** y ***bloqueo auriculoventricular***; ya que podría requerirse reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Reacciones cutáneas: Si en algún momento el paciente experimenta una reacción cutánea tóxica, por ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

Somnolencia: La talidomida causa frecuentemente somnolencia. Se debe advertir a los pacientes que eviten situaciones en las que la somnolencia pueda resultar un problema y de que consulten al médico antes de tomar otros medicamentos que causen somnolencia conocida. Se debe controlar a los pacientes y podría ser necesaria una reducción de la dosis.
Debe informarse a los pacientes sobre la posible alteración de las capacidades mentales y/o físicas necesarias para llevar a cabo tareas peligrosas.

Insuficiencia renal o hepática: No ejerce ninguna influencia significativa en la talidomida, aunque se debe monitorizar la posible aparición de alguna reacción adversa en los pacientes que tengan insuficiencia renal o hepática graves.

Reacciones alérgicas: Se han notificado casos de reacciones alérgicas y angioedema. En caso de manifestarse una erupción cutánea debe interrumpirse el tratamiento con talidomida y no reiniciarse hasta haber realizado una evaluación clínica adecuada. Si se produce un angioedema, no debe reiniciarse la administración de talidomida.

- Interacciones:

El potencial de interacciones medicamentosas con talidomida es bajo.

Aumento de los efectos sedantes de otros medicamentos: la talidomida tiene propiedades sedantes, por lo que puede aumentar la sedación inducida por ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opiáceos, barbitúricos o alcohol.

Debido al potencial de la talidomida para inducir bradicardia, se recomienda tener precaución con fármacos que tengan el mismo efecto farmacodinámico, como son los principios activos que inducen torsade de pointes, los betabloqueantes o los inhibidores de la colinesterasa.

Los medicamentos conocidos por su relación con la neuropatía periférica (por ejemplo, vincristina y bortezomib) deben usarse con precaución en los pacientes tratados con talidomida.

La combinación de anticonceptivos hormonales no se recomienda debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

Warfarina: debido al aumento de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer y a la potencial aceleración del metabolismo de la warfarina por los corticosteroides, se aconseja una monitorización rigurosa de los valores del INR durante el tratamiento con talidomida, así como durante las primeras semanas después de la finalización de dichos tratamientos.

Bendamustina

- Contraindicaciones:
• Hipersensibilidad a bendamustina o a alguno de los excipientes.
• Durante el periodo de lactancia.
• Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)
• Ictericia.
• Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3,000/µl o de plaquetas < 75,000/µl).
• Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
• Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
• Vacunación frente a fiebre amarilla.

Bendamustina clorhidrato es teratógeno y mutágeno.
Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

- Otras advertencias y precauciones especiales de empleo:

Mielosupresión: En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/µl o recuento de plaquetas > 100.000/µl.
A los pacientes que presenten mielosupresión después del tratamiento con bendamustina se les aconsejará que se pongan en contacto con un médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.

Pacientes con trastornos cardíacos: durante el tratamiento con bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

Anafilaxia: Las reacciones a la perfusión de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión.
En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.
Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Si se produce una ***extravasación***, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

- Interacciones:

Cuando se combina bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de ambos sobre la médula ósea.

La combinación de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima CYP1A2 del citocromo P450, por tanto, existe una potecial interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

6.4. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No se trata de fármacos de nueva inclusión.

7. ÁREA 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				
	MEDICAMENTO			
	TALIDOMIDA Cápsulas 50 mg	**LENALIDOMIDA** Capsulas 25 mg *(1)*	**BENDAMUSTINA** Viales 100 mg *(2)*	**BORTEZOMIB** Viales 3,5 mg
Precio unitario (PVL+ IVA) *(3)*	13,52 €	299,46 €	284,77 €	1164,95 €
Posología	4 cápsulas/día	1 cápsula/día durante 21 días de cada ciclo de 28 días	120-150 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días	1,3 mg/m^2 los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días. Máximo 11 ciclos, siendo los 3 últimos c/35 días.
Coste día *(4)*	54,08 €	224,6 €	41,5 € - 51,87 € *(7)*	140,11 €
Coste tratamiento/año o coste global del tratamiento *(5)*	19.739,2 €	81.979 €	15147,5 € - 18932,6 € *(7)*	32.365,63 € *(9)*
Costes asociados *(6)* **(Hospital de Día)**	--	--	100 € / adm. IV 1 hora **2400 €/año**	20 € / adm. SC **880 €/ tratamiento completo**
Coste global o coste global tratamiento/año	19.739,2 €/año	81.979 €/año	17.547,5 € - 21.332,6 €/año *(7)*	33.245 € tto completo
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia (10) – VALOR ORIENTATIVO	**- 62.239,8 €/año**	REFERENCIA	Entre **- 64.431,5 €/año** y **- 60.646,4 €/año** *(7)*	**- 48.733,37 €/año** *(8)*

1) Mediana de dosis de Lenalidomida en el estudio en pacientes europeos[6] (MM-010), si bien un 24,3% de los pacientes tuvieron una disminución de dosis.
2) Los viales de Bendamustina de 25 mg tienen el mismo precio que los de 100 mg, por lo que se toma como referencia los viales de 100 mg al ser más eficiente.
3) Se toma como referencia el PVL+IVA sin ninguna reducción en el mismo. Estos medicamentos pueden tener reducción en su coste, pero en ningún caso esta reducción supera el 10%.
4) Para el cálculo del coste día en los medicamentos que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m^2. Además este coste se calcula

considerando el máximo aprovechamiento de dosis de los viales. En el cálculo del coste no se tiene en cuenta los costes adicionales de usar dexametasona, ya que este coste lo tienen todos los tratamientos evaluados.
5) Sólo disponemos datos de duración máxima de tratamiento para Bortezomib (estudio APEX[11], brazo de bortezomib, 273 días), por tanto, solo hemos podido calcular coste del tratamiento global para Bortezomib. Para los otros tres fármacos, al no disponer de estos datos, nos referimos al coste por unidad de tiempo (coste tratamiento/año).
Para hacer un coste del tratamiento total, cabría la posibilidad de usar la SLP de lenalidomida en el estudio europeo MM-010: 11,3 meses. Hemos preferido no hacerlo así, y calcular el coste/tratamiento/año, ya que no conocemos la duración media del tratamiento, que es la que determina el coste. Si empleáramos la mediana de SLP, estaríamos infraestimando considerablemente el coste medio del tratamiento. Esto se puede ver claramente comprobando la gráfica de SLP del estudio MM-010, ya que la pendiente de SLP es considerablemente más suave a partir del 50% de eventos. Por tanto, estimamos que la duración media del tratamiento con talidomida y lenalidomida va a ser superior al año. Bortezomib sí tiene una duración del tratamiento limitada específicamente, y por eso se refleja en el cálculo de coste.
Aunque algo similar sucedería con bendamustina (la pendiente de tiempo hasta fallo del tratamiento es algo más suave a partir del 50% de eventos), sin embargo el coste medio del tratamiento se vería reducido al retirarla si existe remisión. Este es el motivo de que, en el estudio pivotal en primera línea, aunque el tiempo hasta fallo de tratamiento es superior a 12 meses, la mediana de ciclos administrados sea de 6,8 (6,3 meses). Lo mismo ocurriría con bortezomib: el coste del tratamiento se vería reducido al considerar que los pacientes con remisión completa reciben sólo 2 ciclos más y se retira, pero todo esto es difícilmente cuantificable, ya que no sabemos el tiempo medio que tardan los pacientes en conseguir respuesta completa con bortezomib o bendamustina.
6) Tenemos datos muy diferentes de los costes asociados a la administración de medicamentos en Hospital de Día. Estos costes van desde 13,64€ por administración, que es el coste solo del personal de enfermería hasta los 150-263€ por administración intravenosa y 20€ por administración subcutánea, si tenemos en cuenta los costes oficiales de facturación en Valencia y los costes estimados en Andalucía (ver Diario Oficial de la Comunidad Valenciana 5922/29.12.2008, pág 93344 y Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, Orden 20 de Julio de 2005, pág 47)[23]. Hemos calculado los costes asociados de la tabla considerando un coste aproximado de 20€ para la administración subcutánea y de 100€ para administración intravenosa.
7) Límites de costes al utilizar dosis de 120 mg/m^2 y 150 mg/m^2 de bendamustina.
8) Coste Eficacia Incremental calculado para el tratamiento de un año, teniendo en cuenta que si no hay progresión de la enfermedad ni efectos adversos que hagan discontinuar tratamiento, el tratamiento con lenalidomida se mantiene de forma indefinida (para el cálculo asumimos un año) y el tratamiento con bortezomib como máximo se mantiene 273 días (aproximadamente 9 meses).
9) Coste del tratamiento con Bortezomib en la duración máxima de tratamiento (9 meses). Si el paciente consigue una Respuesta Completa antes de este periodo, se dan dos ciclos más y se para el tratamiento, por lo que el coste del tratamiento sería menor.
10) Por todo lo anterior, el cálculo del coste diferencial es meramente orientativo: estamos comparando coste total de bortezomib con coste anual del resto, y sin tener en cuenta reducciones de costes de bortezomib y sobre todo de bendamustina por remisión completa en algunos pacientes.

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	**VARIABLE evaluada**	**RP Lenalidomida (A)**	**RP Bortezomib (B)**	**NNT (IC 95%)**	**Coste incremental (A-B)**	**CEI (IC95%)**
Estudio de seguimiento del ensayo VISTA	Respuesta Parcial en pacientes pretratados con VMP.	**64%**	**32%**	**3** (1,7-25)	**48.733 €**	**146.199 €** (82.846 € - 1.218.325€)

Referencia	**VARIABLE evaluada**	**Lenalidomida-Dexametasona (A)**	**Placebo-Dexametasona (B)**	**Diferencia**	**Coste incremental (A-B)**	**CEI (coste incremenal / mes)**
Estudio MM-009	Mediana de **Tiempo hasta la progresión** en pacientes pretratados con Bortezomib	**10,3 meses**	**3,3 meses**	**7 meses**	**81979 €**	**11.711,3 €**
	Mediana de **Supervivencia Global (SG)**	**29,6 meses**	**20,2 meses**	**9,4 meses**	**81979 €**	**8.721,17 €**

Según los datos calculados a partir de los datos de eficacia del estudio de seguimiento del ensayo VISTA[7], conseguir una respuesta en un paciente, que probablemente sea parcial, usando Lenalidomida en vez de Bortezomib en pacientes pretratados con Bortezomib-Melfalán-Prednisona, supone un coste adicional de 146.199€ (valor meramente orientativo, por las deficiencias del cálculo del coste incremental).

Según los datos de eficacia del ensayo MM-009[5] y el coste del tratamiento, conseguir un mes sin progresión de la enfermedad al usar lenalidomida-dexametasona en vez de placebo-dexametasona, tiene un coste estimado de 11.711,3€ (140.535,6 €/año).

De la misma forma, hemos estimado que cada mes de supervivencia que se consigue al usar lenalidomida-dexametasona en vez de placebo-dexametasona, tiene un coste de 8.721,17 €/mes (104.654,04 €/año).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

→ *Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de la Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria sobre el uso de lenalidomida en combinación con dexametasona en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario*. Servicio Catalán de Salud (CatSalut)[17].

Este informe considera que el coste eficacia incremental de lenalidomida con respecto a bortezomib es muy elevado por lo que su planteamiento es reservar el uso de lenalidomida-dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios a bortezomib en primera línea, y que en segunda línea no sean candidatos a un retratamiento con bortezomib.

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

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes **9 pacientes** *(1)*	Coste incremental por paciente (Lenalidomida vs Bortezomib)	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Respuesta Parcial (RP)	**48.733€/año**	**3**	**438.597€**	**3**

1) Según los datos de pacientes con lenalidomida de nuestro Hospital, estimamos unos 9 pacientes/año para un Hospital medio de 500 camas.

Estimamos que se beneficiarían, en términos de respuesta (en general respuesta parcial), 3 pacientes usando lenalidomida en lugar de bortezomib. El coste que supondría este beneficio sería 438.597€.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción en Atención Primaria.

No procede. Todos los fármacos evaluados son de uso hospitalario.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes **203 pacientes** *(1)*	Coste incremental por paciente (Lenalidomida vs Bortezomib)	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Respuesta Parcial (RP)	**48.733 €/año**	**3**	**9.892.799 €**	**68**

1) Estimación de pacientes calculada con los datos demográficos de nuestro hospital y de la Comunidad Autónoma de Andalucía, a partir de los pacientes/año con lenalidomida de nuestro hospital.

Estimamos que se beneficiarían en la Comunidad Autónoma de Andalucía, en términos de respuesta (en general respuesta parcial), 68 pacientes usando lenalidomida en lugar de bortezomib. El coste que supondría este beneficio sería de 9.892.799€.

Teniendo en cuenta que el 41% de los pacientes pretratados con bortezomib responden a bortezomib (estudio seguimiento ensayo VISTA), si utilizáramos bortezomib antes que lenalidomida en segunda línea, estimamos que esto supondría un ahorro en Andalucía que podría estar en el rango de unos 4 millones de euros.

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

EFICACIA:

Con todos los resultados obtenidos, la combinación de Lenalidomida-dexametasona ha demostrado ser eficaz en términos de SG y SLP, en pacientes que han recibido como primera línea de tratamiento una terapia estándar actual para la enfermedad (Bortezomib o Talidomida). La Respuesta Completa tras recibir Bortezomib-Melfalán-Prednisona en el estudio de seguimiento del ensayo VISTA[7] es similar para Lenalidomida y Bortezomib en segunda línea, si bien para esta variable, el estudio carece de poder estadístico. La diferencia estadísticamente significativa de Lenalidomida vs. Bortezomib la encontramos en términos de respuesta global (generalmente RP), donde Lenalidomida aporta un 32% más de RP que Bortezomib en pacientes pretratados con Bortezomib-Melfalán-Prednisona.

Bortezomib en monoterapia comparado con dexametasona, ha demostrado aumento de SG y tiempo hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes pretratados, incluido el subgrupo de pacientes que solo ha recibido una terapia previa (2ª línea de tratamiento). Si bien hay que decir que existe poca evidencia sobre el uso de Bortezomib en 2ª línea, tras una primera línea con terapia a base de Bortezomib, actual terapia estándar en los pacientes con mieloma que no han sido nunca tratados.

En pacientes que han recibido como primera línea tratamiento a base de Melfalán, y que nunca han utilizado Bortezomib o Talidomida, no hay resultados concluyentes de cuál de los 3 fármacos (Lenalidomida, Bortezomib o Talidomida) es más eficaz. El estudio nórdico señala que no hay diferencias en SG y SLP entre Talidomida y Bortezomib. Sin embargo, tras el cruzamiento de pacientes entre ambas ramas de tratamiento por progresión de la enfermedad, se obtiene una mayor respuesta en los pacientes de la rama talidomida-dexametasona que reciben bortezomib-dexametasona que viceversa. Bortezomib se reservaría para pacientes con mayor comorbilidad.

Bendamustina no presenta estudios concluyentes de su eficacia en 2ª línea, por lo que quedaría como última alternativa en términos de eficacia a los otros 3 fármacos, cuando el paciente tenga problemas neurológicos de base o se produzcan durante el tratamiento con estos fármacos, y para utilizarla habría que recurrir a un uso fuera de indicación.

SEGURIDAD:

El perfil de seguridad de estos fármacos es complejo, si bien, en gran medida, excepto bendamustina, siguen un patrón similar de reacciones adversas.

Lenalidomida presenta como principales reacciones adversas responsables de abandono de tratamiento los problemas tromboembólicos y la neutropenia, si bien estos efectos adversos pueden controlarse en un primer momento con terapia de soporte (factores estimulantes y anticoagulantes), y con disminución de la dosis, antes de decidir la discontinuación de tratamiento.

Al estar relacionada estructuralmente con talidomida, lenalidomida tiene un potencial neurotóxico a largo plazo, aunque los casos de neuropatía por lenalidomida son menores que con talidomida o bortezomib.

Aparece un problema de seguridad con lenalidomida a raíz de la alerta de la AEMPS, sobre la aparición de segundas neoplasias malignas en pacientes tratados con Lenalidomida (aunque en otras indicaciones). Se han realizado nuevos estudios de seguridad sobre el fármaco. El Comité de Medicamentos de uso Humano de la EMA emitió un informe de seguridad sobre Lenalidomida, en el que determinaba, que a pesar de esta reacción adversa, el beneficio superaba a los riesgos en el uso de Lenalidomida en mieloma múltiple.

Talidomida y Bortezomib coinciden en sus principales causas de discontinuación de tratamiento y/o no comienzo del mismo. Como posible causa de discontinuación tenemos la triada de problemas hematológicos (Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia), que puede ser tratada con terapia de soporte (factores eritropoyéticos y estimulantes), si bien este problema se acentúa más en el caso de Talidomida.

El principal problema de seguridad con Talidomida y Bortezomib, y que condiciona, tanto el abandono de tratamiento como su indicación en los pacientes con mieloma, es la neuropatía periférica y el dolor neuropático, por lo que se puede considerar este efecto adverso el principal determinante de la elección de un tratamiento u otro en términos de seguridad.

Bendamustina, al tratarse de un agente antineoplásico, produce los efectos adversos propios de estos fármacos: mielosupresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia; con los problemas que se derivan de estos efectos (infecciones, etc).
Otro de los problemas de seguridad que presenta bendamustina, está relacionado con su forma de administración en perfusión intravenosa. El riesgo de extravasación con bendamustina puede derivar en casos aislados de necrosis epidérmica tóxica, lisis tumoral y anafilaxia.

Por el contrario, bendamustina no produce en los pacientes reacciones adversas de tipo neurológico, por lo que puede ser una alternativa a los otros fármacos cuando produzcan neuropatía en los pacientes, o cuando por problemas neurológicos de base, lo pacientes no pueden recibir talidomida, bortezomib o lenalidomida.

ADECUACIÓN / COMODIDAD:

Comodidad para el paciente:

- Lenalidomida y talidomida son fármacos por vía oral, mientras que el bortezomib se administra en forma de bolo vía IV o SC, en hospital de día, los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días y Bendamustina se administra a una dosis de 120-150 mg/m^2 en perfusión intravenosa contínua de 30 a 60 minutos de duración, en hospital de día, los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días.

COSTE:

En términos de coste, el coste global de lenalidomida es muy superior al resto de fármacos evaluados.

Si comparamos Lenalidomida con Bortezomib, que son los dos fármacos con la indicación aprobada y con un mayor coste, el empleo de lenalidomida parece claramente ineficiente, suponiendo un impacto económico muy elevado, y haciendo necesario que su uso sea restringido al subgrupo de pacientes más beneficiado con el mismo.

Los tratamientos con bendamustina o talidomida son de menor coste que los anteriores.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

☐ **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital

☐ **B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital

☐ **C-1**.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

☐ **C-2.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la g*estión.* Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a** las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

X D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas.

☐ **E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

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

→ Pacientes *con mieloma múltiple que han recibido primera línea de tratamiento con Bortezomib y no han progresado durante el tratamiento ni en los 6 meses posteriores (criterio NCCN):*

- Reintroducir bortezomib en segunda línea de tratamiento, evaluando la respuesta cada 3 semanas (las primeras 39 semanas) y a partir de aquí cada 6 semanas. Si se obtiene

respuesta completa, se darán 2 ciclos de tratamiento más y se discontinuará el tratamiento. El periodo máximo de tratamiento con Bortezomib es de 9 meses.

Criterios de progresión de enfermedad con Bortezomib se define por cualquiera de las siguientes características:
- aumento de proteína M en suero u orina de más del 25%, o
- aumento de células plasmáticas medulares de más del 25%, o
- una nueva lesión ósea, o
- nuevo plasmocitoma, o
- aumento del tamaño de estas lesiones (ósea o plasmocitoma), o
- aparición de hipercalcemia.

→ Pacientes *con mieloma múltiple que han recibido Bortezomib en primera línea, y han presentado progresión durante el tratamiento o en los 6 primeros meses tras su finalización:*

- Tratamiento con lenalidomida en segunda línea de tratamiento, discontinuando el tratamiento cuando haya progresión de la enfermedad o efectos adversos graves.

Criterios de progresión de enfermedad con Lenalidomida se define por cualquiera de las siguientes características:
- aumento de más de 500 mg de proteína M sérica, en comparación con el valor nadir, o
- aumento absoluto de 200 mg de proteína M en orina de 24 horas, o
- una nueva lesión ósea, o
- nuevo plasmocitoma, o
- aumento del tamaño de estas lesiones (ósea o plasmocitoma), o
- desarrollo de hipercalcemia, con un Calcio sérico > 11,5 mg/dl (2,9 mmol/L).

→ Pacientes *con mieloma múltiple refractario o en recidiva que han recibido primera línea de tratamiento con Talidomida:*

- Tratamiento con bortezomib en segunda línea de tratamiento, evaluando la respuesta cada 3 semanas (las primeras 39 semanas) y a partir de aquí cada 6 semanas. Si se obtiene respuesta completa, se darán 2 ciclos de tratamiento más y se discontinuará el tratamiento. El periodo máximo de tratamiento con Bortezomib es de 9 meses.

→ Pacientes *con mieloma múltiple refractario o en recidiva que han recibido primera línea de tratamiento con Melfalán-Prednisona:*

- Tratamiento en segunda línea con bortezomib o talidomida. Talidomida es mucho más eficiente, pero se trataría de una indicación no incluida en ficha técnica.

→ Pacientes *con mieloma múltiple refractario o en recidiva que han recibido primera línea de tratamiento con Bortezomib o Talidomida y han sufrido neuropatía o dolor neuropático debido al tratamiento:*

- Tratamiento en segunda línea con lenalidomida o bendamustina (aunque su indicación aprobada en ficha técnica es en primera línea).

En caso de otros motivos de intolerancia a Bortezomib, la selección del fármaco en segunda línea dependerá de cada caso y del perfil de reacciones adversas.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Hematología. Segunda Línea en Mieloma Múltiple.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1) Ficha técnica de Lenalidomida (Revlimid®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf Consulta Septiembre 2012.

2) Ficha técnica de Bortezomib (Velcade®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf Consulta Septiembre 2012.

3) Ficha técnica de Bendamustina (Levact®). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72571&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf Consulta Septiembre 2012.

4) Ficha técnica de Talidomida (Thalidomide Celgene®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf Consulta Septiembre 2012.

5) Weber DM, Chen C, Nievizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Eng J Med 2007;357(21):2133-2142.

6) Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Eng J Med 2007;357(21):2123-2132.

7) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M, Shpilberg O et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone compared with Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated follow-up and impact of Subsequent Therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol 2010;28:2259-2266.

8) Damaj G, Malard F, Hulin C, Caillot D, Garidi R, Royer B et al. Efficacy of Bendamustine in relapsed/refractorty myeloma patients: results from the French compassionate use program. Leukemia & Lymphoma 2012;53(4):632-634.

9) Michael M, Bruns I, Bölke E, Zohren F, Czibere A, Safaian NN et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Med Res 2010;15:13-19.

10) Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT et al. Thalidomide and dexamethasone vs. Bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. European Journal of Haematology 2012;88:485-496.

11) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.

12) Asensi Díez R, Ruano Camps R. Lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de recaída del mieloma múltiple. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía. 25.06.2008. Disponible en: http://www.sas.junta-

andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../../publicaciones/datos/321/html/Home.htm Consulta Octubre 2012.

13) Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. 24.11.2008 En: National Guideline Clearinghouse. Disponible en: http://guidelines.gov/content.aspx?id=14705&search=multiple+myeloma Consulta Noviembre 2012.

14) Thalidomide in multiple myeloma. 20.01.2010. En: National Guideline Clearinghouse. Disponible en: http://guidelines.gov/content.aspx?id=24047&search=multiple+myeloma Consulta Noviembre 2012.

15) Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who received at least one prior therapy. 06.2009 En: National Guideline Clearinghouse. Disponible en: http://guidelines.gov/content.aspx?id=15034&search=multiple+myeloma Consulta Noviembre 2012.

16) Multiple myeloma (MM). 30.05.2007. En: National Guideline Clearinghouse. Disponible en: http://guidelines.gov/content.aspx?id=11039&search=multiple+myeloma Consulta Noviembre 2012.

17) Esteve J, Bladé J, Oriol A. Lenalidomida en combinación amb dexametasona en el tractament de pacients amb mieloma múltiple recaigut o refractari. Informe tècnic i acord del Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). 27.10.2011. Disponible en: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Dictamen-CFT-MHDA/dictamen_lenalidomida.pdf

18) Oriol A, Giraldo P, Kotsianidis I, Couturier C, Angermund R, Broer E et al. Efficacy and Safety of Bortezomib-based retreatment in Multiple Myeloma patients relapsing after Bortezomib-containing first-line therapy: a retrospective study.Abstract presentado en el 17º Congreso de la EHA (European Hematology Association). Amsterdam. Junio 2012.

19) Durie BG, Moreau P, Sonneveld P, Morgan GJ, Lahuerta JJ, Beksac M et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed: IMF study. Abstract presentado en el 11º Congreso de la ASCO (American Society of Clinical Oncology). Chicago. Junio 2012.

20) Lenalidomida (Revlimid®): posible riesgo de segundas neoplasias primarias. Información sobre seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Marzo 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/marzo/informe-medicamentos.htm

21) Assessment report for Revlimid. European Medicines Agency. 13.01.2012. EMA/862776/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500122184.pdf

22) Montse Vilanova. Lenalidomida en segona línia de mieloma multiple. Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital Son Llatzer, 15/1//2009. Disponible: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Lenalidomida_HSLL_1009.pdf . Consulta Diciembre 2012.

23) Monje Agudo P, Alegre del Rey EJ. Denosumab en prevencion de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 01.07.2012. Disponible en: http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../../publicaciones/datos/321/html/Home.htm

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/13

Decisión adoptada por el Comité: **D.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: las detalladas en el apartado 8.2 *Lugar en la terapéutica y Condiciones de uso en Hospital.*

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

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

Los autores/revisores de este informe, 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

José Francisco López Vallejo, Emilio Jesús Alegre del Rey.
Diciembre de 2012.

ANEXO APARTADO 5.2.b

INFORME EPAR de la EMA (RESULTADOS COMBINADOS MM-009 y MM-010)

a-1) 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**
TOTAL	**5**
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 / no consta= 0 **Rango de puntuación:** 0-5 **Estudio de baja calidad:** Puntuación < 3	

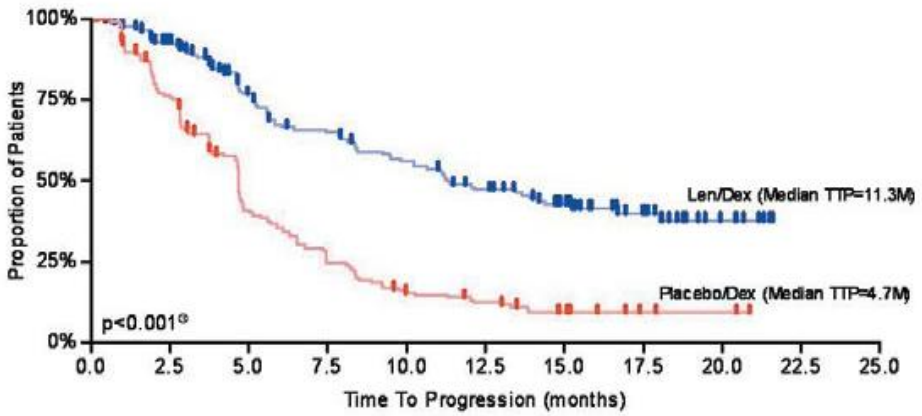
b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO
INFORME EPAR de la EMA (RESULTADOS COMBINADOS MM-009 y MM-010)

	SI/NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	El comparador es placebo, no un comparador activo, pese a que en la época del ensayo así lo fuera
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	SG y Tiempo hasta la progresión
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se utilizan en la práctica clínica habitual.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empr.	Texto de la alegación	Respuesta
Miguel Muñoz Sánchez Associated Director, Medical Affairs Hematology Celgene S.L	*PROPUESTA SOBRE EFICACIA* ✓ *Dado que el comparador en los ECAs MM-009 y MM-010 es el estándar de tratamiento en la fecha de diseño de los estudios (año 2002), sugerimos completar la expresión en **esta Guía** referente a que lenalidomida+dexametasona se compara con placebo de lenalidomida+dexametasona.* ✓ *Dado que el tratamiento con lenalidomida es hasta progresión, y no por un número limitado de ciclos, sugerimos incluir en **esta Guía** separadamente las tasas de abandonos por acontecimiento adverso en los ECAs MM-009 y MM-010 es de 8,8-19,8%, y las tasas de abandono por progresión de enfermedad de cada brazo de tratamiento (38,4% en el brazo de lenalidomida+dexametasona vs 71,6% placebo+dexametasona)* ✓ *Incluir en **esta Guía** por separado los datos de eficacia en 2ª línea (1ª recaída) y en 3ª y posteriores líneas de tratamiento (con ventaja tanto en TTP, p=0.026, como en Supervivencia Global p=0.041)* ✓ *Corregir en **esta Guía** las calificaciones de validez interna de los estudios ("1" para enmascaramiento y "SI" para comparador)* ✓ *Inclusión en **esta Guía** de datos adicionales sobre la comparación indirecta sobre la eficacia de lenalidomida y bortezomib, de modo que se pueda percibir mejor los datos de eficacia, según la duración de los periodos de seguimiento en las diversas publicaciones.* ✓ *Eliminación de **esta Guía** en el texto de la recomendación del CatSalut sobre la suspensión del tratamiento de lenalidomida en el 4º mes, dado que se basa en un estudio de lenalidomida en monoterapia.* ✓ *Inclusión de los datos de mejoría de la calidad de la respuesta con a lo largo del tratamiento con lenalidomida (Harousseau et al) en **esta Guía.***	Ya está así expresado. El abandono por progresión no representa más que la variable de progresión misma, y la evaluación de este evento debe hacerse por análisis de supervivencia (como ya se hace), no por tasa directa al finalizar el estudio. Una evaluación como ésta debe seleccionar la información relevante, incluyendo análisis por subgrupos sólo cuando sean útiles para el posicionamiento. La perspectiva de este análisis es la utilidad del estudio para el posicionamiento actual, usar placebo como comparador es claramente deficitario. Incluso con la perspectiva de hace años, al menos se podría haber comparado con talidomida. Se trata de una comparación indirecta no ajustada, por lo que los datos no son fiables y no merece mayor reseña. Además, la similaridad de los estudios es baja, y la aplicabilidad al posicionamiento en nuestro caso (post-VISTA), realmente nula. Si la eliminaramos, estaríamos expresando la recomendación de Cat Salut de forma incompleta. No se trata en esta evaluación de una recopilación exhaustiva de datos, sino de presentar los relevantes para el posicionamiento. No es el caso.

	✓ *Inclusión de los criterios clínicos del empleo del retratamiento con bortezomib en **esta Guía**.*	Esto se hace en el posicionameinto.
Miguel Muñoz Sánchez Associated Director, Medical Affairs Hematology Celgene S.L	*PROPUESTA SOBRE SEGURIDAD* ✓ *Inclusión de la tabla completa de acontecimientos adversos de bortezomib, al estilo de las incluídas para lenalidomida y talidomida en **esta Guía**.* ✓ *Inclusión en **esta Guía** de los datos sobre neuropatía y tromboembolismo procedentes del estudio europeo PASS en condiciones de uso clínico habitual.* ✓ *Solicitamos la eliminación de la referencia de la AEMPS sobre SNPs en primera línea de tratamiento incluída en **esta Guía**.*	Sólo se ha hecho para lenalidomida –no para talidomida- porque la evaluación se centra en ésta; la seguridad de las alternativas se expresa de forma más resumida. Reiteramos que no se trata de una acumulación exhaustiva de información, sino de un resumen de la información que es relevante para el posicionamiento. Asimismo, es evidente que una alerta de la AEMPS debe citarse.
 * p-value from log-rank test		
Miguel Muñoz Sánchez Associated Director, Medical Affairs Hematology Celgene S.L	*PROPUESTA SOBRE COSTES* ✓ *La diferencia en el coste de la terapia entre lenalidomida y bortezomib difiere considerablemente respecto a lo presentado en el borrador de **esta Guía**, básicamente debido a que la duración de la terapia estimada para lenalidomida no es correcta. Según los cálculos realizados en estas alegaciones la diferencia en el coste de la terapia entre lenalidomida y bortezomib se encuentra en un rango de 26.012 € - 30.746 € (aproximadamente un 33% inferior a lo estimado en esta Guía).* ✓ *El coste-efectividad incremental utilizado en esta Guía es el coste/NNT para conseguir una respuesta parcial. Este ratio posee muchas limitaciones para medir la eficiencia de una terapia en pacientes con rrMM, tanto por el horizonte temporal como por la variable de eficacia considerados en el cálculo. Alternativamente, en estas alegaciones se presenta un análisis coste-efectividad incremental de lenalidomida vs. bortezomib en pacientes con rrMM en España medido en Coste por AVG (40.245 €/AVG) y Coste por AVAC ganados (56.351 €/AVAC), demostrando que lenalidomida*	La propuesta sugiere hacer un cálculo del coste de tratamiento total con lenalidomida. Y para ello insta a que se use la SLP de lenalidomida en el estudio europeo MM010: 11,3 meses. Nosotros hemos preferido no hacerlo así, y calcular el coste/tratamiento/año, ya que no conocemos la duración media del tratamiento, que es la que determina el coste. Si empleáramos la mediana de SLP, estaríamos infraestimando considerablemente el coste medio del tratamiento. Esto se puede ver claramente comprobando la gráfica de

	frente a bortezomib es una terapia coste-efectiva desde el punto de vista del SNS, situándose por debajo del umbral de eficiencia estipulado por varios organismos oficiales para este tipo de patología (NICE, OMS). ✓ *Otras medidas utilizadas en **esta Guía** para medir el coste-efectividad son el coste/TTP y coste/SG para lenalidomida vs. dexametasona. Estas medidas carecen de valor si no se comparan con la terapia alternativa, bortezomib. En este sentido en las alegaciones presentadas se incluyen los ratios coste/TTP y coste/TTP ganado de lenalidomida y bortezomib en las diferentes líneas de tratamiento, demostrando que lenalidomida es el tratamiento más eficiente desde el punto de vista farmacoeconómico especialmente para los pacientes en 1ª recaída (2ª línea). Por otro lado, también se presenta un amplio análisis del modelo coste-efectividad que compara lenalidomida vs. bortezomib en el que se estima la SG a largo plazo para ambas terapias incorporándose a la variable de eficacia AVAC. Cuando se realiza un sub-análisis de los pacientes en primera recaída el ratio coste-eficacia de lenalidomida vs. bortezomib demuestra que en 2ª línea lenalidomida es una terapia eficiente (36.157 €/AVG y 50.483 €/AVAC).* ✓ *En el borrador de **esta Guía** se realiza una estimación del impacto económico global de lenalidomida en un hospital para una población de 9 pacientes con rrMM tratados. A partir de las modificaciones realizados en el cálculo de los costes de la terapia con lenalidomida, el impacto económico estimado en estas alegaciones es considerablemente inferior (entre un 28% a 39%) pasando a estar en un rango de 234.108€ - 276.714€, aproximadamente 130 mil € menos que lo estimado en **esta Guía**.* ✓ *Así mismo, se realiza una estimación del impacto económico global de lenalidomida en la Comunidad Autónoma de Andalucía para una población de 203 pacientes tratados con rrMM. A partir de las modificaciones realizados en el cálculo de los costes de la terapia con lenalidomida, el impacto económico es considerablemente inferior (entre un 28% a 39%) pasando a estar en un rango de 5.280.436 € - 6.241.438 €, aproximadamente 3 millones de € menos que lo estimado en **esta Guía**.* ✓ *Por último, en el borrador de esta Guía se menciona la tasa de respuesta en retratamiento con bortezomib para justificar su utilización en 2ª línea y de esa forma ahorrar recursos al sistema sanitario. No obstante, tal y como se menciona en los puntos anteriores lenalidomida en 1ª recaída (2ª línea) es el tratamiento más eficaz y coste-efectivo frente a bortezomib y frente a su utilización en 3ª línea o posteriores, por lo que resulta ser el tratamiento más eficiente para los pacientes con MMrr en 2ª línea desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud. Por tanto, relegar lenalidomida a líneas de tratamiento finales no solo perjudica a los pacientes sino que es ineficiente desde el punto de vista de utilización de los recursos sanitarios.*	SLP de ese estudio, ya que la pendiente de SLP es considerablemente más suave a partir del 50% de evento Por tanto, estimamos que la duración media del tratamiento con lenalidomida va a ser superior al año. Para que quede explicado en el informe, hemos añadido todas estas consideraciones tras la tabla de costes. Bortezomib sí tiene una duración del tratatamiento limitada específicamente, y por eso se refleja en el cálculo de coste. Las afirmaciones sobre eficacia y eficiencia en segunda línea de lenalidomida en pacientes previamente tratados exitosamente con bortezomib no vemos que se basen en comparaciones clínicas, de las que desgraciadamente carecemos.
Iratxe Abarrategui / Sergio Ostalé Medical Affairs / Market Access Manager Janssen	**<u>Evaluación de la eficacia</u>**: En apartado 5.1 del informe se evalúan los datos de eficacia de lenalidomida en base a sus ensayos de registro, en combinación con dexametasona, y en los datos del ensayo VISTA sobre terapias subsiguientes a la primera línea. En el caso de bortezomib, la evidencia en eficacia se centra en tres estudios: APEX (fase III de bortezomib en monoterapia), Grupo Nórdico (fase III VelDex vs ThalDex tras melfalán) y el análisis de terapias posteriores del ensayo VISTA. 1. En el ensayo VISTA, los autores no elaboran conclusiones en	Creemos que es lo que refleja

-Cilag, S.A	base a las terapias subsiguientes dado que se trata de pacientes fuera de ensayo, no aleatorizados y con un número muy reducido (22 sobre un total de 682 inicialmente aleatorizados en la primera línea) lo que no permite hacer estimaciones de ningún tipo. La única mención que se hace es que VMP en primera línea no condiciona tratamientos posteriores, incluyendo el propio bortezomib, concluyendo que el retratamiento es una opción viable (ver Anexo 1.1). En el punto 5.2.b se toma el ensayo APEX como comparativa de eficacia a los ensayos de registro de Lenalidomida (MM-09 y MM-010), comparándose Bortezomib en monoterapia frente a Lenalidomida en combinación con Dexametasona. 2. Bortezomib, siendo eficaz en monoterapia, lo es más en combinación con dexametasona. Este hecho ha dado lugar a que en la práctica clínica se utilice de forma habitual y mayoritaria la combinación bortezomib-dexametasona. Por lo que consideramos que para hacer una comparación con lenalidomida-dexametasona, lo adecuado sería hacerla con bortezomib-dexametasona y no con bortezomib en monoterapia. Además, más allá de la práctica clínica habitual, existen diversos estudios que avalan la eficacia de la combinación bortezomib-dexametasona en recaída. Las tasas de respuesta en estos estudios están en el intervalo 50%-70%, resultando ser comparables a las obtenidas en los ensayos de registro de lenalidomida. (Ver en Anexos 1.2 y 1.3: Moreau et al., Dimopoulos et al. y Hrusovsky et al.) En el apartado 5.4 del informe, en la parte de las Guías de Práctica Clínica, se menciona a lenalidomida como el estándar en segunda línea de tratamiento y la opción más aceptada, situando a bortezomib, en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada, como alternativa cuando el paciente está en disposición de utilizar altas dosis de quimioterapia. 3. Recientemente se ha publicado (Ludwig et al.) un algoritmo de consenso en el que se sitúan las dos opciones de tratamiento en recaída (bortezomib o lenalidomida) como dos opciones igualmente válidas. Solamente se especifica que una de las opciones es más recomendable en las siguientes situaciones: Se considera que la opción más apropiada es lenalidomida si existe una toxicidad neurológica previa relevante y se considera que bortezomib es la opción más apropiada en el caso de insuficiencia renal o riesgo tromboembólico o cardiovascular. 4. Adicionalmente, resulta conveniente considerar la eficacia del retratamiento con bortezomib en una segunda línea, tras una primera línea con bortezomib (ver Anexo 1.3): • Con bortezomib la duración de los tratamientos es finita en el tiempo. Una vez finalizado el tratamiento (8 ciclos: alrededor de 6 meses en 2ª línea), el paciente se encuentra en un período libre de tratamiento hasta la recaída. Por tanto, el paciente se encuentra en respuesta, sin medicación ni coste asociado • El retratamiento ha resultado ser una opción eficaz y segura en los pacientes que responden previamente a bortezomib, con tasas de respuesta global de entorno al 60% en pacientes altamente pretratados • Las guías NCCN sitúan la posibilidad de retratar si se cumplen 6 meses en respuesta tras la finalización de la primera terapia	el texto y son los datos de los que disponemos para hacer un posible análisis de qué fármaco utilizar en una segunda línea No se ha hecho en este informe ninguna comparativa de los resultados del APEX con los pivotales de lenalidomida. No le hemos dado relevancia a la comparación indirecta, ni siquiera hemos expresado sus datos. Se tienen en cuenta
Iratxe Abarrategui / Sergio Ostalé	**<u>Evaluación de la seguridad</u>**: En apartado 6.3 se comenta que el tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica. 5. En este sentido, es muy importante tener en cuenta que	

Medical Affairs / Market Access Manager Janssen-Cilag, S.A	recientemente se ha autorizado el uso de bortezomib por vía subcutánea, lo que reduce de forma significativa la aparición de la neuropatía periférica manteniendo una eficacia similar a la vía intravenosa en todos los parámetros evaluados (tasa de respuestas, tiempo hasta la progresión, supervivencia global, etc.). La incidencia de neuropatía periférica disminuyó de forma estadísticamente significativa al administrar bortezomib por vía subcutánea, siendo especialmente importante la disminución de la correspondiente a grado ≥3: que paso del del 16% en la vía IV al 6% en la vía SC (p=0.03). (Ver Anexo 2.1) **Evaluación del área económica** En el apartado 7.1, los costes asociados a lenalidomida y bortezomib se calculan en base a coste de tratamiento año teniendo en cuenta que si no hay progresión de la enfermedad ni efectos adversos que hagan discontinuar tratamiento, el tratamiento con lenalidomida se mantiene de forma indefinida (para el cálculo asumimos un año) y el tratamiento con bortezomib como máximo se mantiene 273 días (aproximadamente 9 meses). 6. El concepto "coste por día" o "coste por año" aplica a un fármaco que se da hasta progresión, como es el caso de lenalidomida. Consideramos que con bortezomib, el cálculo se debería hacer por coste de tratamiento completo (8 ciclos, 6 meses). Con bortezomib la duración de los tratamientos es finita en el tiempo. Una vez finalizado el tratamiento, el paciente se encuentra en un período libre de tratamiento hasta la recaída. Por tanto, el paciente se encuentra en respuesta, sin medicación ni coste asociado. (Ver Ficha Técnica de Velcade®, y Anexos 1.2 y 1.3) Según el apartado 7.1, el coste de tratamiento por año con lenalidomida es de 81.979€ y de 38.250.03€ en el caso de bortezomib, estableciéndose una diferencia de 42.686,47€ a favor de bortezomib si contamos los costes asociados de hospital de día. 7. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto en el punto 6, el coste del tratamiento completo con bortezomib sería de 24.582€ (ver Anexo 3.1), y por tanto la diferencia sería de 57.397€ a favor de bortezomib, en lugar de los 42.686,47€ que indica el informe. En el apartado 7.2, según los datos calculados en a partir de los datos de eficacia del estudio de seguimiento del ensayo VISTA7, conseguir una respuesta en un paciente, que probablemente sea parcial, usando lenalidomida en vez de bortezomib en pacientes pretratados con bortezomib-melfalán-prednisona, supone un coste adicional de 128.059,41 €. 8. Consideramos que los datos de eficacia en terapias subsiguientes que aparecen en el ensayo VISTA no son adecuados para establecer una comparación directa de coste-eficacia entre bortezomib y lenalidomida, ya que son datos fuera de ensayo clínico (por tanto no se trata de brazos aleatorizados ni comparables), no era el objetivo del estudio y además el número de pacientes es muy reducido. Esta información está más desarrollada en el primer punto de nuestro informe. Esta consideración debería ser tenida en cuenta en cualquier cálculo o conclusión que se haga en base a los resultados del ensayo VISTA. 9. En caso de utilizar estos datos, y aplicando el criterio establecido en los puntos 6 y 7, el coste adicional de lenalidomida sería de 172.191 € en lugar de los 128.059,41€ mencionados (ver Anexo 3.2).	En el apartado de seguridad, bortezomib se incluye como alternativa, y se ha hecho un resumen muy sucinto, en el que no se han incluido incidencias. Hemos corregido el coste de bortezomib, que efectivamente es menor, al cosiderar que los 3 últimos ciclos son c/35 días. También hemos hecho correcciones en la explicación de los datos, porque al comparar el coste de tratamiento total para bortezomib con el coste de tratamiento anual para el resto (no conocemos su duración media), los resultados son meramente orientativos

Iratxe Abarrategui / Sergio Ostalé Medical Affairs / Market Access Manager Janssen-Cilag, S.A	**Evaluación del área económica (continuación)** En el apartado 7.3 se estima se beneficiarían, en términos de respuesta (en general respuesta parcial), 3 pacientes usando lenalidomida en lugar de bortezomib. El coste que supondría este beneficio sería 384.178,23€. 10. Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente acerca de los datos del ensayo VISTA en esta población, y aplicando el criterio establecido en los puntos 6 y 7, el impacto económico anual de lenalidomida sería de 516.573 € en lugar de los 384.178,23 € mencionados (ver Anexo 3.3). En el apartado 7.4 se estima que se beneficiarían en la Comunidad Autónoma de Andalucía, en términos de respuesta (en general respuesta parcial), 68 pacientes usando lenalidomida en lugar de bortezomib. El coste que supondría este beneficio sería de 8.665.353€. 11. Teniendo en cuenta lo comentario anteriormente acerca de los datos del ensayo VISTA en esta población, y aplicando el criterio establecido en los puntos 6 y 7, el impacto económico anual de lenalidomida sería de 11.651.591€ en lugar de los 8.665.353€.mencionados (ver Anexo 3.4). **Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:** 1. Ficha Técnica de VELCADE® 2. Ficha Técnica de REVLIMID® 3. Richardson, PG et al. Time to event results of the APEX trial Extended follow up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma:final. Blood 2007 110: 3557-3560 4. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow- up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol. 2010; 28(13): 2259-2266 plus appendix 5. Ludwig et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. The Oncologist 2011;16:000–000 6. Weber, DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-42 7. Dimopoulos, M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123-32 8. Moreau, P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non- inferiority study. Lancet Oncol 2011; 12: 431–40 9. Dimopoulos, M et al. Efficacy of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: an interim report from an international electronic observational study. ASH 2010 Poster 15307 10. Hrusovsky I et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – Results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. Oncology 2010;79:247–254 11. NCCN Clinical Practices in Oncology. Multiple myeloma v.1.2013. Available at: http://www.nccn.org/.	